

# MAPFRE MEDICINA

**Symposium Internacional de**



**INSALUD**



**INSTITUTO NACIONAL  
DE MEDICINA Y  
SEGURIDAD DEL TRABAJO**



**FUNDACION MAPFRE MEDICINA**

# MAPFRE MEDICINA

## ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA

**Editor:** José Luis Cabello Flores  
**Director Ejecutivo:** Ricardo Gutiérrez Fayos  
**Director Científico:** Pedro Guillén García

### Comité de Redacción:

Javier Alonso Santos	José Manuel Gómez López
José M. <sup>º</sup> Antón García	Carlos Hernando de Larramendi
Ricardo Cámara Anguita	Carmen Hernando de Larramendi
Antonio Carabias Aguilar	José M. <sup>º</sup> López Puerta
Javier Coba Sotés	José M. <sup>º</sup> Madrigal Royo
Vicente Concejero López	Mariano Malillos Pérez
Francisco de la Gala Sánchez	Joaquín Martínez Ibáñez
José M. <sup>º</sup> Gálvez Failde	Jesús Paylos González
Pedro García Méndez	Montserrat Valls Cabrero

### Consejo Asesor:

Alfred O. Bonati (Florida)	Vicente Moya Pueyo (Madrid)
César Borobia Fernández (Madrid)	Roberto Pastrana Pérez-Canales (Madrid)
René Cailliet (Santa Mónica)	Lars Peterson (Göteborg)
Luis Conde-Salazar Gómez (Madrid)	Juan Plaja Masip (Barcelona)
Jacinto Corbella Corbella (Barcelona)	Raymond Roy-Camille (París)†
Diego Dámaso López (Madrid)	Luis Miguel Ruilope Urioste (Madrid)
José Ramón de Juanes Pardo (Madrid)	Ulises Ruiz Ferrándiz (Madrid)
Manuel de Oya Otero (Madrid)	Carlos Sáenz de la Calzada y Campo (Madrid)
Henry Dejour (Lyon)	Julián Sanz Esponera (Madrid)
Antonio del Río Prego (Madrid)	Salomón Schächter (Buenos Aires)
Andrew A. Fischer (Nueva York)	José María Segovia de Arana (Madrid)
Alberto Gimeno Alava (Madrid)	Juan Tamargo Menéndez (Madrid)
José Luis López-Sendón (Madrid)	Juan A. Traver Aguilar (Madrid)
Fernando Martín Martín (Madrid)	Eliseo Vaño Carruana (Madrid)
María Pilar Martínez Gutiérrez (Madrid)	José Delfín Villalain Blanco (Valencia)
José Mendoza Sarmiento (Toledo)	Enrique Villanueva (Granada)
José Luis Miranda Mayordomo (Madrid)	George W. Wood (Memphis)
Louis Miró (Nimes)	Pedro Zarco Gutiérrez (Madrid)


### Secretaría de Redacción:

Carmen Amado Castela

Los originales o correspondencia deben ser enviados a la siguiente dirección:  
FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA  
Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n. MAJADAHONDA - 28220 MADRID  
Tel.: (91) 626 57 04 - 626 58 52 - 626 55 00 - Télex: 48.125 MAPFR-E - Fax: 626 58 25 - 639 26 07  
e-mail: infofmm@mapfremedicina.es

ISSN: 1133-5602

MAMEE6 9(Supl. I)1-148 (1998)

 FUNDACION MAPFRE MEDICINA

**Edita:** EDITORIAL MAPFRE, S.A. - Paseo de Recoletos, 25 - 28004 MADRID  
**Imprime:** GRÁFICAS MONTERREINA, S.A.  
**Fotocomposición:** NUAN



**FIPP** MIEMBRO DE LA FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE LA PRENSA PROFESIONAL

Publicación trimestral (4 números al año). Textos originales, 1998. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright. Fundación MAPFRE Medicina no se hace responsable del contenido de ningún artículo firmado por autores ajenos al staff editorial de la Revista. Únicamente, publica artículos que reflejan las opiniones individuales de los mismos.



Depósito Legal: M. 37.367-1990 - S.V.R.: 575

## COMITÉ DE HONOR

Excmo. Sr. D. JOSÉ MANUEL ROMAY BECARIA  
Ministro de Sanidad

Excmo. Sr. D. CARLOS ÁLVAREZ JIMÉNEZ  
Presidente de Fundación MAPFRE Medicina

Ilmo. Sr. D. ENRIQUE CASTELLÓN LEAL  
Subsecretario de Sanidad

Ilmo. Sr. D. ALBERTO NÚÑEZ FEIJOO  
Presidente del INSALUD

Excma. Sra. Dña. ROSA POSADA CHAPARRO  
Consejera de Sanidad

Excmo. Sr. D. JOSÉ LUIS CABELLO FLORES  
Director de la Fundación MAPFRE Medicina

Ilmo. Sr. D. ÁNGEL LUIS GUIRAO  
Director del INMST

## COMITÉ CIENTÍFICO

ANCONA, A.  
BELSITO, D.  
CONDE-SALAZAR, L.  
DE LA CUADRA, J.  
DE LA GALA, F.  
GÓMEZ LÓPEZ, J. M.  
GOOSSENS, A.  
GUTIÉRREZ FAYOS, R.  
MARTÍNEZ COCERA, C.  
MONEO, I.

## COMITÉ ORGANIZADOR

CONDE-SALAZAR, L.  
GÓMEZ LÓPEZ, J. M.  
GUIMARAENS, D.  
GUIRAO, A. L.  
GUTIÉRREZ FAYOS, R.

## PONENTES

AGUIRRE, A.  
Servicio de Dermatología Hospital de Cruces.  
Bilbao

ALOMAR, A.  
Jefe del Servicio de Dermatología. Hospital de  
San Pablo. Barcelona. Profesor de la  
Universidad Autónoma de Barcelona

ANCONA, A.  
Universidad de México. México

BELSITO, D.  
Universidad de Kansas. Estados Unidos

BRUZE, M.  
Universidad de Lund (Malmoe). Suecia

BJORKNER, B.  
Departamento de Dermatología Lund  
(Malmoe). Suecia

CONDE-SALAZAR, L.  
Servicio de Dermatología Laboral. INMST.  
Madrid

CUEVAS, M.  
Servicio de Inmunología. Hospital Ramón y  
Cajal. Madrid

DE LA CUADRA, J.  
Servicio de Dermatología. Hospital Clínico.  
Valencia

FERNÁNDEZ REDONDO, V.  
Hospital Clínico. Santiago de Compostela.  
Profesor Titular de la Universidad  
de Santiago

GARCÍA BRAVO, B.  
Servicio de Dermatología.  
Hospital Universitario. Sevilla

GARCÍA PÉREZ, A.  
Profesor de la Universidad Complutense.  
Madrid.

GIMÉNEZ CAMARASA, J. M.  
Jefe del Servicio de Dermatología. Hospital  
del Mar. Barcelona. Profesor de la Universidad  
Autónoma de Barcelona

GOOSSENS, A.  
Universidad de Leuven. Bélgica

GUIMARAENS, D.  
Servicio de Dermatología Laboral. INMST.  
Madrid

MARTÍNEZ COCERA, C.  
Servicio de Alergia. Hospital Clínico.  
Presidenta de la Sociedad Española de  
Alergia. Madrid

MIRANDA, A.  
Servicio de Dermatología. Hospital Clínico.  
Valladolid. Profesor Titular de la Universidad  
de Valladolid

MONEO, I.  
Jefe del Servicio de Inmunología.  
Instituto Carlos III. Madrid

ORTIZ, J.  
Servicio de Dermatología. Hospital 12 de  
Octubre. Madrid

QUIRCE, S.  
Servicio de Alergia. Fundación Jiménez Díaz.  
Madrid

ROMAGUERA, C.  
Hospital Clínico. Barcelona. Profesor de la  
Universidad Central de Barcelona

SERRA, E.  
Servicio de Dermatología. Hospital del Mar.  
Barcelona

TURJANMAA, K.  
Departamento de Dermatología. Tampere.  
Finlandia

VILAPLANA, J.  
Hospital Clínico. Barcelona. Profesor de la  
Universidad Central de Barcelona

## DIRECCIÓN DE LA MONOGRAFÍA

L. CONDE-SALAZAR  
Servicio de Dermatología Laboral.  
INMST. Madrid

## Índice

Editorial	1	<b>URTICARIA DE CONTACTO AL LÁTEX</b>	
L. Conde-Salazar		Urticaria por contacto	81
		J. M. <sup>a</sup> Giménez Camarasa	
<b>REACCIONES CUTÁNEAS MEDICAMENTOSAS</b>		Urticaria alérgica de contacto al látex	84
Dermatitis alérgica de contacto: mecanismos patogénicos	3	K. Turjanmaa	
D. V. Belsito		Clínica de la urticaria de contacto al látex	90
Reacciones a los corticosteroides	9	F. J. Ortiz de Frutos	
A. Goossens		Sensibilización a látex en ambiente sanitario: manifestaciones clínicas más frecuentes	93
Reacciones por mercuriales	16	C. Martínez-Cócerca, A. Castellano, T. Robledo	
B. García-Bravo, A. Aguirre Martínez-Falero		Estudio de la urticaria alérgica de contacto al látex	100
Reacciones por AINES	21	S. Quirce Gancedo, M. Cuevas Agustín	
A. Ancona Alayón, R. Blancas Espinosa		Nuevas aportaciones a la urticaria de contacto por látex	105
Reacciones cutáneas por anestésicos locales	24	I. Moneo	
A. García Pérez		Alergia al látex en Estados Unidos	109
Reacciones a los antibióticos locales	31	D. V. Belsito	
D. V. Belsito		Látex en España	113
Antimicrobianos	37	D. Guimaraens	
A. Goossens			
Reacciones a los antihistamínicos locales	42		
A. Goossens			
Estudio de las reacciones a medicamentos	46		
A. Alomar			
<b>DERMATOSIS POR RESINAS O PLÁSTICOS</b>		<b>DERMATOSIS POR METALES</b>	
Plásticos en Dermatología	49	Metales en Dermatología	119
M. Bruze		M. Bruze	
Sistemas de resinas epoxi	52	Níquel	122
B. Björkner		C. Romaguera Sagrera	
Resinas acrílicas	58	Cromo	125
B. Björkner		A. Ancona Alayón, R. Blancas Espinosa	
Cianoacrilatos	67	Dermatosis por cobalto	131
B. Björkner		A. Miranda-Romero, J. de la Cuadra	
Resinas de fenol-formaldehído	69	Alergia de contacto al oro	137
M. Bruze		B. Björkner	
Resinas de poliuretano, de poliéster, de poliestireno y de polivinilo	72	Vanadio y paladio	140
B. Björkner		E. Serra-Baldrich, V. Fernández-Redondo	
Prevención	78	Nuevas tendencias en bisutería, joyería y materiales dentales	143
M. Bruze		J. Vilaplana, C. Romaguera	

## Editorial

En el año 1997 celebramos los 25 años al frente del Servicio de Dermatología Laboral del INMST (Instituto Nacional de Medicina y Seguridad del Trabajo). Durante este tiempo hemos intentado que una parcela de la Dermatología, que se encontraba olvidada, pueda ser conocida por las nuevas promociones de dermatólogos nacionales e hispanoamericanos.

Han sido años de dificultades y problemas de todo tipo, pero con la ayuda de colaboradores inestimables, es necesario mencionar a la Dra. Dolores Guimaraens y todo el equipo sanitario y administrativo que con su trabajo callado y poco reconocido han sabido día a día soportar la presión del trabajo y, en ocasiones, el poco reconocimiento de su labor.

Juntos hemos conseguido que esta parcela de la Dermatología figure en todos los congresos o reuniones, tanto Dermatológicas como de Medicina del Trabajo, y que nuestro Servicio de Dermatología, único en su género en España y en muchos países, sea un centro de referencia con un prestigio reconocido tanto en la asistencia como en la investigación y formación de postgraduados de nuestro país e Hispanoamérica.

Han sido numerosos los dermatólogos nacionales, alergólogos y médicos del trabajo que han rotado o han sido becados para pasar una estancia en este Servicio. Así en los últimos años existe un «convenio» con el Ministerio de Educación y Ciencia, por lo que muchos médicos residentes (MIR) de Dermatología y Alergia pueden solicitar la rotación reconocida por este Servicio.

Tenemos el orgullo de que la mayoría de los servicios de Dermatología Laboral de Hispanoamérica o centros donde se realiza Dermatología Laboral están dirigidos por antiguos discípulos nuestros y más aun cuando muchos de ellos han alcanzado el máximo prestigio social y profesional, llegando a presidir las academias o sociedades dermatológicas de sus respectivos países. Durante estos años, con la colaboración de todos, se han realizado más de 150 trabajos relacionados con la Dermatología Laboral, publicándose en revistas nacionales y las extranjeras de máximo prestigio dentro de este campo de la Dermatología (*Contact Dermatitis, Am Journal Contact Dermatitis*). Así mismo se han publicado numerosos artículos divulgativos y se ha colaborado en capítulos de esta especialidad en diversos textos de Dermatología, realizándose múltiples cursos de Dermatología Laboral para médicos, ATS, inspectores, etc.

Es de destacar la proyección hacia Hispanoamérica que hemos tenido desde el comienzo, habiendo realizado o participado directamente en la mayoría de los cursos de Dermatología Laboral realizados por la RADLA o por las distintas sociedades dermatológicas de casi todos los países de Hispanoamérica (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Costa Rica, Cuba, Dominicana, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Paraguay, Uruguay).

Desde un principio se quiso realizar unos congresos o simposium de proyección internacional en períodos de tres a cuatro años e intentando invitar a las más prestigiosas figuras del momento, para que junto a los dermatólogos hispanos, especialmente los miembros del GEIDC, pudieran realizar una puesta al día de los temas más importantes del momento y que sus enseñanzas sirvieran tanto a los dermatólogos, alergólogos y médicos de empresa para su formación o reciclaje.

Es de esta forma como hemos tenido el honor de poder contar en nuestros congresos y simposium con personalidades como: Drs. Calnan, Fregert, Hjorth, Cronin, Adams, Rycroft, Lacchappelle, Goossens, Menezes, Saudade, Balberg, Benezra, Kanerva, Belsito, sin referirnos a los nacionales, especialmente los miembros del GEIDC, que siempre de forma desinteresada han colaborado aportando sus conocimientos y experiencia.

En esta ocasión, conmemorando los 25 años de existencia del Servicio de Dermatología Laboral, hemos seleccionado cuatro temas de gran interés en el momento actual, no sólo para los dermatólogos sino de interés general en Alergia, Medicina del Trabajo e incluso en Medicina General Hospitalaria. Por ello, en primer lugar hemos seleccionado la mesa redonda dedicada al tema reacciones cutáneas medicamentosas en la que tenemos el honor de tener entre nosotros al Dr. D. Belsito, Profesor de Dermatología y director de la división de Dermatología de Kansas, una de las jóvenes

realidades de la Dermatología en Estados Unidos, con numerosos trabajos sobre dermatitis de contacto, especialmente sobre los mecanismos de producción y factores inmunológicos. En la conferencia inaugural del simposium nos puso al día de los mecanismos etiopatogénicos de los eczemas alérgicos de contacto y de los estudios que actualmente se están realizando. También en este tema participó la Dra. A. Goossens de la Universidad de Leuven (Bélgica), la máxima autoridad actual en el estudio de las reacciones por esteroides. Junto a ellos, el Dr. A. Ancona (México) formado en las más prestigiosas escuelas europeas y americanas de contacto (Calnan, Fregert, Hjorth, Adams) que hace 30 años llevó a Hispanoamérica sus conocimientos creando las primeras escuelas de contacto y siendo el motor de que esta disciplina tenga un alto nivel, especialmente en México.

La segunda mesa redonda trataba sobre el tema de dermatosis por plásticos y resinas tan importante y de tanta actualidad en el mundo del trabajo por su evolución constante con aparición de nuevos productos muy sofisticados y que originan graves problemas laborales al no utilizarse de manera correcta.

Para este tema contamos con dos miembros de la prestigiosa escuela nórdica de contacto, especialistas principalmente en plásticos. Se trata de los Dr. B. Bjorkner, digno sucesor del Dr. S. Fregert en la dirección del prestigioso y mítico departamento de Dermatología Ocupacional de Lund, y del Dr. M. Bruze íntimo colaborador y realizador de múltiples trabajos en este tema.

La tercera mesa redonda trataba de urticaria de contacto al látex, tema ya no sólo dermatológico sino de tipo general debido a las manifestaciones tan diversas que puede originar y por afectar no sólo a sanitarios sino también a consumidores. Con unas secuelas tanto profesionales como sociales de gran importancia, como invitada especial contamos con la Dra. K. Turjanmaa (Finlandia) la cual con sus trabajos en el año 1987 y su magnífica tesis doctoral en 1988 dio el primer aviso para el conocimiento de esta nueva afección dermatológica y para que tanto la industria como la administración comenzara a tomar medidas oportunas. Dentro de esta mesa redonda se hará una revisión de las medidas más recientes de la administración y de las autoridades sanitarias de los diversos países de la CEE (Dra. Turjanmaa) y de América (Dr. Ancona y Belsito) para intentar solventar estos problemas.

La última mesa redonda está dedicada al complejo mundo de los metales, tan importante en Dermatología Laboral y más actualmente con la introducción de nuevas aleaciones y observándose que metales que parecían inocuos desde el punto de vista dermatológico (oro, vanadio, paladio...) tienen capacidad de sensibilización y pueden originar graves problemas a los afectados. Para ello contamos de nuevo con los Dr. M. Bruze y B. Bjorkner cuyos estudios con metales preciosos, y especialmente con oro, están en la vanguardia de la investigación actual.

Pero no son solamente estos invitados los que aportaron sus conocimientos a los asistentes, tuvimos la suerte de poder contar con las máximas personalidades nacionales del campo de la Alergia-Inmunología y de la Dermatología, representados por la Presidenta de la Sociedad Española de Alergia Dra. Martínez Cocera (Hospital Clínico), Dr. Moneo (Instituto Carlos III), Dr. Quirce (Fundación Jiménez Díaz) y todos los miembros del GEIDC (Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto) que colaboraran con aportación de sus conocimientos y sus experiencias en estos temas tan de actualidad.

Creo que el tener a estos magníficos colegas y especialmente amigos y contar con la presencia de tan numeroso número de asistentes (muchos de ellos antiguos colaboradores o discípulos, y especialmente con los miembros del Servicio), es el mejor regalo y reconocimiento que haya podido tener.

Debemos agradecer a la Fundación MAPFRE Medicina, al Instituto Nacional de Medicina y Seguridad del Trabajo, al GEIDC y a la Industria Farmacéutica las ayudas recibidas para la posible realización de este evento.

Esperamos que, como en otras ocasiones, este Simposium sirva para que todos los participantes conozcan una serie de problemas sociosanitarios de gran importancia en nuestra actividad profesional y de gran repercusión entre la Sociedad que vivimos.

L. Conde-Salazar  
Madrid, febrero 1998

# Dermatitis alérgica de contacto: mecanismos patogénicos

Profesor de Medicina (Dermatología)  
Centro Médico de la Universidad de Kansas  
Kansas City, Kansas

Belsito D. V.

### RESUMEN

La dermatitis alérgica de contacto (DAC) es una reacción de hipersensibilidad de tipo tardío. La interacción entre las células de Langerhans (CL) presentadoras del antígeno y las células T CD4<sup>+</sup> cooperadoras está controlada por numerosas citocinas liberadas no sólo por las CL y las células T, sino también por los queratinocitos, las células cebadas y los macrófagos. Las citocinas [especialmente la interleucina (IL)-1, el factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  y el interferón (IFN)- $\gamma$ ] ejercen un papel fundamental sobre la cinética de la expresión de las moléculas de adhesión que regulan el movimiento de las CL, las células T y otras células inflamatorias en el interior de la piel y fuera de ella. Así mismo, la expresión de otras moléculas importantes de adhesión y accesorias sobre las CL y las células T también está inducida por esas citocinas. Estas moléculas de adhesión y accesorias sobre las CL facilitan y potencian la respuesta de las células T frente a los alérgenos; es decir, la proliferación de las células T de memoria (CD45RO<sup>+</sup>) específicas del antígeno mediante la influencia autocrina de la IL-2. Así mismo, las células T proliferativas «de memoria», además de IL-2, producen citocinas como el IFN- $\gamma$ , que recluta macrófagos y otras células inflamatorias de forma inespecífica. Por consiguiente, a raíz del contacto con un alérgeno epidérmico, se ponen en marcha una serie de acontecimientos moleculares que finalmente producen la espongiosis epidérmica y el infiltrado linfocitario superficial perivascular propios de la DAC.

**Palabras clave:** Dermatitis alérgica de contacto, citocinas, neuropéptidos, moléculas de adhesión, células de Langerhans, células T, células cebadas, queratinocitos, macrófagos.

### INTRODUCCIÓN

La humanidad ha sufrido dermatitis alérgica de contacto (DAC) durante milenios. La fisiopatología de esta reacción no se ha conocido hasta fechas recientes. De hecho, no ha sido posible estudiar sus mecanismos hasta que en 1926 se dispusiera de un modelo de DAC experimental en animales (1).

### ABSTRACT

Allergic contact dermatitis (ACD) is a delayed-type hypersensitivity reaction. The interaction between antigen-presenting Langerhans cells (LCs) and helper CD4<sup>+</sup> T cells is controlled by numerous cytokines released not only from LCs and T cells, but also from keratinocytes, mast cells and macrophages. Cytokines [especially interleukin (IL)-1, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and interferon (IFN)- $\gamma$ ] are crucial to the kinetic expression of the adhesion molecules which regulate the movement of LCs, T cells and other inflammatory cells into, and out of, the skin. In addition, expression of other important adhesion/accessory molecules on LCs and T cells is also induced by these cytokines. These adhesion/accessory molecules on LCs facilitate and augment T cell responses to the allergen: that is, the proliferation of antigen-specific memory (CD45RO<sup>+</sup>) T cells under the influence of the autocrine, IL-2. In addition to IL-2, proliferating «memory» T cells produce cytokines such as IFN- $\gamma$ , which non-specifically recruits macrophages and other inflammatory cells. Thus, following contact with an epidermal allergen, a sequence of molecular events is set into motion which ultimately produces the epidermal spongiosis and superficial, perivascular, lymphohistiocytic infiltrate of ACD.

**Key words:** Allergic contact dermatitis, cytokines, neuropeptides, adhesion molecules, Langerhans cells, T cells, mast cells, keratinocytes, macrophages.

### LOS ALERGENOS

La mayoría de los alérgenos de contacto son haptenos: moléculas pequeñas (< 500 daltons) electrofílicas. Antes de poder sensibilizar, el hapteno debe unirse a una proteína para formar un antígeno completo (2). Aunque se conocen muchos alérgenos de contacto (3), no todos ellos electrofílicos, las sustancias transportadoras de las pro-

teínas son en sí mismas alergénicas (4). La antigenicidad depende del tipo de los determinantes antigénicos, de la configuración estereoquímica del hapteno unido al transportador y de diversos factores desconocidos que contribuyen a la antigenicidad (5). El transportador del hapteno es fundamental: los agentes sensibilizantes de contacto potentes forman complejos con transportadores no inmunógenos, con lo cual inducen tolerancia más que sensibilización (6). Los antígenos de clase II o HLA-DR actúan como transportadores de los haptenos de contacto sobre la superficie de las células de Langerhans (CL) presentadoras de antígenos (7).

### PROCESADO DE LOS ANTÍGENOS

Las CL son células derivadas de la médula ósea, localizadas en la superficie suprabasilar de la epidermis (8). Las CL son las únicas células que en la epidermis «normal» expresan los antígenos de clase II (HLA-DR) en estado de reposo. Por tanto, las CL puede unir directamente el hapteno a los antígenos de clase II existentes en su superficie, o pueden efectuar una «digestión» interna del alérgeno y procesarlo para originar un antígeno completo (9). El «procesado del antígeno» por las CL implica la ingestión por endocitosis y la degradación no lisosómica del alérgeno dentro de microvesículas denominadas «complejos del CMH II». Los antígenos (péptidos digeridos) se unen al HLA-DR en estas microvesículas y se reciclan dentro de la superficie celular (9-11). La ATPasa de la superficie de las CL, que se pasa al interior con el antígeno, participa en la degradación dirigiendo la actuación de la bomba de H<sup>+</sup>, que acidifica el microambiente (11).

Durante el procesado de los antígenos las CL sufren cambios profundos en su superficie celular, lo cual facilita su posterior interacción con las células T CD4<sup>+</sup>. La adquisición de moléculas accesorias y de adhesión sobre la membrana de las CL está regulada por las citocinas. La interleucina (IL)-1 $\beta$ , segregada por las células de Langerhans inmediatamente después de producirse el contacto con el alérgeno (12), suprarregula en las CL la molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1, la B7-2 y la CD40 (13). Así mismo, la interacción entre la CD40 de las CL y su ligando (CD40-L) existente en las células T aumenta la expresión de ICAM-1 y B7-2, y también la del antígeno relacionado con la función linfocitaria (LFA)-3 en las CL (14). Estas moléculas accesorias de adhesión adquiridas por las CL durante su proceso de «maduración» proporcionan unas señales secundarias

importantes que sirven para aumentar al máximo la posterior presentación de los antígenos, a través de la interacción con los ligandos adecuados de las células T (Tabla I). Habida cuenta de este papel regulador fundamental de la IL-1 $\beta$ , no es sorprendente que los ratones con deficiencia de IL-1 $\beta$  posean unas respuestas de DAC alteradas (15).

### INTERACCION ENTRE LAS CÉLULAS DE LANGERHANS Y LAS CÉLULAS T

La presentación de los antígenos por las CL a las células T se denomina «fase aferente» de la DAC. Es discutible si este proceso se realiza en los ganglios linfáticos de drenaje o en la piel. Es probable que se produzca en ambos lugares. Frey y Wenk (16) demostraron que la sensibilización requiere que las vías linfáticas estén intactas, mientras que para que se desencadene la alergia basta con que estén intactos los vasos sanguíneos. Por tanto, después de la exposición inicial al antígeno, las CL transportadoras del antígeno (algunas de las cuales permanecen en la piel y otras migran a los ganglios linfáticos) están más predispuestas a encontrar a las células T provistas de los receptores específicos del antígeno en los ganglios linfáticos, en los que residen normalmente. Sin embargo, cuando se produce una nueva exposición, es más probable que las CL se acoplen con las células T sensibilizadas dentro de la piel. Actualmente está aclarándose el mecanismo por el que circulan las CL y las células T entre la piel y los ganglios linfáticos.

Después del contacto con un alérgeno, las CL transportadoras de antígeno comienzan a migrar hacia los ganglios linfáticos a partir de las dos o cuatro primeras horas (17). Se cree que la interacción entre el sialil Lewis x (una selectina suprarregulada en las CL durante las reacciones alérgicas)

**TABLA I. Moléculas de adhesión en las células de Langerhans (CL) y sus correspondientes ligandos en las células T**

CL	Células T
ICAM-1	LFA-1
ICAM-3	CD2
B7-2	CD28
CD40	CD40L

y la selectina E (una selectina suprarregulada en las células endoteliales, como se indica más adelante) contribuye al movimiento dirigido de las CL para abandonar la epidermis con dirección a los linfáticos (18). Así mismo, la expresión de la cadherina E [una molécula de adhesión para los queratinocitos (QC)] está infrarregulada en las CL tras la aplicación cutánea de antígenos (19). Esta infrarregulación de la cadherina E, junto con el aumento de la expresión del sialil Lewis x, pueden ser factores esenciales para la migración de las CL. El factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  ejerce un papel fundamental para la migración de las CL, mediante la regulación de estas moléculas de adhesión y/o por otros mecanismos (20).

Para que se produzca la sensibilización las CL transportadoras de antígenos deben contactar físicamente con las células T CD4<sup>+</sup> (células T cooperadoras) provistas de receptores específicos para los antígenos de clase II, y con los alérgenos de contacto. Los receptores de los antígenos de las células T constan de proteínas CD3 de transducción (existen en todas las células T) acoplados con el T $\zeta$ , un heterodímero cuya región variable es específica para los antígenos (21). La estimulación de las células T cooperadoras CD4<sup>+</sup> está «restringida por el CMH»: para que se produzca la DAC los antígenos deben ser presentados junto con las moléculas HLA-DR (22, 23). Una vez que se realiza el contacto inicial entre las CL y las células T, se produce la unión de CD3 con CD4, induciendo una mayor estimulación de las células T (24). La respuesta siguiente de las células T está potenciada por las interacciones del ICAM-1 con el LFA-1 (25), del LFA-3 con el CD2 (26) y del B7-2 con el CD28 (27), que se hallan en la superficie de las CL y las células T, respectivamente. No se conocen bien los mecanismos por los que estas interacciones moleculares regulan las respuestas de las células T.

Un apartado fundamental de la interacción entre las CL estimuladas por los antígenos y los linfocitos CD4<sup>+</sup> específicos de los antígenos es la liberación de diversas citocinas, especialmente IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-2 e interferón (IFN)- $\gamma$ . La IL-1 (conocida previamente como factor activador de los linfocitos) activa a las células T para sintetizar y liberar IL-2 (denominada previamente factor de crecimiento de las células T) (28). La IL-6 [que es suprarregulada tanto por la IL-1 como por el TNF- $\alpha$  (29) y es producida por las CL (30)] potencia el efecto de la IL-1 estimulando la producción de IL-2 por las células T (31). La IL-2 es responsable de regir la proliferación de las células T. Junto con la IL-1 y la IL-6 (31), la IL-2 actúa de forma inespecífica estimulando a las células T (con o sin receptores es-

pecíficos de los antígenos) para que expresen receptores de la IL-2 (IL-2R) y antígenos DR (ambos ausentes en el estado de reposo), para que se dividan y para secretar IFN- $\gamma$  y otras citocinas (32-34).

Durante la sensibilización inicial, las CL presentan al antígeno a las células T CD4<sup>+</sup> no sensibilizadas que residen en los ganglios linfáticos de drenaje. Estas células T vírgenes, que expresan la selectina L [una molécula de adhesión que se localiza en el sistema linfático periférico (35)] poseen en su superficie la molécula CD45RA y se denominan también células T $\text{H}0$  (36). La presentación del antígeno a estas células T $\text{H}0$ , junto con los factores reguladores específicos derivados de las CL [la IL-6 (31) y el factor transformador de crecimiento (TGF)- $\beta$  (37)], dan lugar a la proliferación clonal de las células T CD4<sup>+</sup> (38). Esta población de células T en expansión sufre una modificación fenotípica, convirtiéndose en células efectoras de memoria (39), que ahora expresan en su superficie el CD45RO. Otros marcadores de la superficie celular adquiridos por las células de memoria son los antígenos «de atrapamiento cutáneo»: el antígeno común leucocitario [CLA, (38)] y el antígeno muy tardío (VLA)-4 (40). El CLA y el VLA-4 limitan la futura movilización de estas células T de memoria, manteniéndolas en la piel y en los lechos linfáticos dependientes de la misma. Las CL desempeñan un papel esencial en la producción de células T de memoria (41). Además de producir IL-6 y TGF- $\beta$ , las CL producen IL-12 (42), que dirige la evolución de las células T hacia la formación de células de memoria de tipo T $\text{H}1$  (43), que son las células efectoras «clásicas» en la DAC. Por tanto, la neutralización *in vivo* de la IL-12 evita la inducción de la DAC e induce tolerancia específica de los haptenos (44).

### LA REACCIÓN CUTÁNEA

En la «fase eferente» las células T de memoria (específicas de los alérgenos) y otras células inflamatorias penetran en la piel mediante mecanismos hoy día no bien conocidos. Como se mencionó anteriormente, las células T CD45RO<sup>+</sup> de memoria expresan las moléculas de «atrapamiento cutáneo» CLA y VLA-4. La CLA mantiene interacciones con su correspondiente ligando, la selectina E, que se induce en el endotelio a través de los mediadores inflamatorios IL-1 y TNF- $\alpha$  (45). Como consecuencia de esta interacción, se enlentece el curso de las células T de memoria circulantes activadas previamente por las células endoteliales y

se colocan a lo largo de la superficie endotelial (46). Después de alinearse se facilita la adhesión firme y la migración de los leucocitos a través de las soluciones de continuidad endoteliales, mediante la interacción entre las siguientes moléculas de la superficie celular: la molécula de adhesión de las células vasculares (VCAM)-1 y la ICAM-1 (en las células endoteliales) y la VLA-4 y el LFA-1 [en los linfocitos (47, 48)]. Una vez que se produce la diapédesis en la dermis, estas células T LFA-1<sup>+</sup> migran hacia las células epidérmicas que también han sido estimuladas (por el antígeno propiamente dicho y/o por las citocinas derivadas de las CL) para expresar ICAM-1 (49). Esta hipótesis se basa en estudios fenotípicos de las reacciones a la prueba del parche, en los que la VCAM-1 y la selectina E están suprarreguladas en las células endoteliales dentro de las ocho primeras horas a partir de la aplicación del antígeno, espacio de tiempo en el que los linfocitos comienzan a aparecer en la dermis (50). Por tanto, la selectina E y la VCAM-1 son esenciales para que comience la fase eferente de la DAC. La ICAM-1, expresada tanto en las células endoteliales como en las epiteliales, amplifica la reacción y dirige las células hacia la epidermis (Tabla II).

Recientemente se ha estudiado seriamente la expresión de las moléculas de adhesión inducida por las citocinas. El TNF- $\alpha$  o bien la IL-1 inducen la aparición de selectina E (51) y VCAM-1 (52) en la membrana de las células endoteliales. Aunque también se sabe que la IL-1 estimula a la ICAM-1 endotelial, en los estudios *in vivo* no se observa una suprarregulación importante de la ICAM-1 endotelial hasta que las células T no comienzan a adherirse a las células endoteliales (53). Esto indica que la suprarregulación de la ICAM-1 se produce como respuesta al IFN- $\gamma$  secretado por las células T activadas.

Las células cebadas participan en la DAC tanto en los seres humanos (54) como en los roedores (55). Es probable que las aminos vasoactivas

regulen la DAC produciendo soluciones de continuidad endoteliales que facilitan el movimiento de las células inflamatorias. Por consiguiente, son importantes los brotes de degranulación de las células cebadas que se producen entre 1 y 4 horas y a las 12 horas después de la exposición antigénica, dado que la inflamación dérmica ya ha comenzado a las 2 ó 4 horas y es máxima a las 24 horas (55). Por último, dada la localización perivascular de las células cebadas y su contenido de TNF- $\alpha$  preformado, es probable que estas células sean tan importantes, o tal vez más importantes, que las células epidérmicas para regular la expresión endotelial de la selectina E y la VCAM-1, que son responsables de la localización de las células T de memoria en el lugar en que se produce el contacto con el alérgeno (56).

Una vez que se hallan en la dermis, las células inflamatorias migran hacia la ICAM-1 epidérmica expresada fundamentalmente en los QC entre 48 y 96 horas después de la exposición antigénica (57). Como ya se ha mencionado, la expresión de la ICAM-1 depende parcialmente de la IL-1 y del TNF- $\alpha$  (53). Así mismo, algunos alérgenos [sobre todo el urushiol (58) y el níquel (59)] parecen ser capaces de inducir directamente la ICAM-1 en los QC mediante la activación de la proteína quinasa C (58). Esto podría explicar la mayor frecuencia e intensidad de las reacciones inducidas por la exposición a estos alérgenos.

En la última década se ha comprobado que el sistema nervioso participa en la regulación de las respuestas cutáneas inmunes. Las fibras nerviosas tienen una impronta directa sobre las CL (60). Dado que es bien conocido el papel de los agentes neuroquímicos en la inflamación (61), los investigadores han estudiado la participación de los neuropéptidos [principalmente la sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)], que parecen ejercer efectos opuestos sobre la DAC. La liberación de SP a partir de las fibras nerviosas suprarregula la DAC y ello se debe al menos parcialmente al estímulo de la secreción de TNF- $\alpha$  por las células cebadas (62) y los monocitos (63), y al estímulo de la síntesis y secreción de IL-2 y de la expresión de su receptor (64). Por el contrario, el CGRP inhibe la proliferación y la presentación del antígeno, posiblemente por estimular la producción de IL-10, que condiciona una disminución de la expresión de B7-2 (65).

El resultado final de la interacción de las citocinas y las moléculas de adhesión es la aparición de una respuesta inflamatoria en la piel, que inicialmente consta de células TH1 que secretan IL-2 e IFN- $\gamma$ . El IFN- $\gamma$  (inmuno interferón) actúa am-

pliando la respuesta inmune mediante la activación de las células T citotóxicas y los macrófagos (66). Así mismo, la inducción de la proteína 10 inducible por el interferón (IP-10) en los QC (12), favorece el reclutamiento de monocitos/macrófagos (67), al mismo tiempo que la IL-1 y el TNF- $\alpha$  estimulan la producción del factor quimioatrayente de los monocitos 1 (MCA-1) (68), del factor quimiotáctico y activador de los monocitos (MCAF) (69) y de la proteína inflamatoria de los macrófagos (MIP)-2 (12) por parte de los QC. Estos monocitos/macrófagos, las células T y sus mediadores químicos de la inflamación producen la espongiosis epidérmica (edema intercelular) y el infiltrado dérmico propios de la DAC.

## BIBLIOGRAFÍA

- BLOCH B, STEINER-WOURLISCH A. Die willkürliche Erzeugung der Primelubereem findlichkeit beim Menschen und ihre Bedeutung für das Idiosyndra-sieproblem. *Arch Dermatol Syphilol*, 1926; 152: 283-303.
- DUPUIS G, BENEZRA C. *Allergic Contact Dermatitis to Simple Chemicals. A Molecular Approach*. Nueva York: Marcel Dekker, 1982; 52-66, 83.
- DEGROOT A C. *Patch Testing: Test Concentrations and Vehicles for 2800 Allergens*. Amsterdam: Elsevier, 1986.
- SOMMER G, PARKER D, TURK J L. Epicutaneous induction of hyporeactivity in contact sensitization: Demonstration of suppressor cells induced by contact with 2,4 dinitrothiocyanatebenzene. *Immunology*, 1975; 29: 517-525.
- PARKER D, LONG P V, TURK J L. A comparison of the conjugation of DNTB and other dinitrobenzenes with free protein radicals and their ability to sensitize or tolerate. *J Invest Dermatol*, 1983; 81: 198-201.
- KATZ D H, DAVIE J M, PAUL W E, et al. Carrier function in anti-hapten antibody responses. IV. Experimental conditions for the induction of hapten-specific tolerance or for the stimulation of anti-hapten anamnestic responses by «non-immunogenic» hapten polypeptide conjugates. *J Exp Med*, 1971; 134: 201-223.
- NALEFSKI E A, RAO A. Nature of the ligand recognized by a hapten- and carrier-specific, MHC-restricted T cell receptor. *J Immunol*, 1993; 150: 3806-3816.
- KATZ S I, TAMAKI K, SACHS D H. Epidermal Langerhans cells are derived from cells originating in bone marrow. *Nature (London)*, 1979; 282: 324-326.
- MOMMAAS A M, MULDER A A, OUT C J, et al. Distribution of HLA Class II molecules in epidermal Langerhans cells *in situ*. *Eur J Immunol*, 1995; 25: 520-525.
- SALLUSTO F, CELLA M, DANIELI C, et al. Dendritic cells use macropinocytosis and the mannose receptor to concentrate macromolecules in the major histocompatibility complex class II compartment: Downregulation by cytokines and bacterial products. *J Exp Med*, 1995; 182: 389-400.
- GIROLOMONI G, STONE D K, BERGSTRESSER P R, et al. Vacuolar acidification and bafilomycin-sensitive proton translocating ATPase in human epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol*, 1991; 96: 735-741.
- ENK A H, KATZ S I. Early molecular events in the induction phase of contact sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992; 89: 1398-1402.
- OZAWA H, NAKAGAWA S, TAGAMI H, et al. Interleukin-1 beta and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mediate Langerhans cell maturation differently. *J Invest Dermatol*, 1996; 106: 441-445.
- PÉGUET-NAVARRO J, DALBIEZ-GAUTHIER C, MOULON C, et al. Functional expression of CD40 antigen on human epidermal Langerhans cells. *J Immunol*, 1995; 155: 4241-4247.
- SHORNICK L P, DETOGNI P, MARIATHASAN S, et al. Mice deficient in IL-1 $\beta$  manifest impaired contact hypersensitivity to trinitrochlorobenzene. *J Exp Med*, 1996; 183: 1427-1436.
- FREY J R, WENK P. Experimental studies on the pathogenesis of contact eczema in the guinea pig. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1957; 11: 81-100.
- SILBERBERG-SINAKIN I, THORBECKE G J, BAER R L, et al. Antigen bearing Langerhans cells in skin, dermal lymphatics and in lymph nodes. *Cell Immunol*, 1976; 25: 137-151.
- ROSS E L, BARKER J N, ALLEN M H, et al. Langerhans' cell expression of the selectin ligand, Sialyl Lewis X. *Immunology*, 1994; 81: 303-308.
- SCHWARZENBERGER K, UDEY M C. Contact allergens and epidermal proinflammatory cytokines modulate Langerhans cell E-cadherin expression *in situ*. *J Invest Dermatol*, 1996; 106: 553-558.
- WANG B, KONDO S, SHIVJI G M, et al. Tumour necrosis factor receptor II (p75) signalling is required for the migration of Langerhans' cells. *Immunology*, 1996; 88: 284-288.
- REINHERZ E L, MEUER S C, SCHLOSSMAN S F. The delineation of antigen receptors on human T lymphocytes. *Immunol Today*, 1983; 4: 5-9.
- SCHWARTZ R H. T lymphocyte recognition of antigen in association with gene products of the major histocompatibility complex. *Annu Rev Immunol*, 1985; 3: 237-261.
- SWAIN S L. T cell subsets and the recognition of MHC class. *Immunol Rev*, 1983; 74: 129-142.
- ANDERSON P, BLUE M L, MORIMOTO C, et al. Cross-linking of T3 (CD3) with T4 (CD4) enhances the proliferation of resting T lymphocytes. *J Immunol*, 1987; 139: 678-682.
- KUHLMAN P, MOY V T, LOLLO B A, et al. The accessory function of murine intercellular adhesion molecule-1 in T lymphocyte activation: Contributions of adhesion and co-activation. *J Immunol*, 1991; 146: 1773-1782.
- PRENS E P, BENNE K, VANJOOST T, et al. Differential role of lymphocyte function-associated antigens in the activation of nickel-specific peripheral blood T lymphocytes. *J Invest Dermatol*, 1991; 97: 885-891.
- RATTIS F-M, PÉGUET-NAVARRO J, STAQUET M J, et al. Expression and function of B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) on human epidermal Langerhans cells. *Eur J Immunol*, 1996; 26: 449-453.
- LUQMAN M, GREENBAUM L, LU D, et al. Differential effect of interleukin 1 on naive and memory CD4<sup>+</sup> T cells. *Eur J Immunol*, 1992; 22: 95-100.
- RAY A, TATTER S B, MAY L T, et al. Activation of the human « $\beta_2$ » interferon hepatocyte-stimulating factor/interleukin 6» promoter by cytokines, viruses, and second messenger agonists. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988; 85: 6701-6705.
- CUMBERBATCH M, DEARMAN R J, KIMBER I. Constitutive and inducible expression of interleukin-6 by Langerhans cells and lymph node dendritic cells. *Immunology*, 1996; 87: 513-518.
- HOLSTI M A, RAULET D H. IL-6 and IL-1 synergize to stimulate IL-2 production and proliferation of peripheral T cells. *J Immunol*, 1989; 143: 2514-2519.

**TABLA II. Moléculas de atrapamiento cutáneo en las células T CD4<sup>+</sup> y sus correspondientes ligando en las células endoteliales**

Células T	Células endoteliales
CLA	Selectina E
VLA-4	VCAM-1
LFA-1	ICAM-1

32. CHANG T W, TESTA D, KUNG P C, *et al.* Cellular origin and interactions involved in gamma-interferon production induced by OKT3 monoclonal antibody. *J Immunol*, 1982; 128: 585-589.
33. KO H S, FU S M, WINCHESTER R J, *et al.* The determinants on stimulated human T lymphocytes: Occurrence on mitogen- and antigen-activated T cells. *J Exp Med*, 1979; 150: 246-255.
34. VILCEK J, HENRIKSEN-DESTEFANO D, SIEGEL D, *et al.* Regulation of IFN-gamma induction in human peripheral blood cells by exogenous and endogenously produced interleukin 2. *J Immunol*, 1985; 135: 1851-1856.
35. BRADLEY L M, WATSON S R, SWAIN S L. Entry of naive CD4 T cells into peripheral lymph nodes requires L-selectin. *J Exp Med*, 1994; 180: 2401-2406.
36. DEARMAN R J, BASKETTER D A, COLEMAN J W, *et al.* The cellular and molecular basis for divergent allergic responses to chemicals. *Chem Biol Interactions*, 1992; 84: 1-10.
37. GRUSCHWITZ M S, HORNSTEIN O P. Expression of transforming growth factor type beta on human epidermal dendritic cells. *J Invest Dermatol*, 1992; 99: 114-116.
38. PICKER L J, TREER J R, FERGUSON-DARNELL B, *et al.* Control of lymphocyte recirculation in man. II. Differential regulation of the cutaneous lymphocyte-associated antigen, a tissue-selective homing receptor for skin-homing T cells. *J Immunol*, 1993; 150: 1122-1136.
39. FERRER J M, PLAZA A, KREISLER M, *et al.* Differential interleukin secretion by *in vitro* activated human CD45RA and CD45RO CD4<sup>+</sup> T cell subsets. *Cell Immunol*, 1992; 141: 10-20.
40. HORGAN K J, LUCE G E, TANAKA Y, *et al.* Differential expression of VLA- $\alpha$ 4 and VLA- $\beta$ 1 discriminates multiple subsets of CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> «Memory» T cells. *J Immunol*, 1992; 149: 4082-4087.
41. FOX B S. Antigen presenting cell-derived co-stimulatory signals can selectively regulate IL-2 and IL-4 production from a T<sub>H</sub>0 cell hybridoma. *Int Immunol*, 1993; 5: 323-330.
42. KANG K, KUBIN M, COOPER K D, *et al.* IL-12 synthesis by human Langerhans cells. *J Immunol*, 1996; 156: 1402-1407.
43. DI IULIO N A, XU H, FAIRCHILD R L. Diversion of CD4<sup>+</sup> T cell development from regulatory T helper to effector T helper cells alters the contact hypersensitivity response. *Eur J Immunol*, 1996; 26: 2606-2612.
44. RIEMANN H, SCHWARZ A, GRABBE S, *et al.* Neutralization of IL-12 *in vivo* prevents induction of contact hypersensitivity and induces hapten-specific tolerance. *J Immunol*, 1996; 156: 1799-1803.
45. BEVILACQUA M P. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol*, 1993; 11: 767-804.
46. LAWRENCE M B, SPRINGER T A. Leukocytes roll on a selection at physiologic flow rates: Distinction from and prerequisite for adhesion through integrins. *Cell*, 1991; 65: 859-873.
47. ELICES M J, OSBORN L, TAKADA Y, *et al.* VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell*, 1990; 60: 577-584.
48. DUSTIN M L, SPRINGER T A. Lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) interaction with intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is one of at least three mechanisms for lymphocyte adhesion to cultured endothelial cells. *J Cell Biol*, 1988; 107: 321-331.
49. GARIOCH J J, MACKIE R M, CAMPBELL I, *et al.* Keratinocyte expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) correlated with infiltration of lymphocyte function associated antigen 1 (LFA-1) positive cells in evolving allergic contact dermatitis reactions. *Histopathology*, 1991; 19: 351-354.
50. BRASCH J, STERRY W. Expression of adhesion molecules in early allergic patch test reactions. *Dermatology*, 1992; 185: 12-17.
51. BEVILACQUA M P, POBER J S, MENDRICK D L, *et al.* Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987; 84: 9238-9242.
52. OSBORN L, HESSION C, TIZARD R, *et al.* Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell*, 1989; 59: 1203-1211.
53. DUSTIN M L, ROTHLEIN R, BHAN A K, *et al.* Induction by IL1 and interferon-gamma: Tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol*, 1986; 137: 245-254.
54. WALDORF H A, WALSH L J, SCHECHTER N M, *et al.* Early cellular events in evolving cutaneous delayed hypersensitivity in humans. *Am J Pathol*, 1991; 138: 477-486.
55. KERDEL F A, BELSITO D V, SCOTTO-CHINNICI R, *et al.* Mast cell participation during the elicitation of murine allergic contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol*, 1987; 88: 686-690.
56. GROVES R W, ALLEN M H, ROSS E L, *et al.* Tumour necrosis factor alpha is pro-inflammatory in normal human skin and modulates cutaneous adhesion molecule expression. *Br J Dermatol*, 1995; 132: 345-352.
57. LEWIS R E, BUCHSBAUM M, WHITAKER D, *et al.* Intercellular adhesion molecule expression in the evolving human cutaneous delayed hypersensitivity reaction. *J Invest Dermatol*, 1989; 93: 672-677.
58. GRIFFITHS C E M, NICKOLOFF B J. Keratinocyte intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression precedes dermal T lymphocytic infiltration in allergic contact dermatitis (Rhus dermatitis). *Am J Pathol*, 1989; 135: 1045-1053.
59. GUÉNICHE A, VIAC J, LIZARD G, *et al.* Effect of nickel on the activation state of normal human keratinocytes through interleukin 1 and intercellular adhesion molecule 1 expression. *Br J Dermatol*, 1994; 131: 250-256.
60. HOSOI J, MURPHY G F, EGAN C L, *et al.* Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. *Nature*, 1993; 363: 159-163.
61. EEDY D J. Neuropeptides in skin. *Br J Dermatol*, 1993; 128: 597-605.
62. ANSEL J C, BROWN J R, PAYAN D G, *et al.* Substance P selectively activates TNF- $\alpha$  gene expression in murine mast cells. *J Immunol*, 1993; 150: 4478-4485.
63. LEE H R, HO W Z, DOUGLAS S D. Substance P augments tumor necrosis factor release in human monocyte-derived macrophages. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1994; 1: 419-423.
64. CALVO C F, CHAVANEL G, SENIK A. Substance P enhances IL-2 expression in activated human T cells. *J Immunol*, 1992; 148: 3498-3504.
65. FOX F E, KUBIN M, CASSIN M, *et al.* Calcitonin gene-related peptide inhibits proliferation and antigen presentation by human peripheral blood mononuclear cells: Effects on B7, interleukin 10, and interleukin 12. *J Invest Dermatol*, 1997; 108: 43-48.
66. VILCEK J, GRAY P W, RINDERKNECHT E, *et al.* Interferon-gamma: A lymphokine for all seasons. *Lymphokines*, 1985; 11: 1-32.
67. TAUB D D, LLOYD A R, CONLON K, *et al.* Recombinant human interferon-inducible protein 10 is a chemoattractant for human monocytes and T lymphocytes and promotes T cell adhesion to endothelial cells. *J Exp Med*, 1993; 177: 1809-1814.
68. YU X, BARNHILL R L, GRAVES D T. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in delayed type hypersensitivity reactions in the skin. *Lab Invest*, 1994; 71: 226-235.
69. KRISTENSEN M S, DELEURAN B W, LARSEN C G, *et al.* Expression of monocyte chemotactic and activating factor (MCAF) in skin related cells: A comparative study. *Cytokine*, 1993; 5: 520-524.

MAPFRE MEDICINA, 1998; Vol. 9 (Supl. I): 9-15

## Reacciones a los corticosteroides

Departamento de Dermatología  
Leuven University Hospital  
Katholieke Universiteit Leuven  
Lovaina, Bélgica

Goossens A.

### RESUMEN

La alergia de contacto a los corticosteroides es un fenómeno bien establecido en la actualidad, habiéndose publicado casos en la literatura procedentes de todas las partes del mundo. Sin embargo, la incidencia de las reacciones observadas es variable y depende de diversos factores como el tipo y la cantidad de corticosteroides utilizados en cada país, los hábitos de prescripción, el conocimiento que tiene la profesión médica de la importancia de la sensibilidad a los corticosteroides, la selección de los pacientes y su envío a los centros en los que se realizan estudios en este sentido, la realización de pruebas rutinarias de *screening* para la sensibilidad a los corticosteroides y a todos los corticosteroides utilizados en el paciente y las pruebas y métodos de lectura utilizados.

Los pacientes con alergia de contacto a los corticosteroides suelen presentar una dermatitis crónica que no se agudiza por el tratamiento corticosteroideo pero que no responde al mismo. En esos casos deben interrumpirse todos los tratamientos tópicos. Si el tratamiento corticosteroideo es absolutamente necesario, podría utilizarse uno de los corticosteroides «más seguros», como el furoato de mometasona, los ésteres de betametasona o los ésteres de diflucortolona, y además deben emplearse solamente en una base de parafina con objeto de evitar otros alérgenos farmacéuticos. Para la utilización sistemática pueden ser adecuados los derivados de betametasona o de dexametasona.

Así mismo, debe realizarse prueba del parche en todos los pacientes con objeto de efectuar un *screening* de posible alergia a los corticosteroides. Si se detecta sensibilidad a los corticosteroides, deben realizarse pruebas más amplias de todos los corticosteroides, para determinar posibles patrones de reactividad cruzada de modo que puedan establecerse unas recomendaciones adecuadas para el futuro.

**Palabras clave:** Dermatitis de contacto, corticosteroides, reacciones cruzadas, prueba del parche.

La alergia de contacto a los corticoides es, actualmente, un fenómeno bien establecido, habiéndose comunicado en la literatura casos de todo el mundo. Sin embargo, la frecuencia de las

### ABSTRACT

Contact allergy to corticosteroids is now a well-established phenomenon, and cases from all over the world have been reported in the literature. The incidence of the reactions observed, however, varies and depends on several factors such as the nature and amount of corticosteroids used in each country, prescription habits, the awareness among the medical profession of the importance of corticosteroid sensitivity, the selection of the patients and their referral to test centers, the routine testing of screening agents for corticosteroid sensitivity as well as of all the corticosteroids used by the patient, and the test and reading methods used.

Patients with contact allergy to corticosteroids generally present with a chronic dermatitis that is not exacerbated by but fails to respond to corticosteroid therapy. In such cases, all topical treatment should be stopped. If corticosteroid therapy is absolutely necessary, one of the «safer» corticosteroids such as mometasone furoate, betamethasone esters, or diflucortolone esters could be used, and then only in a paraffin base in order to avoid other pharmaceutical allergens. For systemic use, betamethasone or dexamethasone derivatives may be appropriate.

Furthermore, all patients should be patch tested in order to screen for corticosteroid allergy. Should corticosteroid sensitivity be detected, more extensive corticosteroid series should be tested to determine cross-reactivity patterns so that appropriate advice for the future can be given.

**Key words:** Contact dermatitis, corticosteroids, cross-reactions, patch testing.

reacciones observadas varía y depende de varios factores, como la naturaleza y cantidad de corticoides utilizados en cada país, los hábitos de prescripción, el conocimiento entre la profesión mé-

ca de la importancia de la sensibilidad a los corticoides, la selección de los pacientes y su remisión a centros de estudio, la investigación rutinaria de agentes de selección de sensibilidad a los corticosteroides, así como de todos los corticosteroides utilizados por el paciente, y los métodos de prueba y lectura utilizados (1-4).

### CARACTERIZACIÓN DEL PACIENTE ALÉRGICO A LOS CORTICOSTEROIDES

El típico paciente de «riesgo» de alergia a los corticosteroides padece un eczema crónico que puede haberse iniciado originalmente como una dermatitis irritativa y/o alérgica de las manos, una dermatitis seborreica o de contacto de la cara, una dermatitis de estasis (Figura 1), otitis crónica, prurito anal o una dermatitis atópica, incluso en niños (Figura 2). De hecho, cualquier lugar del cuerpo en el que se hayan aplicado corticosteroides



Figura 1. Dermatitis de estasis complicada por una sensibilidad de contacto a diversos corticoides.

(con frecuencia muchos) es apta para dar origen a reacciones alérgicas de contacto a ellos. Cuando está presente esta sensibilidad, la dermatitis no se agrava, en general, por el uso de corticosteroides: simplemente no responde a ellos.

Sin duda, los efectos alérgicos y antiinflamatorios simultáneos de los corticosteroides tópicos provocan un cuadro eczematoso inespecífico, autosostenido, que raramente se reconoce como una sensibilidad potencialmente yatrogénica (5). En raros casos —y esto se ha observado sobre todo en la alergia de contacto a budesonida— el cuadro clínico puede estar constituido por una reacción más aguda (Figura 3).

Aunque infrecuentes en comparación con la amplia escala de su uso, las reacciones alérgicas pueden surgir también frente a corticosteroides administrados por inhalación en el tratamiento de la rinitis o del asma bronquial (6). Los síntomas clínicos se manifiestan como eczema de la cara (sobre todo los párpados y en las regiones perioral y perinasal) pero, a veces, también en puntos



Figura 2. Niño atópico de 6 años que acudió con una dermatitis de contacto debido a unos zapatos de caucho y al acetónido de triamcinolona.



Figura 3. Sensibilización primitiva a budesonida en un paciente en tratamiento por una pitiriasis liquenoide aguda.



Figura 4. Reacción de tipo de dermatitis de contacto sistémica en un paciente sometido a la prueba del parche y tratado al mismo tiempo de una rinitis con un spray nasal que contenía budesonida.

distantes del cuerpo. También pueden presentarse un brote grave de lesiones eczematosas previas, así como una reacción sistémica de tipo de dermatitis de contacto (Figura 4). En algunos casos, se asocia una intolerancia endonasal y una constricción bronquial. Generalmente, los síntomas comienzan ya a los dos a cinco días después de la primera administración, lo que indica una sensibilidad a los corticoides previamente existente pero muchas veces no descubierta. Sin duda, la inhalación de corticosteroides raramente provoca una sensibilización primitiva.

Naturalmente, también pueden producirse reacciones generalizadas después de la administración sistémica (oral, intravenosa o intraarticular). Las lesiones pueden manifestarse en forma de eczema, exantema, púrpura, urticaria, etc. (7, 8).

### PRUEBAS DE LA SENSIBILIDAD A CORTICOSTEROIDES

Aunque pueden producirse graves reacciones a la prueba del parche (Figura 5), debido a su efec-

to antiinflamatorio, los corticoides enmascaran con frecuencia no sólo los signos clínicos del paciente que acude con alergia de contacto a los corticosteroides, sino también las reacciones de la prueba del parche a los preparados corticoideos y a las propias moléculas de corticosteroides. Una débil concentración de un corticosteroide en un producto farmacéutico en el que se ha mejorado su penetración cutánea y, por tanto, su biodisponibilidad puede provocar una (reacción) de contacto en el lugar del eczema tratado, pero no en la piel cutánea del dorso, donde se prueba el parche, especialmente cuando se emplea un vehículo como vaselina. Sin embargo, al contrario que los fármacos no inflamatorios, la concentración no debe ser demasiado alta para que no domine el efecto supresor. Por ejemplo, con budesonida, los resultados preliminares han demostrado la superioridad de las concentraciones de prueba menores del 0,1% para descubrir una alergia de contacto a ella (9).

Además de las reacciones negativas falsas, los corticosteroides pueden dar pruebas de parche especiales, como el efecto «borde» en las lecturas precoces, en el que la reacción eczematosa es só-



Figura 5. Grave reacción de difusión de una prueba del parche positiva a budesonida (lectura al cuarto día).

lo evidente en el borde externo del punto de la prueba —donde una pequeña cantidad de corticosteroides probablemente se ha difundido por la piel de alrededor— y no en el centro, donde la concentración es máxima. Esto puede suceder también en la clínica (Figura 6). En lecturas posteriores, todo el lugar del parche es eczematoso: el efecto alérgico predomina sobre el antiinflamatorio.

Otros fenómenos de aparición frecuente son los efectos vasoconstrictores o de blanqueo y la «vasodilatación reactiva», debidos a la actividad farmacológica intrínseca de los corticosteroides. Sólo se presentan en algunos de los pacientes estudiados debido a la variabilidad individual de las respuestas a los corticosteroides locales. Sin embargo, pueden comprobarse con certeza reacciones eritematosas leves, ya que podrían muy bien indicar el comienzo de una reacción alérgica. Sin duda, los pacientes pueden reaccionar a los corticosteroides sólo cinco a siete días después de su aplicación.



Figura 6. «Efecto de borde» durante el tratamiento con un gel que contenía fluocinonida.

Las dificultades de la prueba del parche han llevado a algunos autores (10) a utilizar la prueba intradérmica para descubrir las alergias a ciertos corticosteroides. Sin embargo, hay que tener presente que los resultados de las pruebas intradérmicas no siempre son relevantes para el cuadro cutáneo alérgico del paciente y que pueden producirse efectos adversos como atrofia e incluso reacciones sistémicas.

Actualmente, en muchos países se han añadido a la serie estándar dos o tres corticosteroides de selección: pivalato de tixocortol (vaselina 1%), budesonida (vaselina 0,1%) y algunas veces también hidrocortisona-17-butilato (etanol 1%). Como el cuadro clínico de un potencial paciente sensible a los corticosteroides —dermatitis que no responde— casi nunca sugiere la posibilidad de una sensibilidad a los corticosteroides, se pierden muchas alergias de contacto si no se ensayan rutinariamente los corticosteroides.

Además, como la sensibilidad a los corticosteroides resulta especialmente frecuente entre los pacientes que han utilizado muchos productos farmacéuticos tópicos, para descubrir ingredientes alérgicos concomitantes deben ensayarse todos los otros componentes, además de los propios corticosteroides. En muchos casos, hasta el 80% (5) de los pacientes alérgicos a los corticosteroides reaccionan a otros alérgenos, principalmente yatrogénicos como, por ejemplo, neomicina y propilenglicol.

#### CONSECUENCIAS CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS DE LAS REACCIONES CRUZADAS OBSERVADAS CON LOS CORTICOSTEROIDES

La mayoría de los pacientes sensibles a los corticoides reaccionan a varios de ellos. Esto puede

deberse, en parte, a que muchos han empleado numerosos corticosteroides y, por tanto, son vulnerables a la sensibilización concomitante. Sin embargo, la prueba irrefutable de la existencia de reacciones cruzadas viene dada por las reacciones a sustancias a las que el paciente nunca se ha visto expuesto.

Los estudios de sensibilidad cruzada tienen valor desde el punto de vista científico porque pueden aportar información sobre la estructura molecular de los determinantes antigénicos. También puede tener consecuencias prácticas en la identificación de los agentes de selección y como asesoramiento relativo a los corticosteroides tópicos y sistémicos que el paciente sensible puede emplear con seguridad. Nuestros propios estudios nos llevan a proponer los siguientes grupos de moléculas con reacción cruzada (11):

— Grupo A: tipo de hidrocortisona sin sustitución en el anillo D excepto un éster de cadena corta éster en C17 o C21 o un tioéster en C21, es decir, pivalato de tixocortol.

— Grupo B: de tipo de acetónido de triamcinolona, estructura C16, C17-cis-cetal o-diol.

— Grupo C: de tipo de betametasona, sustitución C16-metilo.

— Grupo D: tipo hidrocortisona-17-butilato, éster de cadena larga en C17 y/o C21, con o sin sustitución C16 metilo.

Las observaciones clínicas identificaron el pivalato de tixocortol como una buena sustancia de selección para el grupo A, lo que ha sido confirmado también por otros autores (12, 13). Budesonida resultó ser un marcador para distintos grupos de corticosteroides, no sólo para otros acetónidos (grupo B al que pertenece teóricamente), sino también para ciertos ésteres (grupo D), como la hidrocortisona-17-butilato, el prednicarbo y el dipropionato de alclometasona.

Estas observaciones clínicas se vieron plenamente apoyadas por el análisis de conformación de la forma electrónica de los corticosteroides implicados (14). Los grupos A, B y D resultaron sumamente homogéneos en cada grupo en términos de estructuras moleculares, observándose diferencias significativas entre los grupos. La conducta especial de budesonida puede atribuirse a su estructura molecular original, es decir, a su función acetal, que permite a la molécula imitar la forma molecular tanto del grupo B como del grupo D.

Aunque el análisis de conformación no descubrió características específicas de grupo de volumen y forma para las moléculas del grupo C, sigue siendo clínicamente importante mantener este

grupo, ya que parece que sus miembros no presentan reacción cruzada con otros grupos de corticoides.

Sin embargo, la pertenencia a cierto grupo no indica la capacidad de sensibilización de una determinada molécula. Por ejemplo, cuando se analizan las moléculas del grupo D, las reacciones alérgicas de contacto se observan con mucha más frecuencia con sustancias como la hidrocortisona-17-butilato, el aceponato de metilprednisolona y el prednicarbo. Ciertamente, no sólo la configuración molecular sino también otros factores, como la presencia de ciertos sustituyentes, la solubilidad en el vehículo utilizado, la penetración cutánea y el metabolismo cutáneo parecen críticos para la sensibilización y capacidad de sensibilización cruzada de cada corticoide.

Por lo que respecta a la influencia del metabolismo cutáneo de los corticoides, por ejemplo, recientes resultados de la prueba del parche (datos pendientes de publicación) han demostrado que, por ejemplo, las reacciones positivas a las moléculas desarrolladas más recientemente, como el prednicarbo y el aceponato de metilprednisolona, se corresponden significativamente con reacciones obtenidas con corticosteroides del grupo A ( $p < 0,001$ ).

El prednicarbo y el aceponato de metilprednisolona son ésteres sumamente lipofílicos, que penetran con facilidad en la piel; seguidamente el prednicarbo (15) es hidrolizado para formar prednisolona-17-etilcarbonato y, luego más lentamente, prednisolona, mientras que el aceponato de metilprednisolona (16) se metaboliza para formar metilprednisolona-17-propionato que, a su vez, es rápidamente transformado en metilprednisolona. Los metabolitos se unen más fuertemente a los receptores de los corticoides que otras moléculas que, de hecho, son «profármacos». La mayor capacidad de penetración de estas moléculas, junto con sus propiedades de metabolización cutánea, podrían justificar las reacciones observadas. Este mecanismo podría justificar también las reacciones cruzadas que se han visto entre hidrocortisona e hidrocortisona-17-butilato (17), siendo esta última capaz de ser transformada en hidrocortisona-21-butilato, que se hidroliza rápidamente para formar hidrocortisona (18). Sin embargo, las características de metabolización cutánea individual influyen, sin duda, en los patrones de sensibilidad cruzada observada.

Además, ciertas moléculas son sensibilizantes sumamente raros, como la betametasona y sus ésteres como el valerato y dipropionato, el valerato de diflucortolona, el diacetato de diflorasona y, también, el más reciente furoato de mometa-

sona. Las razones exactas de por qué sucede así no están todavía claras, excepto, quizá para el furoato de mometasona, cuya forma electrónica difiere significativamente de la de los otros «ésteres» (19). Además, penetra mal en la piel.

Los estudios de sensibilidad cruzada tienen consecuencias prácticas para el tratamiento de los pacientes alérgicos a los corticoides. En los pacientes con alergia de contacto a ciertos corticosteroides, el resultado de la prueba del parche con grandes series de corticoides ha resultado sumamente útil para encontrar otras alternativas «más seguras» para el tratamiento local y también sistémico (20). Por ejemplo, recientemente hemos visto dos pacientes con reacciones cutáneas generalizadas después de la administración cutánea de corticosteroides que fueron tratados con éxito con corticosteroides que habían dado resultados negativos en la prueba del parche: uno había tenido una reacción de tipo de dermatitis de contacto a una inyección intramuscular de metilprednisolona y fue tratado con éxito con betametasona por vía oral; el otro, padecía una reacción cutánea generalizada después de la administración de un aerosol de budesonida a su hijo para tratar su asma y quedó libre de síntomas con comprimidos de metilprednisolona. Similares observaciones se han comunicado en la literatura (21). En una revisión sobre este tema, Bircher y cols concluyen con respecto a las reacciones alérgicas tardías a los corticoides administrados por vía sistémica que los tipos de sensibilidad cruzada generalmente son los mismos que en las reacciones alérgicas de contacto. Afirmar también que la identificación de corticosteroides seguros para su aplicación sistémica muchas veces es posible gracias a la prueba del parche, pero que, en algunos casos, son necesarias las pruebas intradérmicas para mejorar la certeza diagnóstica; sin embargo, se producen reacciones negativas falsas tanto con el parche como con la prueba intradérmica.

## CONCLUSIÓN

Los pacientes con alergia de contacto a los corticosteroides generalmente acuden con una dermatitis crónica que no es exacerbada pero que no responde al tratamiento con corticosteroides. En tales casos, deben interrumpirse todos los tratamientos tópicos. Si el tratamiento con corticosteroides es absolutamente necesario, puede utilizarse uno de los corticosteroides «más seguros», como el furoato de mometasona, los ésteres de betametasona o los de diflucortolona, y aun en-

tonces sólo en una base de parafina, a fin de evitar otros alérgenos farmacéuticos. Para la administración sistémica, pueden ser adecuados los derivados de betametasona o dexametasona.

Además, en todos los pacientes debe hacerse la prueba del parche para seleccionar la alergia a los corticosteroides. En caso de descubrir una sensibilidad a estos fármacos, deben ensayarse series mayores de corticosteroides para establecer los tipos de reactividad cruzada, de modo que pueda darse la opinión adecuada para el futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

- DOOMS-GOOSSENS A. Sensibilization to corticosteroids: consequences for anti-inflammatory therapy. *Drug Saf*, 1995; 13: 123-129.
- DOOMS-GOOSSENS A, ANDERSEN K E, BRANDAO F M, BRUYNZEEL D, BURROWS D, CAMARASA J, DUCOMBS G, FROSCHE P, HANNUKSELA H, LACHAPPELLE J M, LAHTI A, MENNÉ T, WAHLBERG J E, WILKINSON J D. Corticosteroid contact allergy: EECDRG Multicentre Study. *Contact Dermatitis*, 1996; 35: 40-44.
- MATURA M. Prevalence of corticosteroid contact allergy in Hungary. *Contact Dermat*, (in press).
- DOOMS-GOOSSENS A, MEINARDI M M H M, BOS J, DEGREEF H. Contact allergy to corticosteroids: The results of a two-centre study. *Br J Dermatol*, 1994; 130: 42-47.
- DOOMS-GOOSSENS A, MORREN M. Results of routine patch testing with corticosteroid series in 2073 patients. *Contact Dermatitis*, 1992; 26: 182-191.
- DOOMS-GOOSSENS A. Allergy to inhaled corticosteroids: A review. *Am J Contact Dermat*, 1995; 6: 1-13.
- UTER W. Allergische Reaktionen auf Glukokorticoide. *Derm Beruf Umwelt*, 1990; 38: 75-90.
- LAUERMA A I, REITAMO S. Allergic reactions to topical and systemic corticosteroids. *Eur J Dermatol*, 1994; 5: 354-358.
- ISAKSSON M, BRUZE M, MATURA M, GOOSSENS A. Patch testing with low concentrations of budesonide detects contact allergy. *Contact Dermatitis*, 1997; 37: 241-242.
- WILKINSON S M, ENGLISH J S C. Patch tests are poor detectors of corticosteroid allergy. *Contact Dermatitis*, 1992; 36: 67-68.
- COOPMAN S, DEGREEF H, DOOMS-GOOSSENS A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol*, 1989; 121: 37-34.
- WILKINSON S H, ENGLISH J S C. Hydrocortisone sensitivity: a prospective study of the value of tixocortol pivalate and hydrocortisone acetate as patch test markers. *Contact Dermatitis*, 1991; 25: 132-133.
- LAUERMA A I, TAWAINEN K, FORSTRÖM L, REITAMO S. Contact hypersensitivity to hydrocortisone-free alcohol in patients with allergic patch test reactions to tixocortol pivalate. *Contact Dermatitis*, 1993; 28: 10-14.

- LEPOITTEVIN J-P, DRIEGHE J, DOOMS-GOOSSENS A. Studies in patients with corticosteroid contact allergy. Understanding cross-reactivity among different steroids. *Arch Dermatol*, 1995; 131: 31-37.
- BARTH J, LEHR K H, DERENDORF H, MÖLLMANN H W, HÖHLER T, HOCHHAUS G. Studies on the pharmacokinetics and metabolism of prednicarbate after cutaneous and oral administration. *Skin Pharmacol*, 1993; 6: 179-186.
- TÖPERT M, OLIVAR A, OPTIZ D. New developments in corticosteroid research. *J Dermatol Treat*, 1990; 1 (Supplement 3): S5-S9.
- WILKINSON S M, HOLLIS S, BECK M. Reaktionen auf andere Kortikosteroide bei Patienten mit allergischer Kontaktdermatitis infolge Hydrocortison. *Z Haut und Geschlechtskr*, 1995; 70: 368-372.
- TÄUBER U. Dermacorticosteroids: Structure, activity, pharmacokinetics. *Eur J Dermatol*, 1994; 4: 419-429.
- DOOMS-GOOSSENS A, LEPOITTEVIN J-P. Studies on the contact allergenic potential of mometasone furoate: a clinical and molecular study. *Eur J Dermatol*, 1996; 5: 339-340.
- GOOSSENS A, KARLBERG A-T, BASKETTER D, LEPOITTEVIN J-P. The Practical Approach. En: Lepoittevin J-P, Basketter D A, Goossens A, Karlberg A-T (eds). *In Allergic Contact Dermatitis: The Molecular Basis*. Berlin: Springer-Verlag, 1998; 155-179.
- BIRCHER A J, LEVY F, LANGAUER S, LEPOITTEVIN J-P. Contact allergy to topical corticosteroids and systemic contact dermatitis from prednisolone with tolerance of triamcinolone. *Acta Derm Venereol*, 1995; 75: 490-493.

## Reacciones por mercuriales

Dermatología. Hospital Universitario «Virgen Macarena». Sevilla  
Dermatología. Hospital de Cruces. Bilbao  
Miembros del GEIDC

García-Bravo B.  
Aguirre Martínez-Falero A.

### RESUMEN

La alergia de contacto a mercuriales es muy frecuente en nuestro país, y más concretamente en algunas zonas como Sevilla. Ello se debe al amplio uso de antisépticos mercuriales entre nosotros. Destacamos el gran número de pacientes de corta edad entre nuestros casos y la presencia de varios con exantema mercurial. También, la alta relevancia que encontramos entre los pacientes positivos a mercurio y la incidencia importante de alergia a esta sustancia entre profesionales sanitarios.

**Palabras clave:** *Dematitis de contacto, mercurio, tiomersal, antisépticos, vacunas, termómetros, exantema mercurial.*

### INTRODUCCIÓN

Los mercuriales se utilizan ampliamente en la industria, pero es su gran difusión como antisépticos lo que les hace ser probablemente los más importantes sensibilizantes entre los medicamentos tópicos, al menos en nuestro país, Portugal,

**TABLA I. Compuestos mercuriales**

#### Inorgánicos:

- Mercurio metal.
- Bicloruro de mercurio.
- Mercurio amoniacal.
- Óxido rojo y amarillo de mercurio.

#### Orgánicos:

- Tiomersal.
- Mercromina.
- Fenilmercurio nitrato, borato y nitrato.

### ABSTRACT

Contact allergy to mercury is very frequent in our country, particularly in some areas as Seville. The cause is the great use of mercurials antiseptics. We emphasized the number of children with positivity to mercury, the study of various cases of mercury exanthem, the high relevance found in patients positives to mercury and the number of occupational dermatitis to mercury among sanitary.

**Key words:** *Contact dermatitis, mercury, thimerosal, antiseptics, vaccines, thermometer, mercury exanthem.*

Bélgica, Francia y Japón (1-4). En otros países tienen una baja incidencia simplemente por su uso infrecuente (5). Químicamente, se distinguen dos grupos diferentes de mercuriales, capaces ambos de provocar reacciones alérgicas y por contacto (Tabla I). Existe la posibilidad de reacciones cruzadas entre los mercurios orgánicos y los inorgánicos, pero no siempre siguen el mismo patrón, lo que hace suponer que más bien se trate de reacciones concomitantes a varios mercuriales de distinto origen.

### CLÍNICA

Las reacciones por mercuriales incluyen: dermatitis irritativa por contacto, dermatitis alérgica por contacto localizada o generalizada, alteraciones en la pigmentación (hipo o hiperpigmentación), liquen plano de mucosa oral, eritema polimorfo, granulomas, e incluso anafilaxia (Tabla II).

Las dermatitis de contacto por mercurio se presentan en general de forma aguda, con vesícula-

**TABLA II. Reacciones cutáneas por mercuriales**

- Dermatitis de contacto alérgica.
- Exantema mercurial (síndrome de Baboon).
- Dermatitis de contacto irritativa.
- Granulomas.
- Liquen plano de mucosa oral.
- Hipopigmentación.
- Hiperpigmentación.
- Eritema exudativo multiforme-like.
- Anafilaxia.

ción intensa que en ocasiones llega a formar grandes ampollas, exudación abundante, intenso eritema y edema. Por lo general, se deben a la aplicación de un medicamento o antiséptico tópico que contiene este metal, por lo que lo habitual es que se desarrolle sobre una dermatosis previa o una herida abierta. El uso de estos antisépticos es muy común en nuestro país y no es raro su empleo hospitalario para la cura del cordón umbilical, en los botiquines de los colegios y en los de las empresas.

El mercurio es también una causa frecuente de dermatitis de contacto profesional entre el personal sanitario, que se localizan en manos y, a veces, son crónicas. El uso de antisépticos en quirófano y en curas hace que los ATS tengan un mayor riesgo de padecer esta afección. También se emplea como antiséptico por los odontólogos que, además, pueden contactarlo con el manejo de amalgamas dentales, sobre todo al extraerlas de los pacientes (6).

El empleo de mercurio en algunos pesticidas puede causar dermatitis alérgica de contacto en agricultores que los manejan. Los compuestos mercuriales son muy usados como pesticidas en España (cloruro de etil-mercurio, metoxi-etil-mercurio, metil-mercurio, cloruro de fenil-mercurio y cianamida-mercurio) (7). La incidencia de positividades al mercurio en trabajadores agrícolas es significativamente mayor que en la población normal (8). El mercurio se utiliza como conservador de la madera, por lo que puede causar dermatitis de manos de origen profesional en los carpinteros. El clorhidrato de mercurio se usa como reforzador en fotografía para tratar negativos débiles y faltos de contraste (9), pudiendo ser causa de lesiones alérgicas por contacto en fotógrafos. Otros usos del mercurio y sus fuentes de exposición se refieren en la Tabla III (10).

**TABLA III. Fuentes de exposición a mercuriales**

1. Baterías: cloruro de mercurio, sulfato mercúrico, sulfato mercurioso.
2. Catalizadores: cloruro de mercurio, sulfato de mercurio.
3. Desinfectantes y pesticidas: acetato de fenilmercurio, benzoato de fenilmercurio, cloruro de mercurio, cianuro de mercurio, cloruro fenilmercurio, dimetilditiocarbonato de mercurio, estearato de mercurio, hidróxido fenilmercurio, óxido rojo y amarillo de mercurio, etc.
4. Embalsamadores: cloruro de mercurio.
5. Espejos: cianuro potásico de mercurio.
6. Fotografía: cianuro de mercurio, cloruro mercúrico y tiocianato de mercurio.
7. Grabados y litografía: cloruro de mercurio.
8. Metalurgia: cloruro de mercurio.
9. Maderas: cloruro y naftenato fenilmercurio.
10. Pinturas: arsenato mercúrico, acetato fenilmercurio, naftenato mercúrico, oleatos mercúrico y fenilmercurio, óxido de mercurio, etc.
11. Reactivos analíticos: cloruro de mercurio, ioduros básico y potásico de mercurio, nitrato de mercurio.

El mercurocromo es una solución de merbromina al 2%. Es un antiséptico de amplio uso. Su uso justifica para algunos autores al alta incidencia de positividades a mercurio en algunos países como Japón (4).

El tiomersal (tiomersal o merthiolate, tiosalicilato sódico de etilmercurio) contiene dos sensibilizantes: el mercurio y el ácido tiosalicílico (11). Es el principio activo de la tintura de merthiolate (que contiene también otro posible sensibilizante: etilendiamina) y se usa como conservante en sueros, vacunas, líquidos para lentes de contacto y productos oftalmológicos (12-14). Este último uso puede ser causa de blefaritis de contacto crónica en portadores de lentes de contacto que utilizan líquidos conservadores de lentillas con este producto. Pero además, el tiomersal fue la causa de conjuntivitis de contacto en 52/61 pacientes estudiados por Tosti (15) que no iba acompañada de blefaritis. Las pruebas con las gotas oftálmicas fueron negativas en casi todos los casos, ya que la dilución del tiomersal en estos productos es demasiado baja como para detectar positividades (del 0,01 al 0,0001%). Con el mismo origen, se han descrito lesiones sólo en manos. La afectación ocu-

lar por alergia al tiomersal es importante ya que si no se trata, esta conjuntivitis puede dar lugar a neovascularización corneal.

Las antitoxinas, medicaciones parenterales y diluciones de antígenos para pruebas intradérmicas que contienen tiomersal, pueden dar reacciones alérgicas. En Suecia, hace años, se atribuyó la alta incidencia de positividad a este alérgeno que presentó la población sana (15-25%) a la administración de la vacuna PPD (16). Las vacunas obligatorias de la infancia llevan este antiséptico en su composición siendo, probablemente éste, el origen de la sensibilidad que presentan muchos niños al tiomersal (17).

En ocasiones, el paciente consulta con un eczema generalizado que comienza de forma brusca y cursa con placas eritemato-violáceas, que afectan con preferencia a flexuras, y forman un triángulo invertido en la zona inguinal. Es un exantema que a veces se acompaña de fiebre y malestar general y, por lo general, se detecta el antecedente de la rotura de un termómetro como desencadenante. Se denomina «exantema mercurial» o «síndrome de baboon». La agudeza del cuadro justifica que la mayor parte de las veces los pacientes consulten en un servicio de urgencias ya que puede haber lesiones pustulosas o púrpuras en los casos más graves. Se acompaña de prurito o quemazón no muy intensos. Su etiopatogenia no es clara, pues en muchos casos no ha habido un contacto directo con el mercurio, por lo que algunos autores opinan que se debe a la inhalación de vapores mercuriales. Aunque no es el mercurio el único medicamento capaz de provocar este cuadro, si parece ser el más frecuentemente implicado (4, 18, 19).

El mercurio interfiere en la síntesis de melamina, por ello tiene acción hipopigmentante y, precisamente por esto, va incluido en algunas cremas cosméticas. Sin embargo, este efecto puede ser perjudicial ya que a la larga, después de múltiples usos, no es raro que se obtenga el efecto contrario, siendo causante de hiperpigmentación grisácea a veces por simple depósito (20, 21).

Se han descrito lesiones similares al liquen plano y erosiones de la mucosa oral causadas por el mercurio contenido en amalgamas dentales. Así, la presencia de estrías blanquecinas de la mucosa oral en los sitios de contacto con las amalgamas dentales en pacientes positivos a mercurio sugieren que haya una relación causa-efecto (22). Se encuentra positividad a mercurio en el 17% de 67 pacientes con liquen plano oral (23). Las lesiones desaparecen en algunos pacientes al quitar la amalgama pero no en otros. La alergia a las amalgamas dentales puede incluso causar una re-

acción nodular similar a un carcinoma oral (24). Laine opina que estos pacientes deben testarse al menos con tres compuestos mercuriales: cloruro de mercurio, mercurio amoniacal y mercurio metal (22).

Los antiguos pigmentos empleados en los tatuajes contenían metales como cromo, cobalto y mercurio, que son capaces de provocar reacciones por contacto eczematosas o granulomatosas (25). Estas últimas cursan sin prurito y se deben a los pigmentos rojos (cinnabar rojo, sulfuro de mercurio) (26).

También se han descrito cuadros de eritema exudativo multiforme y de pustulosis aguda exantemática generalizada causados, probablemente, por vapores mercuriales tras la rotura de un termómetro que impregna el ambiente de los mismos (27).

El mercurio ha sido causa de reacción anafiláctica en un paciente (28).

En los años 40, el mercurio fue causa de intoxicación por su uso en la manufactura del fieltro en Estados Unidos (10). La exposición a niveles altos de mercurio causó irritación respiratoria, trastornos digestivos y fallo renal grave. Resinas de lavados textiles e impurezas de compuestos mercuriales causaron dermatitis textil con hiperpigmentación secundaria por fungicidas en Tokio (29). La administración tópica del mercurio puede causar una grave dermatitis generalizada quizá tóxica (30).

#### PRUEBAS EPICUTÁNEAS

El mercurio metal se prueba al 0,5% en vaselina. Se incluyó en la serie estándar española en 1980 (31) y en la actualidad siguen obteniéndose un alto porcentaje de sensibilizaciones en nuestro país. También el tiomersal está incluido en la serie estándar española (al 0,1% en vaselina), y aunque el porcentaje de sensibilización es menor, no deja de ser importante. Las diluciones de otros mercuriales para efectuar pruebas de contacto se refieren en la Tabla IV.

Tanto el mercurio como el tiomersal pueden dar reacciones irritativas cuando se prueban, por lo que hay que ser cuidadoso en las lecturas que siempre deberán efectuarse a los dos y cuatro días. En los atópicos, los parches de mercurio pueden provocar reacciones pustulosas y, en cualquier caso, no debe testarse nunca el mercurio en discos de aluminio (Finn Chamber), ya que ambos metales reaccionan entre sí provocando positividades intensas e inespecíficas. El riesgo de provocar

**TABLA IV. Pruebas epicutáneas con mercuriales**

Mercurio metal al 0,5% vaselina.
Cloruro de mercurio al 0,05-0,1% en vaselina.
Mercurio amoniacal al 1-2% vaselina.
Fenilmercurio 0,05% vaselina.
Tiomersal al 0,05-0,1% en vaselina.

anafilaxia hace totalmente desaconsejable testar mercurio directamente.

El cloruro de mercurio es corrosivo para la piel al 1% y causa irritaciones al 0,5% en agua por lo que debe probarse al 0,1-0,5% en vaselina (32). El fenil-mercurio-acetato debe testarse al 0,01% para que no resulte irritante (33).

Nakada y cols opinan que existen dos clases de reacciones al mercurio: una sólo al ionizado y otra a ionizado y no ionizado, por ello recomiendan parchar con ambos para evaluar la sensibilidad al mercurio (34).

Aunque puede haber reacción cruzada entre mercuriales orgánicos e inorgánicos éstas no son constantes. Puede haberla de la mercurina con mercuriales inorgánicos (2). Los sensibles al tiomersal pueden serlo al mercurio o al radical tiosalicílico. Los que son alérgicos a este último, pueden serlo también a muchos antiinflamatorios no esteroideos, lo que explicaría la presencia de tiomersal positivo en pacientes con fotoeczemas causados por piroxicam (1, 35). De hecho pueden considerarse tres grupos entre los alérgicos a tiomersal: los que lo son al radical mercurio pero no a tiosalicílico, los que sólo son alérgicos al tiosalicílico pero no a mercurio y, por fin, los que son positivos a tiomersal con negatividad frente a tiosalicílico y a mercurio (33).

#### CASUÍSTICA

En el Departamento de Dermatología del Hospital «Virgen Macarena» de Sevilla hemos testado un total de 1.746 pacientes (1.040 mujeres y 706 varones), durante los años 1990-1997 (ambos incluidos), con mercurio metal al 0,5% en vaselina y tiomersal al 0,1% en vaselina. Obtuvimos un total de 97 pacientes positivos al mercurio (5,55%), 55 de los cuales eran mujeres (56,7%) y 42 varones (43,29%). Positivos a tiomersal fueron un total de 49 pacientes (2,80%), 33 mujeres (67,34%) y 16 varones (32,65%). La edad estaba comprendi-

da entre 1 y 70 años, aunque la mayor incidencia se cifró entre los 16 y 20 años para el mercurio y entre los 21 a 25 para el tiomersal. Veinticinco de nuestros casos se presentaron en niños, de hecho el mercurio es uno de los principales alérgenos de nuestra casuística de dermatitis alérgica de contacto en niños (36). También otros autores, como Levy, recogieron 80 casos de dermatitis alérgica de contacto en niños en los que el principal sensibilizante fue el mercurio, siendo también frecuente el tiomersal que se explicaría por estar contenido en algunas vacunas (17).

La localización del eczema fue variable, siendo las manos (28 casos, 28,88%) y el eczema generalizado (17 casos, 17,52%) las más frecuentes en los alérgicos al mercurio; y las manos (13 casos, 26,5%) y la cara (11 casos, 22,44%) para el tiomersal.

Nueve de los pacientes presentaron un exantema mercurial (síndrome de baboon).

La causa más frecuente de alergia a mercurio fue el uso de antisépticos mercuriales (51 pacientes). En 40 de ellos existía un eczema previo (dermatitis de estasis, eczema de manos, etc.) siendo esta sensibilidad secundaria. En nuestro país es frecuente el uso de antisépticos mercuriales en botiquines de empresa, de colegios o simplemente por tradición popular. Quince de los casos se identificaron como dermatosis profesionales destacando seis pacientes sanitarios. En 14 pacientes, las lesiones aparecieron tras la rotura de un termómetro. Todos los exantemas mercuriales tuvieron este origen. Por fin, en 9 casos, el origen de la sensibilidad fue cosmética. El mercurio va contenido en algunos cosméticos; en concreto, en Sevilla el uso de una crema muy popular («Bella Aurora») ha sido causa de muchas dermatitis de contacto por contener mercurio en forma de precipitado blanco. También ha sido causante de dermatitis de contacto en manos en Portugal por exportación del producto (37). En sólo dos pacientes se detectó liquen plano oral por mercurio.

Las causas de sensibilidad al tiomersal fueron más difíciles de establecer. Veinte de los sensibles tenían un eczema previo, nueve se dieron en personal sanitario, siendo por ello de origen profesional, cinco parecieron relacionados con el uso de cosméticos, cuatro eran fotoeczemas y tres por antisépticos oculares. No pudo establecerse la relevancia de la prueba en ocho casos, si bien tres de ellos presentaron exantema mercurial tras la rotura de termómetro.

En cuanto a otros mercuriales, encontramos dos casos de positividad al acetato de fenilmercurio y otros dos al cloruro de mercurio, todos ellos en mujeres.

Queremos, por tanto, llamar la atención de la alta incidencia que encontramos de positividad a mercuriales en nuestro país y más concretamente en algunas zonas como Sevilla. El origen en la mayoría de los casos está relacionado con medicamentos, antisépticos y termómetros. La relevancia de las pruebas fue casi total en los alérgicos al mercurio y en prácticamente todos los casos de alergia a tiomersal. Hemos detectado muy pocas reacciones irritativas con estos productos, en cualquier caso, cuando se producen son fáciles de identificar ya que desaparecen a las 96 horas y no tienen relevancia clínica presente o pasada. Parece claro, que al menos en nuestra zona, debería desaconsejarse el uso de antisépticos mercuriales e inclusive de termómetros de mercurio fácilmente rompibles.

#### BIBLIOGRAFÍA

- DE LA CUADRA J. Sensibilisation cutanée au mercure et à ses composés. *Ann Dermatol Venereol*, 1993; 120: 37-42.
- MENEZES BRANDAO F. En: A García-Pérez, L Conde Salazar, J Giménez Camarasa (eds). *Tratado de dermatosis profesionales*. Madrid: Eudema Universidad, 1987; 237.
- LACHAPPELLE J M, CHABEAU G, DUCOMBS G, et al. Enquete multicentrique relative a la fréquence des tests épicutanés positifs au mercure et au thiomersal. *Ann Dermatol Venereol*, 1988; 115: 793-796.
- NAKAYAMA H, NIKI F, SHONO M, KADA S. Mercury exanthem. *Contact Dermatitis*, 1983; 9: 411-417.
- ANGELINI G. En: R J G Rycroft, T Menné, P J Frosch (eds). *Textbook of contact dermatitis*. Berlín: Springer Verlag, 1995; 2.ª ed, 477-503.
- RICHARDS J M, WARREN P J. Mercury vapour released during the removal of old amalgam restorations. *Br Dent J*, 1985; 150: 231-232.
- GARCÍA-PÉREZ A. En: A García-Pérez, L Conde Salazar, J Giménez Camarasa (eds). *Tratado de dermatosis profesionales*. Madrid: Eudema Universidad, 1987; 397.
- GARCÍA-PÉREZ A, GARCÍA-BRAVO B, BENEIT J. Standard patch tests in agricultural workers. *Contact Dermatitis*, 1984; 10: 151-153.
- CONDE SALAZAR L. En: A García Pérez, L Conde Salazar, J Giménez Camarasa (eds). *Tratado de dermatosis profesionales*. Madrid: Eudema Universidad, 1987; 356.
- BURROWS D, ADAMS R M. En R M Adams (ed). *Occupational skin disease*. Filadelfia: W B Saunders Company, 1990; 369-371.
- FISHER A A. Allergic reactions to merthiolate (Thiomersal). *Cutis*, 1981; 27: 580-587.
- FISHER A A, PASCHER F, KANOF N B. Allergic contact dermatitis due to the ingredients of vehicles. *Arch Dermatol*, 1971; 104: 286-290.
- SERTOLI A, DIFONZO E, SPALLANZANI P, et al. Allergic contact dermatitis from thimerosal in a soft contact lens wearer. *Contact Dermatitis*, 1980; 6: 292-293.
- HANNUKSELA M, FORSTROM L, KOUSA M, et al. Merthiolate hypersensitivity and vaccination. *Contact Dermatitis*, 1980; 6: 241-245.
- TOSTI A, TOSTI G. Allergic contact conjunctivitis due to ophthalmic solutions. En: P J Frosch, A Dooms-Goossens, J-M Lachapelle, R J G Rycroft, R J Scheper (eds). *Current topics in contact dermatitis*. Berlín: Springer Verlag, 1989; 269-272.
- MOLLER H. Merthiolate allergy: A nationwide iatrogenic sensitization. *Acta Dermatovenereol (Stockholm)*, 1977; 57: 509-517.
- LEVY A, HANAU D, FOUSSEREAU J. Contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis*, 1980; 6: 260-262.
- NAKAYAMA H, SHONO M, HADA S. Mercury exanthem. *J Am Acad Dermatol*, 1984; 11: 137-139.
- BARTOLO E, BRANDAO A M. Mercury exanthem. *Contact Dermatitis*, 1988; 18: 172.
- LAMAR L M, BLISS B O. Localized pigmentation of skin due to topical mercury. *Arch Dermatol*, 1966; 93: 450-453.
- KERN A B. Mercurial pigmentation. *Arch Dermatol*, 1969; 99: 129-130.
- LAINÉ J, KALIMO K, HAPPONEN R P. Contact allergy to dental restorative materials in patients with oral lichenoid lesions. *Contact Dermatitis*, 1997; 36: 141-146.
- MOBACKEN H, HERSLE K, SLOBERG K, et al. Oral lichen planus: hypersensitivity to dental restoration material. *Contact Dermatitis*, 1984; 10: 11-15.
- ZENAROLA P, LOMUTO M, BISCEGLIA M. Hypertrophic amalgam dermatitis of the tongue simulating carcinoma. *Contact Dermatitis*, 1993; 29: 157-158.
- KEILLER F E S, WARIN R P. Mercury dermatitis in a tattoo; treated with dimercaprol. *Br Med J*, 1957; 1: 687.
- GOH C L. En: R J G Rycroft, T Menné, P J Frosch (eds). *Textbook of contact dermatitis*. Berlín: Springer Verlag, 1995; 2.ª ed, 231.
- BOLZINGER T, DUCOMBS G, LABREZE C, et al. Pus-tulose exanthématique aigue généralisée chez un enfant et tests épicutanés aux mercuriels. *Ann Dermatol Venereol*, 1993; 120: 223-225.
- CAMARASA J M G. Contact dermatitis from Mercurochrome. *Contact Dermatitis*, 1976; 2: 120.
- NAKAYAMA H. En: R J G Rycroft, T Menné, P J Frosch (eds). *Textbook of contact dermatitis*. Berlín: Springer Verlag, 1995; 2.ª ed, 297.
- BOURGEOIS M, DOOMS-GOOSSENS A, KNOCKAERT D, et al. Mercury intoxication after topical application of a metallic mercury ointment. *Dermatologica*, 1986; 172: 48-51.
- GIMÉNEZ CAMARASA J. En: A García-Pérez, L Conde Salazar, J Giménez Camarasa (eds). *Tratado de dermatosis profesionales*. Madrid: Eudema Universidad, 1987; 148-149.
- KUBO Y, NONAKA S, YOSHIDA H. False positive reaction to patch testing with aqueous mercuric chloride in an aluminium. *Finn Chamber*, 1992; 26: 136-137.
- FISHER A A. *Contact Dermatitis*. Filadelfia: Lea & Febiger, 1986; 3.ª ed, 178-185.
- NAKADA T, HIGO N, IJIMA M, et al. Patch test material for mercury allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 1997; 36: 237-239.
- KITAMURA K, et al. Cross reactivity between sensitivity to thimerosal and photosensitivity to piroxicam in guinea pigs. *Contact Dermatitis*, 1991; 25: 30-34.
- GARCÍA-BRAVO B. Dermatitis de contacto en la infancia. *Piel*, 1990; 5: 220-227.
- GARCÍA-PÉREZ A. En: A García-Pérez, L Conde Salazar, J Giménez Camarasa (eds). *Tratado de dermatosis profesionales*. Madrid: Eudema Universidad, 1987; 456.

## Reacciones por AINES

Unidad de Dermatitis por Contacto y Profesionales  
Servicio de Dermatología  
Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional  
Instituto Mexicano del Seguro Social

Ancona Alayon A.

Blancas Espinosa R.

#### RESUMEN

El empleo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), principalmente piroxicam, tanto por vía oral como tópica, ha dado lugar a reacciones adversas, de ellas llaman la atención la fotosensibilidad y el eczema dishidróico que constituyen manifestaciones casi características de la reacción adversa a este medicamento. La comprensión de su mecanismo de producción ha sido el fruto de numerosos estudios experimentales y clínicos. La asociación de fotosensibilidad, empleo de piroxicam y pruebas y fotopruebas del parche positivas a ácido tiosalicílico y piroxicam, respectivamente, es una característica constante en estos casos. El mecanismo de fotoalergia en estos casos se debe no sólo a la similitud estructural entre los compuestos mencionados, sino a la presencia de metabolitos generados durante su absorción. El conocimiento de sensibilidad cruzada con otros oxicanes, es importante para encontrar alternativas seguras en los casos que requieren tratamiento con AINES.

**Palabras clave:** AINES, piroxicam, tiomersal, ácido tiosalicílico, fotosensibilidad, eczema dishidróico, sensibilidad cruzada.

#### AINTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), surgen como medicamentos promisorios para el tratamiento de enfermedades con un componente inflamatorio. En un principio administrados por vía oral, pronto algunos de ellos se emplearon tópicamente.

De ellos, piroxicam aparece, en 1982, como un medicamento promisorio en el tratamiento de la artritis reumatoide y de la osteoartropatía dege-

#### ABSTRACT

Non steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), particularly piroxicam increasing use, either oral or topical, has originated numerous adverse reactions. Photosensitivity and vesicular hand dermatitis are particularly frequent and characteristic. Comprehension of the mechanism of production is a consequence of clinical and experimental work.

The association of photosensitivity, vesicular hand eczema, administration of piroxicam and positive patch and photopatch tests to thiosalicylic acid and piroxicam, respectively, remain a constant feature.

Photoallergic reaction in this case is due not only to structural similarity between the aforementioned chemicals but to metabolites origin ated during absorption of the medication.

Knowledge on cross sensitivity among other NSAIDs is of particular interest in order to find safe therapeutic alternatives.

**Key words:** NSAID, piroxicam, thiomersal, thiosalicylic acid, photosensitivity, vesicular hand eczema, cross sensitivity.

nerativa y con un potencial terapéutico en otras enfermedades articulares. Esto explica la vasta utilización de este medicamento.

Nadie imaginaba entonces, el interés que despertaría este medicamento desde el punto de vista dermatológico. Desde la etapa inicial de su uso clínico, las reacciones cutáneas adversas causadas por piroxicam destacan por su frecuencia, estimada en 1-3% de los pacientes que toman este medicamento y colocadas sólo detrás de las manifestaciones gastrointestinales; pero también la variedad de estas reacciones cutáneas ha sido un

aspecto distintivo, particularmente en la etapa inicial, y cuya severidad iba desde la urticaria hasta la necrolisis epidérmica tóxica.

Es interesante notar que, originalmente, la fotosensibilidad sólo era una de las formas clínicas dentro de la lista de reacciones cutáneas adversas.

Hacia 1985, este panorama muestra una tendencia definida y que no cambiaría, convirtiendo a la fotosensibilidad en el patrón clínico predominante de las reacciones cutáneas provocadas por este medicamento. Hace doce años observábamos nuestro primer caso. Se trataba de una mujer de 53 años de edad con osteoartritis, que había presentado una dermatitis por fotosensibilidad dos días después de haber iniciado tratamiento con piroxicam. Con esta observación se iniciaba el estudio y seguimiento que hemos hecho de este problema durante los últimos doce años (1).

Resultaba claro desde entonces, que piroxicam era un medicamento que provocaba fotosensibilidad y así aparecía la primera pregunta: ¿qué tipo de fotosensibilidad?, ¿fototoxicidad o fotoalergia?

La respuesta inicial fue fototoxicidad, basados en el período de latencia tan corto (1-3 días) que se observaba en todos los casos. Sin embargo, había dos hechos contradictorios: los pacientes presentaban un patrón morfológico de eczema, que no es propio de este tipo de fotosensibilidad, y menos aún cuando algunos de estos casos se acompañaba de eczema dishidrótico, y, por otra parte, las pruebas *in vitro* mostraban resultados inconsistentes.

Nosotros también contábamos con una observación que era reveladora: nuestra paciente vuelve a tomar piroxicam, de forma accidental, y esto nos permite comprobar que la reexposición al medicamento reproduce la reacción de fotosensibilidad, con una variante, la adición de eczema dishidrótico al cuadro clínico (2).

Así empezaba el enigma de la fotosensibilidad por piroxicam, y que comenzó a desentrañarse a partir del estudio con pruebas y fotopruebas epicutáneas. Para entonces, la mayoría de los pacientes tenían fotopruebas epicutáneas positivas con piroxicam, dato que por sí sólo no permitía definir el tipo de fotosensibilidad involucrado. Sin embargo, en 1986 aparece el dato más relevante en la comprensión de este fenómeno: los pacientes mostraban además pruebas epicutáneas positivas a tiomersal, planteándose así, y por primera vez, la posibilidad de una reacción cruzada entre ambos compuestos y que a la *postre* permitiría establecer que el piroxicam provocaba una reacción fotoalérgica en pacientes sensibilizados originalmente a tiomersal (3).

El siguiente paso consistía en identificar el mecanismo por el cual se producía esta reacción cruzada entre piroxicam y tiomersal. Aquí aparece el siguiente hito: los pacientes con fotoalergia por piroxicam y que presentan además sensibilización a tiomersal, compuesto que tiene dos fracciones, ácido tiosalicílico y mercurio orgánico, únicamente eran alérgicos a una de estas fracciones, a la del ácido tiosalicílico.

Este hecho se observaba, tanto en los casos provocados por la administración de piroxicam por vía oral como por vía tópica.

Posteriormente, se diseñan protocolos que permite verificar dichas observaciones. De esta manera, resulta por demás interesante observar como pacientes alérgicos a tiomersal, y de este a la fracción tiosalicilato, sin haber usado antes piroxicam y sin historia de fotosensibilidad, mostraban fotopruebas epicutáneas positivas a este medicamento (4, 5).

También ha sido posible la reproducción experimental en animales, obteniendo resultados positivos ya sea a partir de la sensibilización a tiomersal-ácido tiosalicílico, o bien de la fotosensibilización por contacto a piroxicam; e incluso provocando una reacción de fotosensibilidad.

Con este marco sólo quedaba por identificar el mecanismo intrínseco de la reacción cruzada entre piroxicam y tiomersal. Inicialmente, se advierte sobre la semejanza estructural entre la fracción tiosalicilato de tiomersal y la molécula de piroxicam (6).

Más tarde, se hacen investigaciones con fotoproductos de piroxicam cuyos resultados no han sido favorables hasta ahora. Lo cual ha hecho pensar, que debido a la inestabilidad que exhibe piroxicam cuando es irradiado, es probable que estén involucrados fotoproductos intermedios del medicamento (7).

Aunque la investigación sobre el mecanismo de producción de fotosensibilidad ha ocupado un primer plano, esto no ha sido todo. Desde el punto de vista clínico, hemos aprendido que la reacción cutánea provocada por piroxicam caracterizada por un patrón morfológico que es único, constituido por una dermatitis por fotosensibilidad que habitualmente se acompaña de eczema dishidrótico. La severidad es variable, y de hecho puede existir predominio de uno de estos componentes, destacando por su frecuencia la erupción vesicular de las palmas.

De igual forma, se pueden observar casos que sólo presentan uno de estos componentes, lo cual probablemente es más común para el eczema dishidrótico, y que además suele ser intenso. De hecho que hasta ahora, los casos más severos de ec-

zema dishidrótico de cualquier causa, los hemos observado en pacientes con toxidermia por piroxicam. También hemos podido observar algunos casos de dermatitis por contacto alérgica, es decir, sin participación de la luz y manifestada por eczema de las manos.

El problema de la toxidermia por piroxicam también reviste interés en virtud de la frecuencia con la que se observa; por ejemplo, en nuestro medio, y esto podría estar relacionado con el índice de sensibilización a tiomersal que existe en una región determinada (8, 9).

Tiomersal es un compuesto ampliamente utilizado, en virtud de su actividad antibacteriana, y se le encuentra como conservador en diversos productos (colirios, vacunas, soluciones antigénicas para intradermoreacciones y cosméticos) y como antiséptico en forma de tintura, tanto de uso médico como a nivel popular.

De acuerdo con algunos reportes, si consideramos además que en el grupo de pacientes alérgicos, la mayoría de ellos lo son a la fracción tiosalicilato, esto nos puede dar una idea de la trascendencia del problema.

En el panorama actual, piroxicam sigue siendo un medicamento ampliamente utilizado y probablemente con más usos e indicaciones que las originales. Se cuenta ahora con una nueva presentación llamada piroxicam-beta-ciclodextrina, que es una combinación que busca mejorar su tolerancia gastrointestinal. Existen otros compuestos de oxamicam para administración sistémica y tópica.

En materia de reacciones cutáneas adversas, los pacientes con toxidermia por piroxicam continúan presentándose ya sea como casos esporádicos o como «miniepidemias», exhibiendo el patrón de fotosensibilidad y eczema dishidrótico. En todos los casos existe sensibilización primaria a tiomersal, específicamente a la fracción tiosalicilato, como una condición para que se presente la toxidermia por este medicamento.

En lo que respecta a sensibilización por contacto, la utilización de piroxicam y de compuestos relacionados, por vía tópica, se ha reportado como causa de alergia y de fotoalergia por contacto. Queda por conocer su potencial para causar estas reacciones cutáneas, considerando la tendencia creciente en el uso de esta presentación. Cabe mencionar que en los casos de dermatitis por contacto alérgica, es probable que la sensibilización previa a tiomersal no sea un requisito.

La investigación sobre sensibilización cruzada entre antiinflamatorios de este grupo, muestra que los pacientes con fotoalergia a piroxicam, lo son también a droxicam, de modo que la alternativa en estos casos es tenoxicam.

Es indudable que el problema de la toxidermia provocada por piroxicam, ha dado mucho de que hablar durante los últimos diez años, por su frecuencia y por la dinámica de su mecanismo de producción. Y en toda esta historia, el estudio con pruebas y fotopruebas epicutáneas ha tenido un papel preponderante. Y si las nuevas presentaciones y análogos de piroxicam siguen dando de que hablar, es probable que la historia continúe (7, 10).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ancona A, Arévalo A. Fotosensibilidad por piroxicam. *Derm Rev Mex*, 1988; 25: 157.
2. ARÉVALO A, ANCONA A. Fotosensibilidad por piroxicam. Mecanismo de producción. *Derm Rev Mex*, 1990; 27: 45.
3. McKERROW K J, GREIG D E. Piroxicam-induced photosensitive dermatitis. *J Am Acad Derm*, 1986; 15: 1237.
4. SERRANO G, BONILLO J, ALLIAGA A, et al. Piroxicam-induced photosensitivity. *J Am Acad Derm*, 1984; 11: 113.
5. CIRNE DE CASTRO J L, VALE E, MARTINS M. Mechanism of photosensitive reactions induced by piroxicam. *J Am Acad Derm*, 1989; 20: 706.
6. DE LA CUADRA J, PUJOL J, ALIAGA A. Clinical evidence of cross-sensitivity between thiosalicilic acid, a contact allergen, and piroxicam, a photoallergen. *Contact Dermatitis*, 1989; 21: 349.
7. SERRANO G, FORTEA J M, LATASA J M, et al. Oxamicam-induced photosensitivity. Patch and photopatch testing studies with tenoxicam and piroxicam photoproducts in normal subjects and in piroxicam-droxicam photosensitive patients. *J Am Acad Derm*, 1992; 26: 545.
8. MOLLER H. Merthiolate allergy a nationwide iatrogenic sensitization. *Acta Dermato-Venereologica*, 1977; 57: 509.
9. DE LA CUADRA J. Sensibilisation cutanée au mercure et a ses composés. *Ann Dermatol-Venereol*, 1993; 120: 37.
10. GONZALO M, FIGUEIREDO A, TAVARES P, et al. Photosensitivity to piroxicam: absence of cross-reaction with tenoxicam. *Contact Dermatitis*, 1992; 27: 287.

## Reacciones cutáneas por anestésicos locales

Catedrático Emérito de Dermatología  
Universidad Complutense. Madrid

García Pérez A.

### RESUMEN

Se revisan los cuadros de dermatitis de contacto producidos por los anestésicos locales, incluyendo en ellos los de uso por infiltración y los tópicos para anestesia superficial. Estos anestésicos pueden dividirse según su estructura química en tres grupos: los ésteres del ácido p-aminobenzoico, las amidas del aminobenceno y los de otras estructuras. Los del grupo éster (benzocaína, ametocaína, procaína) son causa frecuente de dermatitis de contacto, aunque la incidencia de éstas va disminuyendo a medida que disminuye su empleo. Los del grupo amida (lidocaína, mepivacaína, prilocaína) parecen más inocuos, aunque se publican casos esporádicos por ellos, sobre todo con lidocaína. Entre los de otras estructuras, algunos clásicos, como la cincocaína, son también contactantes frecuentes, mientras que otros más modernos, como la pramoxina, parecen ofrecer una mayor seguridad. Es probable que en el futuro disminuya la incidencia de dermatitis de contacto por anestésicos, al irse sustituyendo los clásicos, sobre todo del grupo éster, por los del grupo amida y por otros, como la pramoxina.

Palabras clave: Anestésicos locales, dermatitis de contacto, eczema profesional.

### INTRODUCCIÓN

Los anestésicos son fármacos que se emplean para inducir una abolición temporal de la sensibilidad, bien como preparación para una intervención quirúrgica o para una exploración endoscópica, o bien como tratamiento sintomático del dolor o del prurito. Pueden dividirse en dos grandes grupos: **anestésicos generales**, para la anestesia general o narcosis, y **anestésicos locales**. Estos, a su vez, pueden emplearse para tres tipos de anestesia: **anestesia regional**, cuando se inyectan a nivel de raíces nerviosas (por ejemplo,

### ABSTRACT

The pictures of contact dermatitis produced by local anesthesia, including those for use by infiltration and those of topical application for superficial anesthesia, are reviewed. These anesthetics can be divided into three groups according to their chemical structure: the esters of p-aminobenzoic acid, the amides of aminobenzene and those of other different structures. Those in the ester group (procaine, benzocaine, amethocaine) are a frequent cause of contact dermatitis, although its incidence is decreasing as their use decreases. Those in the amide group (lidocaine, mepivacaine, prilocaine) seems to be more innocuous, although sporadic cases are described, above all with lidocaine. There are also frequent contactants among those of other structures, some of them classic ones, such as cinchocaine, while other more modern ones, such as pramoxine, offer greater safety. It is probable that the incidence of contact dermatitis by anesthetics will decrease in the future, as the classical ones, above all those of the ester group, are substituted by those of the amide groups and by others, such as the pramoxine.

Key words: Local anesthetics, contact dermatitis, occupational eczema.

anestesia epidural) o de troncos nerviosos (anestesia troncular); **anestesia local**, cuando se usan para infiltrar un área limitada de la piel o mucosas, y **anestesia superficial**, cuando se aplican como tópicos, directamente sobre la piel o mucosas accesibles. Algunos anestésicos locales son efectivos tanto por infiltración como en aplicación tópica. Otros sólo se emplean en una o en otra forma.

En principio, todos los anestésicos pueden ser causa de reacciones de intolerancia tóxicas o alérgicas, y éstas últimas pueden ser de **alergia inmediata o tipo I** o de **alergia mediada por linfocitos T o tipo IV**. En este estudio prescindiremos

de las reacciones tóxicas y de las de alergia inmediata o tipo I, centrándonos sólo en las reacciones tipo IV, vinculada a la alergia de contacto, que son relativamente frecuentes con algunos anestésicos locales, sobre todo, los de superficie o de uso tópico.

### CLÍNICA GENERAL DE LAS REACCIONES CUTÁNEAS POR ANESTÉSICOS

Los cuadros cutáneos por anestésicos pueden presentarse bajo cuatro modalidades clínicas:

1. Dermatitis de contacto en el paciente por aplicaciones de anestésicos tópicos o de superficie.
2. Dermatitis de contacto localizadas en la zona infiltrada por anestésicos locales.
3. Dermatitis de contacto sistémica, diseminada, por inyección de productos farmacéuticos que contienen un anestésico para hacerles indoloros. Excepcionalmente, las otras dos formas clínicas anteriores pueden ser causa también de cuadros sistémicos por absorción.
4. Dermatitis de contacto profesional, localizada en las manos; en médicos, odontólogos, enfermeras, por el manejo habitual de anestésicos.

### CLASIFICACIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES Y TÓPICOS

El primer anestésico local fue la **cocaína**, extraída de las hojas de coca en 1860 y aplicada, por primera vez, como anestésico tópico en oftalmología en 1884. Su compleja fórmula química puede considerarse en esencia como un éster del ácido benzoico. Su potencial toxicidad y, posteriormente, su conocida capacidad de crear adicción hicieron que pronto se intentara sustituirla por compuestos de síntesis, de los que el primero fue la **procaína**, éster del ácido p-aminobenzoico, obtenida ya en 1894 (1), la cual ha dado origen a una larga serie de compuestos con esa misma estructura básica. En 1946 aparece la **lidocaína**, una amida del aminobenceno o anilina, que a su vez, ha sido también el comienzo de otra familia de anestésicos. Al margen de estos dos grandes grupos, se han sintetizado muchos otros anestésicos locales y tópicos, con estructuras variadas diferentes de las ya citadas. De esta manera, desde el punto de vista químico, y excluyendo la cocaína, ya en desuso hace mucho tiempo, podemos clasificar tres grandes grupos de anestésicos (2):

TABLA I. Principales anestésicos locales. Clasificación

#### Ésteres del ácido p-aminobenzoico

Procaína (novocaína)  
Benzocaína (anestésina)  
Ametocaína (tetracaína, pantocaína)  
Butacaína

#### Amidas del aminobenceno

Lidocaína (xilocaína, lignocaína)  
Mepivacaína (sandicain)  
Prilocaína  
Bupivacaína  
Etidocaína  
Ropivacaína

#### Otras estructuras

Cincocaína (dibucaína, percaína, nupercaína)  
Ciclotmetacaína (surfacaína)  
Diperodon  
Pramoxina (pramocaína)

1. Ésteres del ácido p-aminobenzoico (anestésicos ésteres).
2. Amidas del aminobenceno (anestésicos amida).
3. Otras estructuras químicas.

Los anestésicos de uso más frecuente pertenecientes a cada grupo pueden verse en la Tabla I, advirtiendo que, como sucede a menudo en farmacología, hay numerosas sinonimias de cada nombre genérico, lo que, unido al empleo no pocas veces de nombres comerciales, complica notablemente la nomenclatura.

### ANESTÉSICOS ÉSTERES DEL ÁCIDO P-AMINOBENZOICO

Este grupo de anestésicos es el que más reacciones de contacto produce, en parte por su propia capacidad de sensibilización, pero también porque han sido casi los únicos disponibles durante muchos años, ya que los del grupo amida no aparecen hasta la década de 1960, tardando después años en difundirse su uso, y sin que hayan destruido el manejo de los de grupo éster. La alta frecuencia de la sensibilización dió lugar a que se incluyeran en las series estándar de pruebas de

contacto, lo que nos permite conocer algunos aspectos de su epidemiología.

#### Epidemiología de la sensibilidad a anestésicos «clásicos»

En las primitivas series estándar figuró la benzocaína. Posteriormente, hacia la década de los 70, se la sustituyó por una mezcla de varios anestésicos locales, bajo el nombre convencional de **caína-mix o mezcla de «caínas»**. Durante un tiempo, la mezcla de «caínas» que empleamos estaba formada por **benzocaína** (5%), **ametocaína** (1%), **cincocaína** (1%) y **ciclotimetocaína** (1%), conteniendo, por tanto, dos anestésicos ésteres y otros dos del grupo que hemos llamado «de otras estructuras». Hacia 1980 se retiró de la mezcla de caínas la ciclotimetocaína, quedando sólo benzocaína, ametocaína y cincocaína. Dada esta heterogeneidad del «mix», los datos que nos proporciona son globales, y por ello, preferimos hablar de sensibilidad a anestésicos «clásicos». Como sucede en otros «mix» o mezclas la prueba sólo nos da ciertas garantías en cuanto a los productos que incluye como «representación» del grupo.

En nuestra serie de pacientes con eczema de cualquier tipo, probados con la serie estándar en el Hospital Clínico de Madrid, desde 1978 a 1994, sobre 3.793 pacientes, resultaron positivos a la mezcla de caínas 199, con una prevalencia global del 5,2% y con una mayor prevalencia en varones (94/1.343 = 7,3%) que en mujeres (101/2.450 = 4,1%), para lo cual no encontramos explicación. En el orden de nuestra serie estándar, y sobre un total de 25 contactantes, la mezcla de caínas ocupa el sexto puesto en orden a prevalencia, lo que nos indica la alta frecuencia de esta sensibilidad.

Nuestro resultado es similar al de otras estadísticas. Así, B García Bravo, en Sevilla y de 1979 a 1985, encuentra positivos 74/1.515 pacientes (4,7%) (3). En la serie de Barcelona (1973-1977) la prevalencia es de 4,5% (4), y en el estudio multicéntrico español de 1977, de 4,6 (5). El promedio sobre series de doce países recopilados por García Bravo (3), es del 3,6%, con fuertes oscilaciones, que van desde sólo el 1,5% en Toronto (Canadá) en 1982 (6), hasta 10,7% en Estados Unidos en 1977 (7).

Nos ha parecido de interés ver la **evolución de la prevalencia en nuestra serie a través de los años**. Para ello hemos dividido nuestra casuística en bienios, encontrando los resultados que se representan en la Tabla II. Puede verse que la prevalencia es descendente, con una gran diferencia entre el primer bienio, 1979-1980 (7,8%) y el últi-

TABLA II. Evolución de la prueba con mezcla de caínas (1979-1994)

Años	Casos probados	Positivos (%)
1979-1980	331	7,8
1981-1982	683	5,0
1983-1984	543	8,8
1985-1986	491	5,5
1987-1988	478	3,1
1989-1990	417	4,1
1991-1992	457	4,3
1993-1994	351	2,5

TABLA III. Edad media de los casos positivos a mezcla de caína

Años	Edad media positivos	Edad media resto
1980-1984	46,5 años	38,4 años
1985-1989	45,2 años	38,1 años
1990-1994	52,7 años	38,0 años
Total	47,8 años	38,8 años

mo, 1993-1994 (2,5%). También García Bravo encuentra esta diferencia en sus datos, pasando de un 5,3% en 1979 a un 3,3% en 1985 (3).

Hemos buscado también en nuestra serie la **edad media de los pacientes positivos**, que es de 47,8 años, frente a la del resto de la casuística, de 38,8 años. Y valorando la edad media por quinquenios (Tabla III), vemos que pasa de 46,5 años en 1980-1985 a 52,7 años en 1990-1994, frente a la estabilidad de la edad media del resto de la casuística, que se mantiene entre 38 y 38,4 años. Es decir, que encontramos: 1.º un predominio de edades altas entre los positivos y, 2.º un envejecimiento gradual de esta población positiva, lo que nos indica que es una sensibilidad que tiende a disminuir.

En cuanto a cuál de los componentes de la mezcla sea en cada caso el sensibilizante, hay pocos estudios en la literatura. Beck y Holden (1988) sobre 40 casos, encuentran 19 positivos a benzocaína, 16 a ametocaína y 12 a cincocaína (seis de su serie eran positivos a más de un componente) (8). En la parte de nuestros casos en que se probaron por separado los componentes encontra-

mos una marcada preponderancia de la benzocaína sobre los demás.

Las circunstancias de la sensibilización y su clínica son diferentes para cada uno de estos «anestésicos clásicos». **Benzocaína** ha sido desde luego el más empleado como anestésico de superficie en pomadas y supositorios para hemorroides, prurito anal y vulvar, grietas del pezón en la lactancia, o en úlceras venosas y dermatitis de estasis, cuadro éste último en que es conocida la frecuencia de sensibilidad de contacto a medicamentos tópicos (9, 10). En nuestra serie, sobre 131 dermatitis de estasis, 21 (16%) eran positivos a **caína-mix**. Se emplea también benzocaína en otorrinolaringología para el eczema de conducto auditivo, aunque con menos frecuencia. Todo ello hace que la expresión clínica más común sea un eczema de contacto superpuesto al cuadro inicial, al que mantiene o empeora. La reiteración de aplicaciones facilita además la aparición de la sensibilidad. Otras posibles causas son más bien anecdóticas. Por ejemplo un caso a través de preservativos en que la benzocaína está como «retardante de la eyaculación» (11).

Es diferente el problema con la **ametocaína**. Su principal uso es en *spray* como preanestésico en odontología o como anestésico de superficie en otorrinolaringología para laringoscopias, esofagoscopias o en gastroscopias. El paciente, por tanto, sólo recibe una o pocas aplicaciones, lo que hace menos probable la sensibilización, pero en cambio, el personal sanitario que lo maneja habitualmente tiene riesgo de eczema profesional de manos. En 1981 con Conde-Salazar, encontramos cinco odontólogos entre 16 pacientes positivos a ametocaína. También existen preparados farmacéuticos para aplicación tópica, pero su uso es menos frecuente que los de benzocaína (12). Hay que advertir que la capacidad sensibilizante de la ametocaína en sí misma es alta. Experimentalmente, Kalveran sensibiliza en 14 días a 44 de 47 cobayas (13).

La **procaína**, el tercer anestésico-éster más empleado, no está incluido en la **caína-mix**, lo que hace que su prevalencia real como sensibilizante nos sea desconocida. Se emplea prácticamente sólo en infiltración, y puede producir un eczema de contacto afectando el área infiltrada, con comienzo a las 24-48 horas con lesiones muy agudas, con marcado edema y eritema, que pueden hacer pensar en una erisipela. El cuadro no es frecuente en clínica. Como la ametocaína, puede dar lugar a eczema profesional de manos predominantemente palmar y de una distribución peculiar (pulpejos de dedos, palma de mano izquierda), correspondiente a los puntos que «se manchan» con el anestésico al cargar la jeringa.

Por otra parte, la **penicilina-procaína** puede ser causa de exantemas eczematiformes o eczema de contacto sistémico en pacientes sensibles a procaína. También con este anestésico hay casos-anécdota: Goitre (1985) refiere una paciente con eczema por una crema rejuvenecedora rumana a base de procaína (14).

En cuanto a otros anestésicos-éster menos usuales, Van Ketel (1991) encuentra frecuentes sensibilizaciones a butil-amino-benzoato, anestésico de superficie cercano a la benzocaína (15).

La **cincocaína**, incluida en el mix, pero de estructura no éster, tiene una incidencia menor, probablemente por su menor uso. Se ha empleado en pomadas (Percainal®) y como anestésico local o regional por infiltración. La gran mayoría de los casos son por su uso tópico, con clínica superponible a la de la benzocaína. Hay en la literatura un caso de eczema diseminado (16).

Son menos precisos los datos que tenemos sobre **ciclotimetocaína**. Fisher dice no conocer casos de sensibilidad a él (17). Sin embargo, en la breve serie de nuestra casuística en que lo probamos por separado, por estar entonces incluido en la mezcla de caínas, vimos varias positividades, siempre acompañantes de otras.

#### La sensibilidad cruzada en los anestésicos-éster

Se ha admitido que sería frecuente la sensibilidad cruzada entre los distintos anestésicos-éster, pero hay pocos estudios sobre ello. En los componentes del mix, Beck y Holden (8) encuentran que sólo 3/19 casos positivos a benzocaína lo son también a ametocaína, y 3/16 de ametocaína, lo son a benzocaína, y aún en ellos habría que excluir la doble exposición. En cambio, en estudios experimentales, Kalveran encuentra que en cobayas sensibilizados a ametocaína, 40/44 reaccionan también a procaína (18).

En otro orden de hechos, desde los comienzos de las series estándar se ha referido la sensibilidad cruzada de los anestésicos-éster con p-fenilendiamina o con sulfas (la llamada **alergia al grupo para-**). Esta sensibilidad cruzada parece empíricamente cierta. En nuestra serie, sobre 3.469 pacientes probados con PPDA y mezcla de caínas, la coincidencia esperada al azar era, por distribución binomial, de 15,483 casos, encontrándose coincidentes 96, con resultado altamente significativo. En los positivos a PPDA, lo fueron a caínas 96/270 = 35,5%, y en los positivos a caínas, lo fueron a PPDA 96/199 = 48,4%. También en los datos de

García Bravo, sobre 576 casos, la coincidencia esperada era de 5,83, mientras la real fue de 18. Entre los positivos a PPDA, coincidieron 18/69 (26,1%), y entre los positivos a caína-mix, 18/59 (30,5%) (3). Sin embargo, en sus trabajos experimentales ya citados, Kalveran sobre 44 cobayas sensibilizados a ametocaína no encuentra ninguno que reaccione a PPD (18). Se ha considerado que en esta sensibilidad cruzada, el contactante primario sería PPDA, de mayor poder antigénico que las caínas (19).

Se ha hablado de posible sensibilidad cruzada de las caínas con el ácido para-aminobenzoico (PABA), y se han descrito casos en relación con uno de los filtros solares derivados de éste, el Escalol 106 (gliceril-PABA), pero la realidad parece ser que este producto contiene proporciones notables de benzocaína como impureza (20, 21).

No es real, desde luego, la sensibilidad cruzada entre anestésicos-éster y parabenos, apuntada en algún trabajo (22). Sus estructuras son diferentes, siendo los parabenos derivados del ácido benzoico y los anestésicos-éster del p-aminobenzoico (17). En nuestra serie, sobre 3.790 casos probados con los dos, la coincidencia esperada era de 1,5 casos, y la real fue de 7, lo que no resulta significativo, pese a ser sensiblemente mayor que la esperada. Quizá se pueda explicar por una cierta frecuencia de sensibilizaciones múltiples a medicamentos tópicos en algunas patologías, como la dermatitis de estasis, o por la posibilidad de que los parabenos se hayan empleado como conservantes en algunos preparados anestésicos.

#### El futuro de la sensibilidad a los «anestésicos clásicos»

Como hemos visto más arriba, la sensibilidad por contacto a los anestésicos «clásicos» tiende a disminuir. Ello está en relación en primer lugar, con su menor uso, desplazados por anestésicos más modernos. Con todo, siguen existiendo preparados con benzocaína, pero en menor proporción que antes. La ametocaína sigue siendo empleada como anestésico de superficie por odontólogos, otorrinolaringólogos, urólogos y endoscopistas, aunque el trabajo con guantes aminora el riesgo de contacto. En cuanto a la procaína, ha caído en desuso, sustituida por los anestésicos del grupo amida. Todo hace suponer que, con el tiempo, el problema irá quedando relegado a una población residual, cada vez menor y de más edad.

#### LOS ANESTÉSICOS DEL GRUPO AMIDA

Los anestésicos del grupo amida son actualmente los más empleados. Entre ellos, los de manejo más frecuente son:

1. **Lidocaína**, que puede usarse como anestésico de superficie o de infiltración, o añadido a medicamentos inyectables potencialmente dolorosos, teniendo además una indicación ajena a su acción anestésica en el tratamiento de las arritmias.
2. La **mepivacaína** es probablemente el anestésico más empleado en la actualidad para infiltración (Scandicain®).
3. **Prilocaína**, que, como la lidocaína, puede usarse como tópico o para infiltración.
4. Otros de uso menos difundido son **bupivacaína**, **etidocaína** y **ropivacaína**, éste último recién introducido (2).

No hemos encontrado datos para un estudio epidemiológico de la sensibilidad a este grupo de anestésicos, no incluidos en las series estándar. Sin embargo, los datos de la literatura, en su mayoría sobre casos esporádicos, permiten admitir que su índice de sensibilización es bajo.

La **lidocaína** es la que cuenta con mayor casuística, probablemente por ser el más antiguo. El primer caso parece ser el de Noble, en 1961 (23), aunque Curley cita uno anterior (1). Desde esas fechas son varios los autores que revisan la casuística publicada. Curley, en 1986, cataloga 17 casos (1); Black, en 1990, hasta 2 (24), y Klein, en 1991, sólo 18 (25), aunque la disparidad de las cifras nos indica que estas revisiones no son exhaustivas.

La serie más larga publicada es la de Nurse, con experiencia propia de diez casos (26). Hay en la literatura un caso producido por un semicosmético, una crema «after-sun», para aliviar el prurito por la quemadura solar (27), y otros dos no eczema, uno de ellos, una dermatitis exfoliativa generalizada (28), y otro, un exantema fijo (29). Aún admitiendo que muchos casos no se publican y que posiblemente otros no sean ni siquiera diagnosticados, hay que concluir que la sensibilidad a lidocaína es poco frecuente.

Más raras son aún las sensibilizaciones primarias a otros anestésicos-amida. Con **prilocaína** sólo hemos encontrado dos referencias (30, 31), en una de las cuales cita otros tres casos previos (31). Parece ser en cambio frecuente la sensibilidad cruzada dentro del grupo de los anestésicos-amida. Klein, sobre 18 casos de lidocaína revisados, encuentra cuatro con sensibilidad cruzada (25), pero la proporción quizá resulte mayor. Nosotros, sobre un total de diez comunicaciones sobre lidocaí-

na, encontramos que en siete había sensibilidad cruzada, de ellos, seis veces a mepivacaína, cuatro a prilocaína y dos a bupivacaína (1, 24, 25, 32-36).

#### LOS ANESTÉSICOS DE OTRAS ESTRUCTURAS

Entre los clásicos, los más importantes serían la **cincocaína** y la **ciclotmetocaína**, de los cuales hemos tratado ya a propósito de las mezclas de caínas.

Entre los modernos, el principal es la **pramoxina**. Conocido desde los años 50 (17), su empleo en dermatología es reciente. No se emplea para infiltración, sino sólo como tópico, y su índice de sensibilización por contacto parece ser muy bajo, ya que tan sólo hemos encontrado dos referencias en la literatura (37, 38). Todo ello hace que deba considerarse el anestésico de superficie de elección en el momento actual.

Con otros anestésicos tópicos menos usuales se han señalado también posibles sensibilidades por contacto (39-43).

#### LAS REACCIONES A ADITIVOS EN LOS PREPARADOS ANESTÉSICOS

Las reacciones a un preparado anestésico pueden estar causadas por aditivos. Ya hemos citado antes los parabenos. Se han descrito también reacciones por metabisulfito (44), por propilenglicol y por tiomersal (17).

#### LOS ANESTÉSICOS GENERALES

Es muy escasa la literatura sobre reacciones cutáneas tipo IV a anestésicos generales. El triclorometano, cuya capacidad de producir anafilaxia es conocida (45), puede ser causa también de eczema de contacto, con posible reacción cruzada a los propelentes clorofluorados (Freón 11, tricloromonofluorometano, Freón 12, dicloromonofluorometano), con los que tiene gran analogía su estructura (46, 47). La volatilidad de estos productos justifica su bajo índice de reacción.

Hemos tenido ocasión de ver un caso de exantema fijo por tiopental (Pentothal®), en una paciente con historia de exantema fijo por Optalidón® en su antigua fórmula, que contenía butalbital, barbitúrico de estructura similar a la del tiopental (48).

#### CONDUCTA A SEGUIR EN LAS SENSIBILIZACIONES POR ANESTÉSICOS

El diagnóstico previo de una sensibilidad a anestésicos en cuanto a sensibilidad de contacto no es difícil mediante pruebas de contacto. Algunos autores en los anestésicos amida propugnan la prueba intradérmica (22), por posibles falsas negativas en epicutánea.

Más aleatoria es la investigación de posibles reacciones anafilactoides (17). Glinert y Zachary (22) establecen para los casos dudosos una secuencia de pruebas (prick-test, si es negativo, intradermo con 0,1 ml, y si éste es también negativo, prueba subcutánea). No entramos en la evaluación de esta metodología, que en principio, tiene los mismos inconvenientes y riesgos potenciales que cualquier prueba cutánea de alergia inmediata.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. CURLEY R K, LACFARLANE A W, KING G M. Contact sensitivity to the amide anesthetics lidocaine, prilocaína, and mepivacaine. Case report and review of the literature. *Arch Dermatol*, 1986, 122: 924-926.
2. LÓPEZ TIMONEDA F. *Anestésicos locales*. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud, 1990; 14: 261-271.
3. GARCÍA BRAVO. *Eczema de contacto: datos epidemiológicos y estudio de las positividadades múltiples con una serie standar*. Sevilla: Universidad de Sevilla, 1987 (tesis doctoral).
4. ROMAGUERA C, GRIMALT F. Statistical and comparative study of 4.600 patients tested in Barcelona (1973-1977). *Contact Dermatitis*, 1980, 6: 309-315.
5. GEIDC. First epidemiological study of contact dermatitis in Spain 1977. *Acta Dermatovenereol (Stockholm)*, 1979, 59, Supl 85: 33-37.
6. NETHERCOTT J R. Results of routine patch-testing of 200 patients in Toronto, Canadá. *Contact Dermatitis*, 1982, 8: 389-395.
7. RUDNER E J. North American Group results. *Contact Dermatitis*, 1977, 3: 208-209.
8. BECK M H, HOLDEN A. Benzocaine - an unsatisfactory indicator of topical local anaesthetic sensitization for the U.K. *Br J Dermatol*, 1988, 118: 91-94.
9. BURKHARDT P, L DEÑAFIEL R, SIMON F, TERCEDOR J, MELO C, NARANJO R. Dermatitis de contacto por diversas sustancias en pacientes afectos de úlceras en extremidades inferiores. *Bol GEIDC*, 1992, 19: 65-68.
10. VILAPLANA J, GRIMALT F, ROMAGUERA C. Frecuencia de sensibilización de ciertos alérgenos en pacientes afectos de tromboflebitis y/o úlceras varicosas. *Med Cut ILA*, 1981; 9: 409-418.
11. Placuec F, Lorenzi S, La Placa M, Vincenzi C. Sensitization to benzocaine on a condom. *Contact Dermatitis*, 1996, 34: 293.

12. GARCÍA PÉREZ S, CONDE-SALAZAR L, GUIMARAENS O, GARCÍA-BRAVO B, LÓPEZ CORRECHER B. La sensibilidad de contacto a ametocaina. *Actas Dermo-Sif*, 1981, 72: 441-448.
13. KALVERAN K, SEMMALMANN J, FORK G. Experimental animal study of the allergenicity of tetracaine. *Contact Dermatitis*, 1978, 4: 374.
14. GOITRE M, BEDELLO P G, CANE D, RONCAROLO C. Contact dermatitis from novocaine in Gerovital (R) cream. *Contact Dermatitis*, 1985, 12: 254-235.
15. VAN KETEL W G, BRUYNZEEL D P. A «forgotten» topical anaesthetic sensitizer: butyl aminobenzoate. *Contact Dermatitis*, 1991, 25: 131-132.
16. MARQUEZ C, FARIA E, MACHADO A, GONZALO M, GONZALO S. Allergic contact dermatitis and systemic contact dermatitis from cinchocaine. *Contact Dermatitis*, 1995, 33: 443.
17. FISHER A A. *Contact Dermatitis*. Filadelfia: Lea & Febiger, 1986; 2.<sup>a</sup> ed, 220-227.
18. KALVERAN K, GÜNNEWIG W, WEHLING K, FORCK G. Tetracaine allergy: cross-reactions with para-compounds? *Contact Dermatitis*, 1978, 4: 376.
19. MALTEN K E, KUIPER J P, VAN DER STAAK W G. Contact allergy investigations in 100 patients with ulcus cruris. *Dermatologica (Basel)*, 1973, 147: 241-254.
20. FISHER A A. Dermatitis due to benzocaine present in sunscreens containing glyceryl PABA (Escalol 106). *Contact Dermatitis*, 1977, 3: 170-171.
21. HJORTH N, WILKINSON D, MAGNUSSON B, BANDMANN H J, MAIBACH H. Glyceryl p-aminobenzoate patch testing in benzocaine sensitive subjects. *Contact Dermatitis*, 1978, 4: 46-48.
22. GLINERT R J, ZACHARY C B. Local anesthetic allergy. Its recognition and avoidance. *J Dermatol Surg Oncol*, 1991, 7: 491-496.
23. NOBLE D S, PIERCE G F M. Allergy to lignocaine. *Lancet*, 1961, 2: 1436.
24. BLACK R J, DAWSON T A T, STRANG W C. Contact sensitivity to lignocaine and prilocaine. *Contact Dermatitis*, 1990, 23: 117-118.
25. KLEIN C E, GALL H. Tipe IV allergy to amide-type local anesthetics. *Contact Dermatitis*, 1991, 25: 45-48.
26. NURSE D S, ROSNER S A. Contact dermatitis due to lignocaine. *Contact Dermatitis*, 1983, 9: 513.
27. TURNER T W. Contact dermatitis due to lignocaine. *Contact Dermatitis*, 1977, 3: 210-211.
28. HOFMANN H, MAIBACH H I, PROUT E. Presumed generalized exfoliative dermatitis to lidocaine. *Arch Dermatol*, 1975; 111: 266-268.
29. KAWADA A, NOGUCHI H, HIRUMA M, TAJIMA S, ISHIBASHI A, MARSHALL J. Fixed drug eruption induced by lidocaine. *Contact Dermatitis*, 1996; 35: 375.
30. VAN DEN HOVE J, DECROIX J, TENNSTEDT D, LACHAPPELLE J M. Allergic contact dermatitis from prilocaine, one of the local anaesthetics in Emla (R) cream. *Contact Dermatitis*, 1994, 30: 239.
31. LE COZ C J, CRIBIER B J, HEID E. Patch testing in suspected allergic contact dermatitis due to Emla (R) cream in haemodialyzed patients. *Contact Dermatitis*, 1996; 35: 316-317.
32. Fregert A, Tegner E, Thelin I Contact allergy to lidocaine. *Contact Dermatitis*, 1979, 5: 185-188.
33. VAN KETEL W G. Contact allergy to different antihemorrhoidal anaesthetics. *Contact Dermatitis*, 1993; 9: 512-513.
34. FERNÁNDEZ DE CORRES L, LEANIZBARRUTIA I. Dermatitis from lignocaine. *Contact Dermatitis*, 1985; 12: 114-115.
35. HARDWICK N, KING C M. Contact allergy to lignocaine with cross-reaction to bupivacaine. *Contact Dermatitis*, 1994; 30: 245-246.
36. BIRCHER A J, MESSMER S L, SURBER C, RUFLI T. Delayed-type hypersensitivity to subcutaneous lidocaine with tolerance to articaine: confirmation by in vivo and in vitro tests. *Contact Dermatitis*, 1996, 34: 387-389.
37. Van Ketel W G. Allergy to pramoxine (pramocaine). *Contact Dermatitis*, 1981; 7: 49.
38. CUSANO F, LUCIANO S. Contact dermatitis from pramoxine. *Contact Dermatitis*, 1993; 28: 39.
39. BEHRBOHM P, LENZER M. Sensitivity to folicain (propoxipiperocain hydrochloride). *Contact Dermatitis*, 1975; 1: 187-188.
40. CALNAN C D. Sensitivity to benzamine lactate. *Contact Dermatitis*, 1975; 1: 56.
41. CALNAN C D. Allergy to the local anaesthetic dipropion. *Contact Dermatitis*, 1980; 6:367.
42. MAIBACH H I. Dyclonine hydrochloride, local anaesthetic allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 1986; 14: 114.
43. FOUSSEREAU J. Contact dermatitis from propanocaine. *Contact Dermatitis*, 1986; 15: 40.
44. DOOMS-GOOSSENS A, GIDI DE ALAM A, DEGREEF H, KOCHUYT A. Local anesthetic intolerance due to metabisulfite. *Contact Dermatitis*, 1989; 20: 124-126.
45. GIMÉNEZ CAMARASA J M. Anaphylactic reaction to trichloro-ethylene (TCE). *Contact Dermatitis*, 1976; 2: 126-127.
46. VAN KETEL W G. Allergic contact dermatitis from propellents in deodorant sprays in combination with allergy to ethyl chloride. *Contact Dermatitis*, 1976; 2: 115-119.
47. BIRCHER A J, HAMPL K, HIRSBRUNNER P, BUECHNER S A, SCHNEIDER M. Allergic contact dermatitis from ethyl chloride and sensitization to dichlorodifluoromethane (CFC-12). *Contact Dermatitis*, 1994; 31: 41-44.
48. GARCÍA-PÉREZ A, GUERRA P, AGUILAR MARTÍNEZ A. Exantema fijo medicamentoso con sensibilidad cruzada. *Bol GEIDC*, 1988, 13: 32-33.

## Reacciones a los antibióticos locales

Profesor de Medicina (Dermatología)  
Centro Médico de la Universidad de Kansas  
Kansas City, Kansas

Belsito D. V.

### RESUMEN

En este artículo se revisan las diversas manifestaciones de la hipersensibilidad de tipo tardío ante el contacto cutáneo con antibióticos. Así mismo, se comentan las reacciones urticarianas más graves y que ponen en peligro la vida. Se pone un énfasis especial en la dermatitis alérgica de contacto a la neomicina y a otros aminoglucósidos y a la bacitracina, dada la frecuencia de estas reacciones en todo el mundo. Los grupos de población con más probabilidades de experimentar hipersensibilidad de tipo tardío e inmediato a los agentes antibióticos son los trabajadores sanitarios, sus pacientes afectados de enfermedades cutáneas crónicas y los agricultores. Se comentan los antibióticos especialmente problemáticos para estas poblaciones y se plantean sistemas de *screening* aplicables ante una exposición médica o veterinaria.

**Palabras clave:** Dermatitis de contacto, urticaria de contacto, antibióticos tópicos, trabajadores sanitarios, veterinarios.

### ABSTRACT

This paper reviews the various manifestations of delayed-type hypersensitivity to cutaneous contact with antibiotics. In addition, the more serious and life-threatening contact urticarial reactions are discussed. Particular emphasis is placed on allergic contact dermatitis to neomycin/other aminoglycosides and to bacitracin given the frequency of these reactions worldwide. Population groups likely to experience delayed- and immediate-type hypersensitivity to antibiotic agents include healthcare workers, their patients with chronic skin diseases and agricultural workers. The particular antibiotics problematic for these populations are discussed, as are screening trays for medical and veterinarian exposures.

**Key words:** Contact dermatitis, contact urticaria, topical antibiotics, healthcare workers, veterinarians.

### INTRODUCCIÓN

Las reacciones cutáneas a los antibióticos tópicos se ven frecuentemente. En nuestro entorno es especialmente habitual la dermatitis alérgica de contacto (DAC) por neomicina y bacitracina. En este artículo se proporciona un perfil de los pacientes que tienen más probabilidades de experimentar DAC por antibióticos tópicos: los sujetos con dermatitis crónica (especialmente úlceras en las piernas, dermatitis de estasis u otitis externa), los profesionales médicos (especialmente farmacéuticos y enfermeras) y los trabajadores relacionados con la veterinaria. Se identificarán los antibióticos especialmente preocupantes para estos grupos. También se considerará el problema de la urticaria de contacto a los antibióticos.

### NEOMICINA

La neomicina es el antibiótico tópico utilizado más extensamente en Estados Unidos. Se ha sugerido que pueden darse reacciones alérgicas a la neomicina hasta en el 30% de los pacientes con úlceras de estasis (1), en el 15% de los pacientes con otitis externa crónica (2) y en el 5% de los pacientes con otros eczemas crónicos (3). Está claro que durante las dos últimas décadas en Estados Unidos se ha producido un aumento espectacular de sensibilidad a la neomicina. Como se indica en la Tabla I, los últimos datos del Grupo de la Dermatitis de Contacto en Norteamérica revelan que el 11,1% de los sujetos con sospecha de dermatitis de contacto son alérgicos a la neomicina, frente al 4,7% en la evaluación realizada por ese

**TABLA I. Sensibilidad a la neomicina en Norteamérica (datos del NACDG)**

Período de tiempo	n	% ≥1+	Referencia
1972-1974	3.210	4,7%	Rudner <i>et al.</i> (4)
1984-1985	1.193	6,6%	Storrs <i>et al.</i> (5)
1985-1989	5.046	7,2%	Nethercott <i>et al.</i> (6)
1992-1994	3.538	9,0%	Marks <i>et al.</i> (7)
1994-1996	3.104	11,1%	Marks <i>et al.</i> (8)

mismo grupo durante el período de 1972 a 1974. No está clara cuál es la causa de este aumento espectacular.

La mayoría de los pacientes alérgicos a la neomicina desarrollan una dermatitis eczematosa típica alrededor del lugar de aplicación. El diagnóstico puede realizarse mediante la prueba del parche con neomicina al 20% en petrolato. Hay que señalar que, ocasionalmente, la neomicina puede originar una dermatitis liquenoide demostrable clínicamente y en la prueba del parche. Por tanto, se suma a otros miembros del grupo de los aminoglucósidos (9), junto con el ácido paraaminosalicílico y las tetraciclinas (10) en su capacidad para producir este tipo clínico inhabitual de DAC.

En general, los pacientes alérgicos a la neomicina pueden evitar fácilmente este producto, dado que se utiliza fundamentalmente en tratamientos antibióticos tópicos adquiridos sin receta. Sin embargo, es importante dar instrucciones a los pacientes en el sentido de que la neomicina puede ser instilada en las raíces dentarias en una operación «de canalización de la raíz». Así mismo, la neomicina se utiliza en ciertos desodorantes tópicos de aplicación axilar, y puede estar presente en los alimentos de los animales domésticos (10). Por último, la neomicina se utiliza en veterinaria, incluida en los piensos como favorecedora del crecimiento, como tratamiento sistémico en las terneras y como tratamiento tópico para los trabajadores agrícolas y sus animales.

Además de asesorar a las personas acerca de la necesidad de evitar la neomicina, las personas alérgicas a este antibiótico tópico deben saber que, como aminoglucósido que es, la neomicina puede tener reacciones cruzadas con otros aminoglucósidos que se utilizan de forma sistémica o tópica. La frameticina es un aminoglucósido tópico frecuentemente sensibilizante y muy popular en Europa y Canadá. Tal como se indica en la Tabla II, Menéndez-Ramos *et al.* (11) han revisado re-

**TABLA II. Reactividad cruzada entre la neomicina y otros aminoglucósidos\***

Sustancia	% de reacciones cruzadas
Aminosidina	91
Paromomicina	66-97
Gentamicina	40-66
Kanamicina	43-60
Tobramicina	25-65
Sisomicina	50
Amikacina	33
Estreptomina	0

\* Datos procedentes de Menéndez-Ramos *et al.* (11).

cientemente las posibles reacciones cruzadas entre la neomicina y diversos aminoglucósidos.

#### BACITRACINA Y LAS POLIMIXINAS

La bacitracina es conocida como la gran co-reactora. Hace una década que los investigadores comenzaron a realizar pruebas del parche de forma rutinaria en las reacciones alérgicas a esta sustancia química, y se creyó que la sensibilidad a la bacitracina sólo se desarrollaba una vez que existía sensibilidad a la neomicina. Dado que la estructura de ambas sustancias químicas no es similar, se postuló que la bacitracina era en el mejor de los casos un sensibilizante de contacto débil, y que requeriría un empujón inmunogénico dado por la neomicina. Sin embargo, en la última década ha quedado muy claro que existe un número importante de sujetos alérgicos a la bacitracina, que no son reactivos frente a la neomicina. Desde 1994 a 1996 se han evaluado 388 pacientes con sospecha de dermatitis de contacto en el Servicio de Dermatología Ocupacional y Dermatitis de Contacto del Centro Médico de la Universidad de Kansas. De estos 388 pacientes, 34 (8,8%) eran alérgicos a la bacitracina y sólo 22 de 34 (65%) eran también alérgicos a la neomicina. Por tanto, está claro que la bacitracina es un agente sensibilizante en toda regla. Estos datos también ponen de manifiesto el número importante de pacientes con sospecha de dermatitis de contacto, que son alérgicos a la bacitracina. Como se observa en la Tabla III, las cifras son similares a nivel nacional en Estados Unidos. Como sucede con la neomicina, parece que el número de DAC a la bacitraci-

**TABLA III. Incidencia de reacciones alérgicas a la bacitracina y a la neomicina en Estados Unidos**

Período de tiempo	n	% de pacientes con reacción ≥ 1+		
		Bacitracina	Neomicina	Referencia
1992-1994	3.511	7,8	9,0%	Marks <i>et al.</i> (7)
1994-1996	3.079	9,1	11,1%	Marks <i>et al.</i> (8)

na en la población de Estados Unidos sigue una tendencia creciente. Una vez más, no está clara la causa de este aumento.

La bacitracina, como la polimixina B, deriva de la bacteria *Bacillus subtilis*. Van Ketel ha publicado ejemplos de reactividad cruzada entre la bacitracina y la polimixina B (12). Sin embargo, en las pruebas realizadas en el Centro Médico de la Universidad de Kansas, sólo uno de 34 pacientes alérgicos a la bacitracina tuvieron reacción a la polimixina B. Es difícil determinar si se trata de reactividad cruzada o de correactividad, dado que el paciente estaba utilizando Polysporin®, que contiene ambos ingredientes. Así mismo, es discutible si la bacitracina y/o la polimixina B tienen reacción cruzada con la Colistina® (polimixina E) (13).

#### ESTREPTOMICINA Y OTROS AMINOGLUCÓSIDOS

La incidencia publicada de reacciones alérgicas a la estreptomina en Estados Unidos ha sido muy baja. Esto probablemente se relaciona con el hecho de que el fármaco ha caído en desuso con el descenso de las tasas de tuberculosis desde la década de 1940 a la de 1980. Desgraciadamente, con la epidemia mundial de la infección por el VIH y el consiguiente aumento de infección secundaria por *Mycobacterium tuberculosis*, está aumentando la utilización de estreptomina en las instituciones sanitarias de Estados Unidos y de todo el mundo. Dada la utilización del sistema de «unidosis» en los hospitales de Estados Unidos, los farmacéuticos que trabajan en los hospitales están desarrollando reacciones tópicas a la estreptomina. En los últimos dos años en el Centro Médico de la Universidad de Kansas se han evaluado dos farmacéuticos con pulpitis del pulgar, del índice y del dedo medio. Se comprobó que ambos farmacéuticos eran alérgicos a la estrept-

tomina en concentraciones comprendidas entre 0,5 y 2,5% de solución acuosa. Hay que señalar que las pruebas frente a la neomicina fueron negativas en ambos pacientes. Esto concuerda con los datos presentados por Menéndez-Ramos *et al.* (Tabla II).

A pesar de la frecuencia de reacciones alérgicas a la neomicina, las reacciones a otros aminoglucósidos aplicados tópicamente son menos frecuentes. Se ha comunicado que los otros aminoglucósidos tópicos utilizados en Estados Unidos (concretamente, gentamicina y tobramicina) presentan un grado considerable de reacciones cruzadas con la neomicina (11). Esta tasa de reactividad más baja puede estar relacionada con el hecho de que los dermatólogos norteamericanos no realicen pruebas frente a estos antígenos. Así mismo, la tasa más baja de DAC frente a estos antibióticos también puede deberse a su utilización más limitada, especialmente en los productos oftalmológicos y otológicos.

#### SULFONAMIDAS

La sulfanilamida ha sido un alérgeno frecuente en Europa, donde se ha comercializado tópicamente como crema de acetato de mafenida. Los datos observados en Alemania indicaron que el 6,4% de los varones y el 5,4% de las mujeres evaluados por posible dermatitis de contacto eran alérgicos a este producto (14). En Estados Unidos nunca se popularizó la utilización tópica de la sulfonamida más allá de algunas cremas vaginales. Por tanto, este antibiótico no ha sido problemático para la población de Estados Unidos. Es una suerte ya que los sujetos alérgicos a la sulfonamida pueden desarrollar dermatitis sistémica de contacto tras la administración oral de sustancias con posible reacción cruzada, como los diuréticos tiazídicos, los hipoglucemiantes del tipo de las sulfonilureas y los edulcorantes artificiales con componente sulfonamídico (10). Así mismo, estos pacientes pueden desarrollar DAC tópica por reacción cruzada tras la exposición a cremas solares con ácido paraaminobenzoico, a tintes del cabello con parafenilenediamina y a anestésicos de amino-benzoato. Es difícil predecir si la sulfanilamida tiene reacción cruzada con el gran número de otras sulfonamidas, no habiéndose realizado estudios extensos en este sentido. Como se observa en la Figura 1, la estructura química de las sulfonamidas puede ser muy diferente. Desde el punto de vista epidemiológico sabemos que la DAC frente a la sulfanilamida es alta (14), mientras que es muy

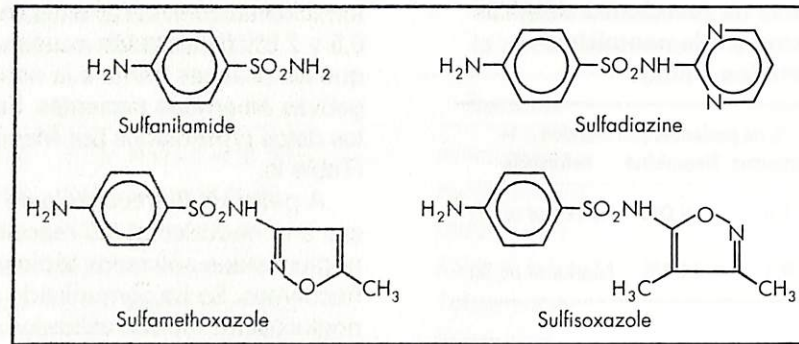


Figura 1. Diversidad de estructuras químicas entre las sulfonamidas: ejemplos seleccionados.

baja frente al sulfadiazeno de plata, que es otra sulfonamida tópica utilizada frecuentemente (15).

### PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS

En los países en los que se utiliza penicilina tópicamente es un agente sensibilizante frecuente (16). Sin embargo, en Estados Unidos no se utilizan tópicamente los derivados de la penicilina ni de las cefalosporinas y las reacciones cutáneas se limitan a los trabajadores sanitarios, a los veterinarios y a los trabajadores de vaquerías, que se ponen en contacto con los comprimidos y/o las soluciones correspondientes. Los pacientes con hipersensibilidad de tipo tardío o DAC a las penicilinas frecuentemente presentan una urticaria de contacto asociada (10). Existe una reactividad cruzada variable entre las penicilinas; se dice que la reactividad cruzada entre las penicilinas y las cefalosporinas es aproximadamente del 10%.

### NITROFURAZONA

Se ha documentado en diversos estudios la potente capacidad sensibilizante tópica de la nitrofurazona (17, 18). Sin embargo, existen escasas publicaciones en la literatura en las que se documentan reacciones a este antibiótico, tal vez por su uso limitado. Recientemente Faulkner *et al.* (19) publicaron la utilización de nitrofurazona al 0,2% en un gel experimental para el tratamiento de las úlceras infectadas. Si se comercializara este producto en Estados Unidos o en otro país, podría predecirse un aumento de las DAC por este antibiótico.

### ANTIBIÓTICOS MISCELANEOS EN LOS TRABAJADORES SANITARIOS Y EN SUS PACIENTES (Tabla IV)

La literatura está salpicada por publicaciones aisladas de reacciones alérgicas frente a otros diversos antibióticos tópicos. Estos raros agentes sensibilizantes son cloranfenicol, clindamicina, eritromicina, ácido fusídico, mupirocina, sulfadiazina de plata y tetraciclina (revisado en 10). Hay que destacar que, dada la amplia utilización de clindamicina y eritromicina en Estados Unidos como tratamiento tópico del acné, estos antibióticos son sensibilizantes tópicos muy infrecuentes. Sin embargo, rebatiendo el trabajo original de Fisher de que la eritromicina base no induce hipersensibilidad de tipo tardío (20), diversos autores han publicado reacciones de este tipo (21, 22).

### ANTIBIÓTICOS MISCELANEOS EN VETERINARIA

Los veterinarios y los cuidadores de animales están expuestos a muchos de los antibióticos que también se utilizan en los seres humanos. Es típico que experimenten una exposición más extensa a antibióticos utilizados infrecuentemente en los seres humanos, como la espiramicina y la sulfametazina. Por último, tienen contacto con diversos productos únicos, como la avoparcina, las sinergistinas (pristinamicina y virginamicina) y la tilosina. Puede producirse la exposición a estas sustancias químicas de forma desapercibida, ya que se utilizan habitualmente como aditivos del pienso animal y, por consiguiente, pueden aerosolizarse para producir una dermatitis de contac-

TABLA IV. Equipo para la prueba del parche de antibióticos médicos

Aminoglucósidos	20% aq
Bacitracina	20% pet
Cefalosporinas	10% aq
Cloranfenicol	5% pet
Clindamicina	1% aq
Eritromicina	5% pet
Sulfato de gentamicina	20% pet
Isoniazida	2,5% aq
Sulfato de neomicina	20% pet
Nitrofurazona	1% pet
Penicilinas	5% pet
Polimixina B	3% pet
Estreptomina	2,5% aq
Sulfanilamida	5% pet
Sulfato de tobramicina	20% pet

to por vía aérea y una dermatitis de las manos. Por tanto, las personas que evalúan a los trabajadores agrícolas deben tener en cuenta el listado de productos químicos de la Tabla V, como posibles agentes sensibilizantes.

### HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA A LOS ANTIBIÓTICOS

Aunque se conoce bien el fenómeno de la urticaria y la anafilaxia en respuesta a los antibióticos administrados por vía sistémica, no se aprecian suficientemente esas reacciones profundas como respuesta al contacto epicutáneo local. Existen diversas publicaciones en la literatura, en las que se indica que el contacto con una serie de antibióticos puede provocar urticaria importante y, posiblemente, anafilaxia. Estos son bacitracina (23), las cefalosporinas (24), cloranfenicol (25), gentamicina (26), neomicina (27), las penicilinas (26), pentamidina (28) y estreptomina (29).

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la DAC de tipo tardío frente a los antibióticos locales se realiza mediante la prueba del parche. Debe sospecharse la existencia de una DAC frente a cualquier antibiótico tó-

TABLA V. Equipo para la prueba del parche de antibióticos de uso veterinario

Bacitracina, 20% pet	Espiramicina, 10% pet
Neomicina, 20% pet	Sulfametazina, 5% pet
Nitrofurazona, 1% pet	Sinergistinas, 2% pet
Penicilinas, 5% pet	Tetraciclina, 1% pet
	Tilosina, 10% pet

pico en los pacientes con una dermatitis crónica subyacente que no han respondido al tratamiento o que están empeorando a pesar de éste. Los antibióticos también deben considerarse como causa de DAC en los trabajadores sanitarios y veterinarios que sufren contacto epicutáneo con antibióticos. En las Tablas IV y V se muestran los equipos para las pruebas del parche correspondientes a los antibióticos de uso médico y veterinario, respectivamente, que se utilizan en el Centro Médico de la Universidad de Kansas.

El diagnóstico de la urticaria y la anafilaxia de contacto tras la exposición a antibióticos comprende la realización de pruebas *in vivo*. Sin embargo, las personas que evalúan a los pacientes deben conocer las posibles reacciones anafilácticas que pueden producirse con estas pruebas. Por consiguiente, debe disponerse de equipos de reanimación adecuados si se realizan pruebas de confirmación.

### BIBLIOGRAFÍA

1. FISHER A A. Prevention of contact dermatitis. *NY State J Med*, 1978; 78: 1739-1741.
2. WEREIDE K. Neomycin sensitivity in atopic dermatitis and other eczematous conditions. *Acta Derm Venereol*, 1970; 50: 114-116.
3. PATRICK J, PANZER J D, DERBES V J. Neomycin sensitivity in the normal (nonatopic) individual. *Arch Dermatol*, 1970; 102: 532-535.
4. RUDNER E J, CLENDENNING W E, EPSTEIN E, *et al.* The frequency of contact sensitivity in North America 1972-74. *Contact Dermatitis*, 1975; 1: 277-280.
5. STORRS F J, ROSENTHAL L E, ADAMS R M, *et al.* Prevalence and relevance of allergic reactions in patients patch tested in North America - 1984 to 1985. *J Am Acad Dermatol*, 1989; 20: 1038-1045.
6. NETHERCOTT J R, HOLNESS D L, ADAMS R M, *et al.* Patch testing with a routine screening tray in North America, 1985 through 1989: I. Frequency of response. *Am J Contact Dermat*, 1991; 2: 122-129.
7. MARKS J G, BELSITO D V, DELEO V A, *et al.* North American Contact Dermatitis Group Standard Tray

- Patch Test Results (1992 to 1994). *Am J Contact Dermat*, 1995; 6: 160-165.
8. MARKS J G, BELSITO D V, DELEO V A, *et al.* North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results for the Detection of Delayed-Type Hypersensitivity to Topical Allergens. *J Am Acad Dermatol* (en prensa).
  9. LEMBO G, BALATO N, PATRUNO C, *et al.* Lichenoid contact dermatitis due to aminoglycoside antibiotics. *Contact Dermatitis*, 1987; 17: 122-123.
  10. RIETSCHER R L, FOWLER J F. *Reactions to topical antibiotics. Fisher's Contact Dermatitis*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995; 4.<sup>a</sup> ed, 205-225.
  11. MENÉNDEZ-RAMOS F, LLAMAS-MARTÍN R, ZARCO-OLIVO C, *et al.* Allergic contact dermatitis from tobramycin. *Contact Dermatitis*, 1990; 22: 305-306.
  12. VAN KETEL W G. Polymixine 8-sulfate and bacitracin. *Contact Dermatitis Newsletter*, 1974; 15: 445.
  13. INOUE A, SHOJI A. Allergic contact dermatitis from colistin. *Contact Dermatitis*, 1995; 33: 200.
  14. BANDMANN H J, BREIT R. Die medikamentöse allergische Kontaktdermatitis. *Internist Berl*, 1974; 15: 47-51.
  15. FOX C L. Silver sulfadiazine: a new topical therapy for Pseudomonas in burns. *Arch Surg*, 1968; 96: 184-188.
  16. NAGREH D S. Contact dermatitis from proprietary preparations in Malaysia. *Int J Dermatol*, 1976; 15: 34-35.
  17. BRAUN W, SCHUTZ R. Contact allergy against nitrofurazone (Furacin). *Dtsch Med Wochenschr*, 1968; 93: 1524-1526.
  18. HULL P R, DEBEER H A. Topical nitrofurazone, a potent sensitizer of the skin and mucosae. *S Afr Med J*, 1977; 52: 189-190.
  19. FAULKNER D M, SUTTON S T, HESFORD J D, *et al.* A new stable pluronic F68 gel carrier for antibiotics in contaminated wound treatment. *Am J Emerg Med*, 1997; 15: 20-24.
  20. FISHER A A. Erythromycin «free base» - a nonsensitizing topical antibiotic for infected dermatoses and acne vulgaris. *Cutis*, 1977; 20: 17, 26, 30.
  21. MARTINS C, FREITAS J D, GONÇALO M, *et al.* Allergic contact dermatitis from erythromycin. *Contact Dermatitis*, 1995; 33: 360.
  22. VALSECCHI R, PANSERA B, RESEGHEtti A. Contact allergy to erythromycin. *Contact Dermatitis*, 1996; 34: 428.12
  23. COMAISH J S, CUNLIFFE W J. Absorption of drugs from varicose ulcers. A cause of anaphylaxis. *Br J Clin Pract*, 1967; 21: 97-98.
  24. TUFT L. Contact urticaria from cephalosporins. *Arch Dermatol*, 1975; 111: 1609-1611.
  25. KOSÁKAVÁ M. Sub-schock bei der epikutanprobe mit chloramphenicol. *Berufsdermatosen*, 1977; 25: 134-135.
  26. MAUCHER O M. Anaphylaktische reaktionen beim epikutantest. *Hautarzt*, 1972; 23: 139-140.
  27. VON KROGH G, MAIBACH H I. The contact urticaria syndrome - 1982. *Seminars in Dermatology*, 1982; 1: 59-66.
  28. Belsito D V. Contact urticaria from pentamidine isethionate. *Contact Dermatitis*, 1993; 29: 158.
  29. LEVENE G M, WITHERS A F D. Anaphylaxis to streptomycin and hyposensitization (parasensitization). *Trans St. John Hosp Dermatol Soc*, 1969; 55: 184.

MAPFRE MEDICINA, 1998; Vol. 9 (Supl. I): 37-41

## Antimicrobianos

Departamento de Dermatología  
Leuven University Hospital  
Katholieke Universiteit Leuven  
Lovaina, Bélgica

Goossens A.

### RESUMEN

Los antimicrobianos se utilizan ampliamente como conservantes para prevenir la contaminación microbiana de los preparados (debido a la introducción inadvertida de microorganismos introducidos durante su elaboración o utilización), como antisépticos para destruir o inhibir los microorganismos en los tejidos vivos (la intención es limitar o prevenir los efectos dañinos de la infección) y como desinfectantes de los objetos y materiales artificiales de la piel y de otras membranas y cavidades corporales con objeto de destruir los microorganismos.

Los antimicrobianos se utilizan en muchos productos importantes de dermatología, como fármacos (medicamentos) tópicos y cosméticos y muchos productos domésticos, industriales (en cuyo caso se denominan biocidas) y de otro tipo, como papel, servilletas y zapatos. Pueden producir reacciones irritativas, reacciones alérgicas de contacto y fotoalérgicas, así como urticaria de contacto. Además de las reacciones adversas cutáneas en los pacientes que utilizan preparados tópicos que contienen conservantes, agentes antisépticos o desinfectantes, los antimicrobianos también pueden ser responsables de dermatitis profesional en el personal médico y en otros profesionales que participan en el control y la prevención de la infección.

**Palabras clave:** Antimicrobianos, biocidas, dermatitis de contacto, agentes conservantes.

### ABSTRACT

Antimicrobials are widely used as preservatives to prevent microbial spoilage of preparations (due to microorganisms being inadvertently introduced during their manufacture or use), as antiseptics to destroy or inhibit microorganisms on living tissue (the intention is to limit or prevent the harmful effects of infection), and as disinfectants on inanimate objects and materials, the skin, and other membranes and in bodily cavities to destroy microorganisms.

Antimicrobials are used in many products of concern to dermatology, such as topical pharmaceutical (medications) and cosmetics and many household, industrial (where they are called biocides), and other products, like paper, napkins, and shoes. They can cause irritant reactions, contact-allergic and photo-allergic reactions, as well as contact urticaria. In addition to adverse skin reactions in patients who use topical preparations containing preservatives, antiseptic agents, or disinfectants. Antimicrobials may also be responsible for occupational dermatitis in medical personnel and other professionals involved in the control or prevention of infection.

**Key words:** Antimicrobials, biocides, contact dermatitis, preservative agents.

Los antimicrobianos se emplean ampliamente como conservadores para evitar la contaminación microbiana de los preparados (debido a microorganismos introducidos inadvertidamente durante su fabricación o administración), como antisépticos para destruir o inhibir los microorganismos en el tejido vivo (la idea es limitar o impedir los efectos nocivos de la infección) y como desinfectantes de los objetos y materiales inani-

mados, la piel y otras membranas y en las cavidades del cuerpo para destruir los gérmenes. Algunos compuestos se usan para fines de conservación, antisepsia y desinfección como el alcohol, los compuestos de amonio cuaternario, el timerosal y el clorocresol (1).

Se emplean conservadores en muchos productos de interés en dermatología, como los fármacos tópicos (medicamentos), cosméticos y mu-

chos productos domésticos, industriales (en cuyo caso se llaman biocidas) y otros, como el papel, manteles y zapatos (2).

Los antimicrobianos pueden provocar reacciones de irritación y reacciones alérgicas de contacto y fotoalérgicas, así como urticaria de contacto (3). Además de las reacciones cutáneas en pacientes que utilizan preparados tópicos que contienen conservadores, antisépticos o desinfectantes, los antimicrobianos pueden ser responsables de las dermatitis de origen profesional, sobre todo entre el personal médico y otros profesionales implicados en el control o prevención de la infección.

En este artículo se trata de los alérgenos antimicrobianos que hemos encontrado durante los últimos 12 años (las reacciones alérgicas a los antibióticos no se expondrán aquí).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Entre enero de 1985 y diciembre de 1997, 8.521 pacientes fueron vistos en nuestra clínica de alergia por contacto. En todos ellos se hizo una historia detallada y se analizaron los resultados de las pruebas del parche. Los alérgenos ensayados fueron proporcionados por Trolab (Hermall Chemie, Reinbek, Alemania), Chemotechnique Diagnostics (Malmö, Suecia) o se prepararon en la clínica. Los materiales para la prueba del parche eran cámaras de van der Bend® (Van der Bend, Brielle, Países Bajos) fijadas en cinta acrílica Mepore® (3M, USA) y cubiertas con Mefics® (Mölnlycke, Suecia). Los resultados se leyeron a los dos, tres o, generalmente, cuatro días después de la aplicación, de acuerdo con las normas IDCRG.

## RESULTADOS

De los 8.521 pacientes analizados durante este período de 12 años, 4.567 (54%) tenían al menos una reacción positiva al alérgeno estudiado. En las Tablas I y II se indican los alérgenos antimicrobianos descubiertos en este grupo de pacientes.

## DISCUSIÓN

Los conservadores son los segundos agentes sensibilizantes más importantes en cosmética (4). Muchas veces consisten en mezclas para mejorar

**TABLA I. Alérgenos antimicrobianos más frecuentes (se indican los porcentajes para las sustancias analizadas rutinariamente; n.º = 8.521)**

Orden	Alérgeno	Número
1	Metil(cloro)isotiazolinona	143 (1,5%)*
2	Timerosal	136**
3	Merbromina	94**
4	Yodo	89
5	Centrimida	88
6	Formaldehído	80 (0,9%)
7	Parabenes	71 (0,8%)
8	Cloramina	43
9	Cuaturnio-15	32
10	Nitrofurazona	29
11	Quinolina mix	28 (0,3%)
12	Alcohol bencílico	25***
	Ácido benzoico	25
	Tiocianometilbenzotiazol	25
	Clorhexidina	25
13	Glutaraldehído	22
	Metildibromoglutaronitrilo + fenoxietanol	22
14	Cloroacetamida	20
	Diazolidinilurea	20

\* La metil(cloro)isotiazolinona no se introdujo en las series estándar hasta marzo de 1987.

\*\* El timerosal y la merbromina son mercuriales orgánicos, por lo que la sensibilidad a ellos suele acompañarse de reacciones a otros mercuriales. En el timerosal, la parte de ácido tiosalicílico puede ser también responsable de la reacción.

\*\*\* El alcohol bencílico es también un componente de los perfumes.

el espectro antimicrobiano. En un reciente estudio (5) vimos que, aunque la mezcla metil(cloro)isotiazolinona ocupa el primer lugar, su frecuencia casi disminuyó a la mitad en el período 1991-1996 en comparación con el período 1985-1990 (4). Desde luego, este conservador se utilizaba generalmente en los años 80 y era entonces una causa frecuente de alergia cosmética por contacto. Desde entonces, ha sido sustituido, en general, por conservadores que ya estaban anteriormente en el mercado, como el formaldehído (para el que la frecuencia de reacciones casi se ha duplicado en los últimos años) y sus liberadores, como el cuaternio-15, la diazolidinurea, la imidazolidinurea, la hidantoína y el bromonitropropanodiol, así como

**TABLA II. Alérgenos antimicrobianos menos frecuentes (n.º = 8.521)**

Orden	Alérgeno	Número
15	Imidazolidinilurea	18
16	Alcohol	17
	Hexamidina	17
17	Clorocresol	15
18	Cloroxilenol	12
19	Ácido sórbico	11
	Isopropanol	11
20	Triclosan	9
21	Fenoxietanol	8
22	Hidantoína DMDM	4
23	Bioban CS 1246*	3
	Bioban P 1487**	3
	Bioban CS 1135***	3
	Bromonitropropanodiol	3
	Bradofen	3
24	Cloruro de benzalconio	2
	Benzotriazol	2
	Captan	2
	Dodicina	2
	Farnesol	2
	Glioxal	2
	Octilisotiazolinona	2
	Hipoclorito sódico	2
25	Bromonitrodioxano	1
	Clorobutol	1
	Cloruro de decualinio	1
	Metilolcloroacetamina	1
	Cloruro de miristalconio	1

\* Bioban CS 1246 = 1-aza-3,7 dioxo-5-etilbicyclo (3,3,0) octano.

\*\* Bioban P 1487 = 4-(2-nitrobutil) morfolina (70%) + 4,4-(2-etil-2-nitrometileno) dimorfolina.

\*\*\* Bioban CS 1135 = 3,4 dimetiloxazolidina (74,7%) + 3,4,4-trimetiloxazolidina.

una nueva mezcla conservadora con metildibromoglutaronitrilo y fenoxietanol. Este último conservador (llamado también Euxyl K400), que hemos ensayado habitualmente desde abril de 1992, se ha transformado ahora en un alérgeno de importancia creciente, siendo la principal causa alérgica el metildibromoglutaronitrilo (llamado también dibromodicianobutano) (6) (Figura 1). El espectro de los distintos conservadores que han resultado alérgenos puede variar de país a país (7,



**Figura 1. Dermatitis cosmética por alergia de contacto al metildibromoglutaronitrilo.**

8). Otros conservadores cosméticos identificados son la cloroacetamida (potente alérgeno incluso en concentraciones mínimas), el triclosán (sobre todo en desodorantes), el bradofén (compuesto cuaternario en una de las «cremas de ubre» que se utilizan para tratar la dermatitis irritante de la mano), el captán (en productos de peluquería), el farnesol (en antisudoríficos, que da reacción cruzada con el bálsamo del Perú) y el bromonitrodioxano.

La sensibilidad de contacto a conservadores como los parabenes, que se emplean con frecuencia en los cosméticos, puede ser provocada principalmente por productos farmacéuticos tópicos, que probablemente facilitan la aparición de alergia de contacto porque se aplican a una piel eczematosa o alterada de cualquier otra forma.

Los otros conservadores identificados como alérgenos en los productos farmacéuticos son el timerosal (que está también presente en las soluciones para lentes de contacto), con el cual para el que la mayoría de las reacciones positivas encontradas carecen de importancia (9), el alcohol bencílico (utilizado también en los perfumes), los ácidos benzoico y sórbico, el clorocresol, el cloruro de benzalconio y el clorbutol (ambos utilizados en los colirios).

Los antimicrobianos empleados como antisépticos son principalmente el timerosal y otros mercuriales (por ejemplo, merbromina), la cetrimida (Figura 2), la cloramina, la nitrofurazona, derivados de la quinolina (clioquinol, clorquinaldol), la clorhexidina, el alcohol, la hexamidina, el cloroxilenol, el isopropanol y el hipoclorito sódico. Algunas de estas sustancias pueden también producir graves reacciones urticarianas de contacto, como la cloramina (10) y la clorhexidina (11). Sin embargo, no hay que olvidar que ciertos medica-



Figura 2. Eczema alérgico de contacto debido al antiséptico cetrimida.

mentos antisépticos (así como desinfectantes) pueden también sintetizarse a través de otros ingredientes presentes en la formulación; los no-oxigenales (¡45 reacciones positivas!) son surfactantes no iónicos presentes en las soluciones de yodo-PVP y ciertos preparados de clorhexidina y hexamidina son los típicos ejemplos a este respecto (12). El óxido de lauramina, una amina alifática presente en una torunda quirúrgica que contiene clorhexidina, produjo también ocho casos de dermatitis profesional de la mano en el personal médico. Desde luego, algunos de los antisépticos se utilizan también como desinfectantes. El formaldehído, junto con el glioxal y, sobre todo, el glutaraldehído, provocaron dermatitis profesional de contacto (transmitida también por el aire) en personal sanitario (incluidos los dentistas). La dodecina o dodecildi(aminoetil)glicina se emplea sobre todo para la desinfección de superficies y se ha visto que fue la causa de un eczema alérgico de contacto en un profesor de natación.

Los alérgenos antimicrobianos que se encuentran en productos industriales como los aceites solubles, pinturas de base acuosa y pegamentos son formaldehído, derivados de la isotiazolinona, benzotriazol, cloroacetamida (Figura 3) y metilol cloroacetamida. Los biobanes (Tabla II) resultaron causas específicas de dermatitis ocupacional por líquidos para el labrado de metales, mientras que el formaldehído, entre otros alérgenos como la isotiazolinona, eran responsables de las dermatitis debidas a productos de uso doméstico (Figura 4) (13).

El tiocianometilbenzotiazol se utiliza para conservar el cuero. Se encontraron reacciones a él en pacientes con dermatitis por los zapatos. En todos los casos, excepto seis, se encontró sensibilidad cruzada con otros mercaptobenzotiazoles. Por tan-



Figura 3. Reacción positiva a la prueba del parche de cloroacetamina (0,1% pet) en un pintor.



Figura 4. Dermatitis alérgica de la mano debida a la presencia de formaldehído en un producto de limpieza.

to, es difícil determinar si sensibiliza primero como un conservador o como aditivo al caucho en pegamentos o materiales de caucho para los zapatos.

### CONCLUSIÓN

Una amplia variedad de antimicrobianos pueden ser responsables de reacciones cutáneas adversas, como irritación, eczema de contacto alérgico y fotoalérgico y urticaria de contacto. En este artículo se trata del eczema de contacto debido a su presencia en medicamentos tópicos, cosméticos y productos de uso doméstico, industrial y otros. En algunos casos, pueden provocar dermatitis ocupacional, sobre todo en trabajadores sanitarios.

### BIBLIOGRAFÍA

- MARTINDALE. *The Extra Pharmacopoeia*. Londres: The Pharmaceutical Press, 1993, 30 ed, 781 y 1132.
- Rycroft R J G, Menne T, Frosch P J (eds). *Textbook of Contact Dermatitis*. Berlin: Springer Verlag, 1995; 2.ª ed.
- DE GROOT A C, WEYLAND J W, NATER J P. *Unwanted effects of cosmetics and drugs used in dermatology*. Amsterdam: Elsevier, 1994.
- DOOMS-GOOSSENS A, KERRE S, DRIEGHE J, BOS-SUYT L, DEGREEF H. Cosmetic products and their allergens. *Eur J Dermatol*, 1992; 2: 465-468.
- GOOSSENS A, MERCKX L. L'allergie de contact aux cosmétiques. En: *Progrès en dermato-allergologie*. Marseille: Médiscrypt, 1997; 89-95.
- JAGTMAN B, VAN GREEST T, VAN DER KLEY J. Methylidibromoglutaronitrile is an important contact allergen in the Netherlands. *Contact Dermatitis*, 1996; 34: 118-120.
- PERRENOUD D, BIRCHNER A, HUNZIKER T. Frequency of sensitisation to 13 common preservatives in Switzerland. *Contact Dermatitis*, 1994; 30: 276-279.
- JACOBS M-C, WHITE I R, RYCROFT R J G. Patch testing with preservatives at St. John's from 1982-1993. *Contact Dermatitis*, 1995; 33: 247-254.
- MÖLLER H. All these positive tests to thiomersal. *Contact Dermatitis*, 1994; 31: 209-213.
- DOOMS-GOOSSENS A, GEVERS B, MERTENS A, VANDERHEYDEN D. Allergic contact urticaria due to chloramine. *Contact Dermatitis*, 1983; 9: 319-320.
- OKANO M, NOMURA H, HATA S, OKADA N, SATO K, KITANO Y, TASHIRO M, YOSHIMOTO Y, HAMA R. Anaphylactic symptoms due to chlorhexidine gluconate. *Arch Dermatol*, 1989; 125: 50-52.
- DOOMS-GOOSSENS A, GIDI DE ALAM A, DEGREEF H. Contact sensitivity to nonoxynals: a cause of intolerance to antiseptic preparations. Wn: Frosch A, Doms-Goossens A, Lachapelle J-M, Rycroft R J G, Scheper RJ (eds). *Current Topics in Contact Dermatitis*. Berlin: Springer Verlag, 1983.
- FLYVHOLM M-A. Identification of formaldehyde releasers and occurrence of formaldehyde and formaldehyde releasers in registered chemical products. *Am J of Industr Medicine*, 1993; 24: 533-552.

## Reacciones a los antihistamínicos locales

Departamento de Dermatología  
Leuven University Hospital  
Katholieke Universiteit Leuven  
Lovaina, Bélgica

Goossens A.

### RESUMEN

Existen muchos antihistamínicos como preparados para aplicación tópica en la piel, aunque generalmente se considera que su utilización conlleva un riesgo inaceptablemente elevado de sensibilización cutánea. Teniendo en cuenta su estructura química, los antihistamínicos o antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> pueden clasificarse en cinco grupos: alquilaminas, etanolaminas, etilenediaminas, fenotiazinas, piperazinas y antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> sin clasificar.

En la literatura se han publicado casos de sensibilización cutánea principalmente con las etanolaminas (difenhidramina) y las fenotiazinas (prometazina), y en menor medida con las alquilaminas (por ejemplo, feniramina) y las etilenediaminas (por ejemplo, antazolina), que a veces se producen tras la exposición profesional. A menudo se produce sensibilidad cruzada, especialmente entre los antihistamínicos con estructura química similar, o con otros fármacos relacionados. Pueden observarse reacciones de dermatitis eczematosa sistémicas semejantes a las dermatitis de contacto cuando se administran por vía sistémica fármacos químicamente similares en sujetos que previamente están sensibilizados. Son frecuentes las reacciones fototóxicas y fotoalérgicas, especialmente con las fenotiazinas.

En una investigación realizada en nuestro departamento hemos observado que la mayoría de las reacciones (incluidas las de fotosensibilidad) estaban causadas por prometazina, difenhidramina y también clemizol, este último agente utilizado con fármacos antihemorroidales.

**Palabras clave:** Antihistamínicos, dermatitis de contacto, fotosensibilidad, reacciones cruzadas.

Existen preparados de antihistamínicos tópicos en forma de cremas, lociones, colirios, preparados nasales, aerosoles y supositorios. Los antihistamínicos o antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> poseen propiedades antipruriginosas y un efecto anestésico local ligero y también pueden disminuir la permeabilidad capilar. Pueden clasificarse

### ABSTRACT

Many antihistamines are available as preparations for topical application to the skin, although such use is generally considered to carry an unacceptably high risk of skin sensitization. Based on their chemical structure, the antihistamines or H<sub>1</sub>-receptor antagonists can be classified into five groups: alkylamines, ethanolamines, ethylenediamines, phenothiazines, piperazines and unclassified H<sub>1</sub>-receptor antagonists.

In the literature, mainly ethanolamines (diphenhydramine) and phenothiazines (promethazine) and to a lesser extent alkylamines (e.g. pheniramine) and ethylenediamines (e.g. antazoline) have been reported to cause skin sensitization, sometimes also after occupational exposure. Cross-sensitivity occurs frequently, especially between chemically related antihistamines, or with other related drugs. Systemic eczematous contact-type dermatitis reactions may be observed when chemically related drugs are administered systemically in previously sensitized individuals. Phototoxic and photoallergic reactions are common, particularly with the phenothiazines.

From results of a survey in our department, we found that most reactions (including photosensitivity) were caused by promethazine, diphenhydramine and also clemizol, the latter being due to its use in anti-hemorrhoidal drugs.

**Key words:** Antihistamines, contact dermatitis, photosensitivity, cross-reactions.

en seis grupos en función de su estructura química (1): alquilaminas, etanolaminas, etilenediaminas, fenotiazinas, piperazinas y otros antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> (véase Tabla I).

Generalmente se considera que su aplicación cutánea conlleva un riesgo inaceptablemente elevado de provocar sensibilización (por ejemplo, 1,

**TABLA I. Reacciones positivas en la prueba del parche frente a los antihistamínicos (1978-1997)**

Prometazina*	14 (incluidas 2 reacciones fotoalérgicas)
Difenhidramina	8
Clemizol	6
Bromodifenhidramina**	2
Medrilamina**	2
p-metildifenhidramina**	1
Dimenhidrinato**	1
Dimetindene	1
Mequitazina***	1 (reacción fotoalérgica)

\* Aquí no se incluyeron las reacciones fototóxicas a la prometazina (ni a la clorpromazina).

\*\* El principal sensibilizante fue en ambos casos la difenhidramina.

\*\*\* Derivado fenotiazínico utilizado solamente por vía sistémica.

2). Recientemente se han publicado varios casos de dermatitis alérgica de contacto tras la aplicación tópica de clorhidrato de doxepina, un anti-depresivo tricíclico que posee una actividad antihistamínica muy potente (3-5). De hecho, se ha demostrado que es una alternativa eficaz frente a los antihistamínicos antagonistas H<sub>1</sub> convencionales en el tratamiento de la urticaria crónica y de la urticaria por frío idiopática. Se utiliza por vía tópica como tratamiento del prurito asociado con algunas dermatosis.

Aquí publicamos los antihistamínicos que han producido reacciones positivas en la prueba del parche en la Unidad de Alergia de Contacto de nuestro Departamento durante los últimos 20 años, y comentamos los resultados a la luz de las publicaciones existentes en la literatura.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Entre enero de 1978 y diciembre de 1997 se han realizado pruebas para estudiar la alergia de contacto en 12.460 pacientes. En cada uno de ellos se ha recogido una historia clínica detallada y se han analizado las pruebas del parche. Los alérgenos estudiados fueron suministrados por Trolab (Hermall Chemie, Reinbek, Alemania), Chemotechnique Diagnostics (Malmö, Suecia) o se prepararon artesanalmente. Cuando se sospechó alergia de contacto frente a los preparados antihistamínicos tópicos, se sometieron a prueba siempre que



**Figura 1.** Reacción de dermatitis vesicular de contacto debida a un preparado de difenhidramina.

fue posible los ingredientes individuales, incluidos los antihistamínicos obtenidos como materia prima de las empresas fabricantes. En vista de la frecuente utilización de preparados de prometazina en Bélgica, esta sustancia se incluyó en las series estándar belgas desde enero de 1978 hasta mayo de 1981, probándose en 1.823 sujetos. Dos sujetos con reacción positiva a la difenhidramina se estudiaron posteriormente realizando pruebas con derivados químicos para comprobar la existencia de posible sensibilidad cruzada. En algunos de los sujetos con sospecha de sensibilidad a la prometazina también se probó con clorpromazina (un fármaco neuroléptico fenotiazínico).

### RESULTADOS

En la Tabla II constan los antihistamínicos frente a los que se observaron reacciones positivas durante este período de 20 años. Aquí se obvian las múltiples reacciones fototóxicas débiles y las reacciones no importantes frente a la prometazina y la clorpromazina. Doce de los 14 pacientes que reaccionaron a la prometazina tuvieron reacción alérgica de contacto, uno tuvo una reacción fotoalérgica y uno tuvo fotoagravación de una prueba del parche positiva. Se observaron reacciones frente a la prometazina (incluida una reacción fotoalérgica) en 8 de los 1.823 sujetos (0,4%) examinados rutinariamente entre enero de 1978 y mayo de 1981. Tres pacientes tuvieron también una reacción positiva en la prueba con clorpromazina. En los dos pacientes alérgicos a la difenhidramina y sometidos a pruebas con derivados de estructura química relacionada, se observaron

**TABLA II. Clasificación de los antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> de la histamina (antihistamínicos)**

Alquilaminas	Bromofeniramina	Dimetindene
	Clorofeniramina	Feniramina
	Dexbromofeniramina	Tolpropamina
	Dexclorofeniramina	
Etanolaminas	Bromodifenhidramina	Embramina
	Carbinoxamina	Mefenidramio
	Dimenhidrinato	Feniltoloxamina
	Difenhidramina	
Trimetobenzamina	Doxilamina	
Etilenediaminas	Antazolína	Metapirilene
	Halopiramina	Tenildiamina
	Histapirrodina	Tonzilamina
	Mepiramina	Tripelenamina
Fenotiazinas	Dimetotiazina	Oxomemazina
	Hidroxitilprometazina	Prometazina
	Isotipendil	Propiomazina
	Mequitazina	Tiazinamio
	Metdilazina	Trimeprazina
Piperazinas	Buclicina	Flunarizina
	Cetirizina	Homoclorciclizina
	Clorciclizina	Hidroxizina
	Cinarizina	Meclozina
	Clocinizina	Niaprizina
	Ciclizina	Oxatomida
Otros	Acrivastina	Loratadina
	Astemizol	Mebidrolino
	Azatidina	Noberastina
	Azelastina	Fenindamina
	Bamipine	Pimetixeno
	Clemastina	Piprinhidrinato
	Clemizol	Setastina
	Ciproheptadina	Tazifilina
	Deptropina	Temelastina
	Difenilpiralina	Terfenadina
	Ebastina	Tenalidina
	Epinastina	Tiprolidina
	Levocabastina	Tritocualina

dos reacciones positivas a bromodifenhidramina, dos a medrilamina (= 4 metoxidifenhidramina) y una a dimenhidrinato (= teoclato de difenhidramina) y a p-metildifenhidramina, respectivamente.

#### COMENTARIOS

Las reacciones alérgicas de contacto publicadas en la literatura en los pacientes expuestos a preparados antihistamínicos se han debido funda-

mentalmente a antazolína, mepiramina y tripeleminamina (etilenediaminas), difenhidramina (etanolaminas), prometazina (fenotiazinas) y fenindamina (antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> sin clasificar). Así mismo, la exposición profesional a los antihistamínicos y/o sus intermediarios químicos ha producido eczema en los técnicos de laboratorio, en los químicos industriales y en los farmacéuticos, y también en los médicos y enfermeras que manejan estos fármacos (véase 6 para revisar el tema).

Frecuentemente se produce sensibilidad cruzada no sólo entre los antihistamínicos relacionados químicamente, sino también con otros fármacos o productos químicos relacionados. Por ejemplo, los derivados etilenediaminas pueden tener reacción cruzada con la etilenediamina, que es la sustancia original. Pudimos demostrar reacciones cruzadas entre la difenhidramina y algunos de sus derivados, y también entre la prometazina y la clorpromazina.

Pueden observarse reacciones de dermatitis eczematosas sistémicas semejantes a las dermatitis de contacto cuando se administran por vía sistémica fármacos de estructura química relacionada en sujetos sensibilizados previamente. También pueden producirse reacciones fotoalérgicas, y las reacciones fototóxicas son frecuentes, especialmente con las fenotiazinas.

Observamos que la prometazina produjo la mayoría de las reacciones, seguida por la difenhidramina y el clemizol, este último utilizado en preparados tópicos antihemorroidales. Dos pacientes con alergia de fotocontacto, uno a prometazina y el otro a mequitazina, reaccionaron a la administración sistémica de preparados que contenían esos agentes.

Considerando la amplia utilización de antihistamínicos tópicos y la opinión aparentemente general de que son agentes sensibilizantes potentes, el número de reacciones positivas observadas en nuestra serie es muy bajo. La razón puede ser que en general los antihistamínicos sólo se examinaron cuando se sospechó la existencia de alergia de contacto a partir de la historia clínica. Sin embargo, incluso cuando durante un período de cuatro años se realizaron pruebas rutinarias con prometazina, un antihistamínico tópico muy utilizado, se produjeron pocas reacciones positivas. Esto concuerda con la opinión de Szolar-Platzer y Maibach (6), que, después de realizar una revisión extensa de la literatura sobre las reacciones alérgicas de contacto a los antihistamínicos observadas durante el período de 1940-1995, concluyeron que existen escasas publicaciones sistematizadas sobre la incidencia de esa sensibilización, y que su

fama como sensibilizantes potentes parece basarse en impresiones clínicas más que en observaciones controladas. Así mismo, la mayoría de las publicaciones y estudios relacionados con la alergia de contacto a estos preparados se remontan a antes de la década de 1970 y, en muchos casos, no se descartó el posible papel alérgico o irritante del vehículo utilizado. Desde luego la incidencia de sensibilidad a los preparados antihistamínicos concretos puede variar de un país a otro, dados los hábitos de prescripción facultativa y la automedicación.

#### CONCLUSIÓN

Las reacciones alérgicas y fotoalérgicas de contacto a los antihistamínicos tópicos son infrecuentes en relación con su utilización. Las reacciones fototóxicas parecen ser más frecuentes y se deben fundamentalmente a la prometazina.

#### BIBLIOGRAFÍA

- MARTINDALE. *The Extra Pharmacopoeia*. Londres: The Pharmaceutical Press, 1993; 30.<sup>a</sup> ed, 926-947.
- DE GROOT A C, WEYLAND J W, NATER J P. *Unwanted Effects of Cosmetics and Drugs Used in Dermatology*. Amsterdam: Elsevier, 1994; 83-85.
- AGUIRRE A, VICENTE J M, ZABALA R, et al. Eczema alérgico de contacto por doxepina tópica. *Boletín informativo del GEIDC*, 1996; 24: 33-34.
- GREENBERG J H. Allergic contact dermatitis from topical doxepin. *Contact Dermatitis*, 1995; 33: 281.
- SHELLY W B, SHELLY E D, TALANIN N Y. Self-potentiating allergic contact dermatitis caused by doxepin hydrochloride cream. *J Am Acad Dermatol*, 1996; 34: 143-144.
- SZOLAR-PLATZER C, MAIBACH H. Allergic contact dermatitis to topically applied antihistamines. *Dermatosen*, 1996; 44: 205-212.

## Estudio de las reacciones a medicamentos

Jefe del Servicio de Dermatología. Hospital de San Pablo  
Prof. Universidad Autónoma de Barcelona

Alomar A.

### RESUMEN

Las pruebas epicutáneas pueden ser útiles y relevantes en el estudio y diagnóstico de las reacciones cutáneas por fármacos, especialmente producidas por medicaciones tópicas.

Las pruebas epicutáneas pueden también ser útiles en incomprensibles reacciones cutáneas generalizadas producidas por sustancias farmacológicas. La prueba epicutánea es una buena ayuda para diferenciar las reacciones alérgicas sistémicas de otras erupciones cutáneas resultado de toxicidad secundaria o efectos colaterales de ciertos medicamentos.

Palabras clave: Medicamento, pruebas, prueba cutánea.

### ABSTRACT

Patch testing may be useful and reliable in the study and diagnosis of drug reactions of the skin specially this produced by topical drug application.

Patch tests may also be useful in the understanding of may generalized skin reactions caused by pharmaceutical compounds. Patch testing is a nice help for differentiating allergic systemic reactions from other skin eruptions resulting of secondary toxic or collateral effects produced by certain drugs.

Key words: Patch testing, drug reaction, patch test.

La prueba epicutánea realizada en las condiciones establecidas en las normas internacionales evidentemente demuestra una utilidad real en el diagnóstico de la dermatitis por contacto.

En relación a la patología cutánea causada o agravada por medicaciones tanto tópicas como sistémicas también ha demostrado su utilidad.

Si la reacción de dermatitis de contacto es muy evidente causa-efecto sólo servirá para confirmar el diagnóstico, pero cuando una dermatitis persistente se agrava, muchas veces, pueden existir varios factores implicados y es entonces cuando la prueba epicutánea es diagnóstica.

En relación a medicaciones tópicas la regla de los 7A de Alexander Fisher ampliada a 9A es muy útil como nemotecnia:

I. **Antifúngicos:** pirrolnitrina, miconazol, ácido undecilénico, tioconazol.

II. **Antibióticos:** neomicina, penicilina, sulfamidas.

III. **Antisépticos:** mercuriales, peróxido de benzoilo.

IV. **Anestésicos locales:** benzocaína, procaína.  
V. **Antihistamínicos:** prometacina, difenhidramina.

VI. **Agentes conservantes:** parabenos, etilendiamina, lanolina, propilenglicol, amonios cuaternarios, liberadores de formol.

VII. **Atrofia y otros trastornos por corticoides:** incluida la sensibilización.

VIII. **Antivíricos:** iodohidroxiuridina, tromantadina.

IX. **Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):** pueden sensibilizar y fotosensibilizar. Ketoprofeno, ácido flufenámico, oxifenbutazona, etofenamato, benzidamina, piroxicam, etc.

También se reconoce el valor de la prueba epicutánea para el diagnóstico de toxicodermias, especialmente en aquellas pápulo-eritomasos con un infiltrado inflamatorio de células T. En dichas toxicodermias una técnica sencilla, como la prueba epicutánea, si resulta positiva será de gran ayuda y, evidentemente, mucho más segura que las pruebas de provocación.

La prueba epicutánea será efectiva en aquellas toxicodermias mediadas por reacción tipo IV, que son las que se manifiestan con lesiones máculo-papulares y eczematosas, aunque también acostumbra a ser útil en forma de fotoparche en muchas de las fotosensibilidades por medicamentos.

El principal problema en las toxicodermias es que, frecuentemente, el hapteno puede ser un metabolito desconocido o no disponible y, en otras ocasiones, la reacción cutánea puede ser de etiopatogenia no inmunológica.

Sin embargo, dada la facilidad de la técnica parece adecuado utilizar la prueba epicutánea para intentar aclarar cualquier reacción toxicodérmica siempre que sea posible.

Los siguientes puntos se consideran relevantes para validar el estudio de una toxicodermia mediante pruebas epicutáneas:

— Historia clara de ingesta de medicaciones en relación al brote. Aspecto clínico de la erupción.

— Involución de la erupción al parar las medicaciones. Epicutánea positiva - controles negativos.

### MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN TOXICODERMIAS

Prick, escarificación, test intracutáneo eliminación y provocación

*In vitro*, RAST, TTL, MIF, prueba epicutánea.

### MEDICACIONES SISTÉMICAS CON EPICUTÁNEAS HABITUALMENTE POSITIVAS

Agentes  $\beta$  bloqueantes:

— Practolol.

Anticonvulsivantes y neurolépticos:

— Carbamazepina.

— Tetrazepam, diazepam.

— Fenobarbital.

Antibióticos:

— Ampicilina.

— Amoxicilina.

IECA:

— Captopril.

— Pirazolona.

— Diltiazem.

— Trifusal.

— Paracetamol.

— Piroxicam.

### BIBLIOGRAFÍA

- BRUYNZEEL D P, VAN KETEL W. Patch Testing in drug eruptions. *Seminars in Dermatol*, 1989; 8: 196-203.
- CALKIN J M, MAIBACH H I. Delayed hypersensitivity drug reactions diagnosed by patch testing. *Contact Dermatitis*, 1993; 29: 223-233.
- LISI P, LAPOMARDA V, STINGENI L, ASSALVE D, HANSEL K, CARFFINI S, AGOSTINELLI D. Skin tests in the diagnosis of eruptions caused by betalactams. *Contact Dermatitis*, 1997; 37: 151-154.
- CAMARASA J G. Usefulness of patch tests in the diagnosis of certain generalized drug eruptions. *Bollettino di Dermatologh Allergologia e Preprofessionale*, 1987; 2: 29-34.



## BECAS DE INVESTIGACIÓN 1998 - 1999

La Fundación MAPFRE Medicina convoca Becas de Investigación, dotadas con 2.000.0000 ptas., de acuerdo con las siguientes bases:

### BASES DE LA CONVOCATORIA

1. El **objetivo** de estas becas es facilitar un apoyo económico para la realización de trabajos de investigación en el campo de las Ciencias de la Salud, que serán desarrollados en Centros de Investigación españoles o extranjeros.
2. Estas becas están destinadas a profesionales que reúnan los siguientes **requisitos**:
  - Licenciados en Medicina, con más de seis años de ejercicio profesional.
  - Título de especialista en las áreas en que se convocan las becas.
  - Grado de doctorado.
  - Nacionalidad española.
3. Los **trabajos de investigación** deberán versar sobre alguna de las siguientes **áreas**:
  - Traumatología.
  - Medicina Cardiovascular.
  - Medicina Clínica y del Trabajo.
  - Gestión Hospitalaria.
  - Rehabilitación.
  - Neurociencias.
  - Geriatria.
4. Es responsabilidad de los solicitantes obtener los permisos y **autorizaciones** necesarios para desarrollar las investigaciones en los centros y países en que desee realizar el estudio.
5. Para optar a estas becas, deberán enviar las solicitudes adjuntando: **currículum vitae, proyecto de investigación, autorización administrativa del Centro** en que se desea realizar el estudio y **carta de presentación** del responsable del Departamento o Instituto en que se desarrollará la investigación, en la que deberá constar su **compromiso de aceptar y tutelar al becario** en dicho Centro.
6. El **plazo límite** para presentar las solicitudes concluye el 31 de octubre de 1998. El **Fallo de la Convocatoria** se comunicará a todos los participantes antes del 31 de diciembre.
7. Los resultados de la investigación serán **publicados** en la Revista MAPFRE Medicina, en primicia, comprometiéndose los becarios a no realizar publicaciones previas, salvo en este medio.

Los interesados en obtener más información sobre estas becas deben dirigirse a:

FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA  
Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n  
28220 MAJADAHONDA (Madrid)  
Tels.: (91) 626 57 04 - 626 58 52  
Fax: (91) 626 58 25 - 639 26 07  
e-mail: infofmm@mapfremedicina.es  
http://www.mapfremedicina.es

MAPFRE MEDICINA, 1998; Vol. 9 (Supl. I): 49-51

## Plásticos en Dermatología

Departamento de Dermatología Ocupacional y Medioambiental  
Hospital de la Universidad de Malmö  
Suecia

Bruze M.

### RESUMEN

La industria de los polímeros constituye una de las ramas más importantes de la industria química. La generación de polímeros y plásticos comienza a partir de monómeros de bajo peso molecular. Además durante la producción se forman nuevos compuestos. Aunque los monómeros son consumidos durante la síntesis, pequeñas cantidades permanecen en el producto acabado.

La alergia de contacto es ocasionada por sustancias de bajo peso molecular. Así estas reacciones son más frecuentes en individuos expuestos a productos inacabados. Aunque la exposición es principalmente ocupacional, los usuarios pueden estar expuestos también a plásticos «inacabados». Por otra parte, los productos plásticos, acabados o inacabados, contienen un gran número de sustancias, muchas de ellas no identificadas. Las posibles reacciones por los plásticos responsables de la mayoría de las dermatitis alérgicas de contacto, serán discutidas.

Palabras clave: Plásticos, Dermatología, reacciones cruzadas.

### ABSTRACT

The polymer industry is one of the most important branches of the chemical industry. The chemical basis for a plastic is the polymer. To generate the polymer and the plastic the synthesis starts with the monomers, which are low molecular weight substances. Often additives are used during the generation of a plastic. Most of these additives are also low molecular weight substances. During the production many new compounds are formed and the average molecular weight is constantly increasing. Although the monomers are consumed during the synthesis, small amounts will remain in the finished product.

In contact allergy cross-reactions are elicited by low molecular weight substances. Therefore these reactions are more likely to occur in those individuals exposed to unfinished products. The exposure is mainly occupational but the public is now and then exposed to unfinished plastics. Plastics, unfinished and finished products, contain a great number of substances of which many are unidentified. Possible cross-reactions within the plastics causing most allergic contact dermatitis, will be discussed.

Key words: Plastics, Dermatology, cross-reactivity.

### DEFINICIÓN

Existen numerosos tipos de plásticos y actualmente hay alrededor de 50 plásticos en el mercado. En términos de volumen, los más utilizados son los de polietileno y de cloruro de polivinilo. Los principales usos de los plásticos son el envasado y la industria de la construcción. Se pueden mencionar muchos plásticos, pero resulta mucho más difícil definirlos. La razón es que no existe una definición de aplicación universal. La definición más común es que el plástico es un material que contiene compuestos orgánicos de alto peso molecular, polímeros que se forman en una etapa durante la síntesis. Normalmente, el material también contiene aditivos. Respecto a los aditivos, no

es difícil definirlos. Se puede utilizar un gran número de aditivos y alguno de ellos, por ejemplo los colorantes y plastificantes, se emplean para conferir al material una determinada propiedad, mientras que otros como los agentes endurecedores e iniciadores se añaden para controlar la reacción química. Muchos aditivos se incorporan para prevenir la degradación y, entre éstos, encontramos los retardantes de la ignición, estabilizantes al calor, antioxidantes y absorbentes UV. El problema que plantea la definición se refiere a los propios polímeros. Los polímeros pueden ser de tres tipos: naturales, semisintéticos y sintéticos. Ejemplos de polímeros naturales son las proteínas, la seda, el algodón y el caucho y, por tanto, es obvio por qué no tenemos una definición de aplicación universal. Dentro del grupo de políme-

ros sintéticos es donde concretamente se sitúan los plásticos.

### POLÍMEROS

Los polímeros están formados por monómeros, que se pueden considerar como unidades básicas con capacidad para polimerizarse. Para ser un monómero, el compuesto tiene que tener un bajo peso molecular con al menos dos centros químicamente reactivos, aunque puede tener más. Estos monómeros tienen tendencia a reaccionar entre sí y, de este modo, forman dímeros, que a su vez presentan al menos dos centros químicamente reactivos y que pueden continuar reaccionando con los monómeros o con los otros dímeros ya generados. Existen dos tipos principales de reacciones químicas que tienen lugar en el proceso de polimerización. Uno de los tipos se denomina policondensación y se caracteriza por la escisión de un compuesto de bajo peso molecular en el lugar de reacción, normalmente este compuesto es el agua. El otro tipo principal, poljadiación, tiene lugar donde existe un doble enlace. Si la reacción continúa, se forman moléculas cada vez más grandes y finalmente los polímeros. Básicamente existen dos tipos principales de polímeros, los lineales y los reticulares. El polímero lineal se caracteriza por cadenas largas de monómeros unidos unos a otros, pero en el que las cadenas no están conectadas entre sí. Por el contrario, los polímeros reticulares tienen el mismo tipo de cadenas largas de monómeros unidos unos a otros, pero las cadenas forman enlaces cruzados entre sí. Considerando las posibles características físicas y químicas de estos dos tipos de polímeros, es evidente que los materiales que están basados en estos tipos de polímeros pueden tener propiedades distintas. El material plástico que está formado por polímeros lineales se denomina termoplástico y se caracteriza por la capacidad para ser remodelado después de haber sido calentado y fundido. Este material plástico es flexible, mientras que el material plástico basado en los polímeros reticulares —plástico termoplástico— se caracteriza por una estructura más rígida que no permite la remodelación una vez calentado. En realidad, existen plásticos que tienen polímeros lineales y reticulares, y por tanto, sus propiedades se situarán entre los dos extremos mencionados.

### PREPOLÍMEROS

A menudo, cuando hablamos de plásticos, nos

estamos refiriendo a los prepolímeros. Un prepolímero se puede considerar como un intermedio entre el monómero y el polímero final. En el prepolímero habrá siempre una mezcla de moléculas de distintos pesos moleculares. En cierta manera, un prepolímero se puede considerar como un polímero lineal corto. Este polímero lineal corto puede después polimerizarse y originar un polímero lineal o reticular completo. El resultado final dependerá del propio polímero, pero también del proceso de polimerización y de los aditivos que participan en la reacción.

### RESINAS

A menudo también se habla de resinas cuando se trata de los plásticos. En un principio, la palabra resina designaba materiales naturales, líquidos viscosos, de determinadas propiedades físicas. Ejemplos de dichas resinas son colofonia, goma laca y alquitrán. Actualmente, aún utilizamos la palabra resina para designar los mismos materiales naturales, pero también para designar cualquier prepolímero sintético, independientemente de las propiedades físicas de dicho prepolímero, que puede ser líquido o en polvo.

### DERMATITIS DE CONTACTO

La dermatitis alérgica de contacto producida por los plásticos, y por cualquier otro material, es causada por compuestos de bajo peso molecular. La dermatitis irritante de contacto puede ser causada por sustancias irritantes solas y/o en combinación con factores físicos irritantes. Del mismo modo, las dermatitis fototóxica y fotoalérgica de contacto serán causadas por sustancias de bajo peso molecular y radiación ultravioleta. La generación de los plásticos se inicia con los monómeros y, normalmente, los aditivos. Los monómeros son compuestos de bajo peso molecular, químicamente reactivos, y entre ellos hay sensibilizantes e irritantes potenciales. Durante el proceso de polimerización, desde el producto no terminado hasta el producto final, se produce un descenso gradual de las concentraciones de monómeros, pero es importante recordar que la concentración en el producto terminado nunca será cero. Asimismo, disponemos de aditivos que son sustancias de bajo peso molecular y que son químicamente reactivas y, por tanto, sensibilizantes e irritantes potenciales. Un grupo de aditivos se comporta igual que los monómeros, con un descenso gradual de la concentración durante el pro-

ceso de polimerización, pero de nuevo, la concentración en el producto terminado nunca va a ser cero. En el caso de otro grupo de aditivos, representado por los colorantes y los absorbentes UV, la concentración permanecerá inalterada durante el proceso de polimerización. También es preciso considerar la influencia de la estampación y de la soldadura del material plástico durante su paso de producto intermedio a producto terminado. La estampación no modifica la concentración de sensibilizantes, pero puede generar pequeñas partículas, potencialmente irritantes para la piel. Por otra parte, el proceso de soldadura provocará degradación del material, de tal forma que se generarán sustancias de bajo peso molecular, entre las que puede haber sensibilizantes e irritantes. Teniendo en cuenta estos aspectos de la producción de los plásticos, es obvio que la dermatitis de contacto, alérgica e irritante, se desarrollará principalmente en las personas expuestas a las sustancias de bajo peso molecular, por tanto, dentro de la industria de fabricación de plásticos. El público en general, estará expuesto al producto terminado, que contiene bajas concentraciones de las sustancias de bajo peso molecular, pero ocasionalmente estará expuesto a los prepolímeros que contienen concentraciones mayores de monómeros; ejemplos de tal exposición son los empastes dentales. Teniendo en cuenta los diversos elementos en la generación de los plásticos, también resulta evidente que cualquier plástico puede causar dermatitis de contacto y, indudablemente, se ha descrito dermatitis de contacto, aunque no frecuentemente, como consecuencia de la exposición al polietileno y al cloruro de polivinilo. La dermatitis alérgica de contacto es más frecuente tras la exposición a sistemas de resinas epoxi, resinas de fenol-formaldehído y resinas acrílicas. Respecto al riesgo de sensibilización y exacerbación derivado de los plásticos, hay que considerar el grado de reducción de la concentración en el proceso de polimerización que se inicia con los monómeros, siguiendo con el prepolímero hasta el producto final. Esta reducción puede variar mucho, de 10 a 1.000 veces dependiendo de los monómeros implicados y del proceso de polimerización utilizado. La variación es particularmente grande en los sistemas de resinas epoxi, dependiendo del proceso de polimerización y del endurecedor utilizado. Generalmente, existe un alto riesgo de sensibilización y exacerbación al exponerse a los monómeros y casi el mismo riesgo respecto a la exposición al prepolímero, ya que éste contiene altas concentraciones del monómero, mientras que el riesgo de sensibilización al polímero es

despreciable para la mayor parte de los materiales, aunque un individuo que ya es hipersensible puede adquirir una dermatitis alérgica de contacto potenciada por la exposición.

### HIPERSENSIBILIDADES SIMULTÁNEAS

Muchas veces cuando tenemos pacientes hipersensibles a un plástico, encontramos que este paciente da positivo en la prueba del parche a muchos tipos de sensibilizantes dentro de la familia de los plásticos. Esto es especialmente cierto para los acrilatos. Estas hipersensibilidades simultáneas representan ejemplos de sensibilización cruzada. Sin embargo, para establecer la sensibilización cruzada no es suficiente demostrar hipersensibilidades cruzadas a sustancias químicamente relacionadas, sino que hay que demostrar la presencia de sensibilización única y de hipersensibilidades múltiples, así como demostrar que la sustancia responsable de la reacción cruzada no es un contaminante del sensibilizante principal. Para excluir la contaminación como causa de la supuesta sensibilización cruzada se deberá realizar la prueba del parche con diluciones seriadas de las dos sustancias, dado que las concentraciones más bajas de la prueba que den reacciones positivas fijarán el límite de detección del método químico que ha de utilizarse en el análisis de la contaminación.

En un paciente individual con hipersensibilidad a un plástico sensibilizante, es realmente importante saber que puede haber otra hipersensibilidad debida a la misma sustancia, pero carece de importancia saber si esta otra hipersensibilidad representa un ejemplo de sensibilización cruzada o cualquier otra modalidad de sensibilización. Además, tenemos que darnos cuenta que muchos plásticos sensibilizantes pueden estar presentes en un entorno distinto al propio plástico. Por ejemplo, los aditivos que se utilizan como agentes absorbentes de luz UV y están presentes en los filtros solares y lo mismo ocurre con compuestos que también se utilizan en las gomas, o como el peróxido de benzoilo que es una sustancia que se utiliza en el proceso de polimerización y también se encuentra en productos farmacéuticos. Los fenoles de bajo peso molecular son sensibilizantes en las resinas de fenol-formaldehído y este tipo de fenoles están presentes en las plantas. Quizás el más bello ejemplo de sensibilizantes plásticos que se encuentra en entornos no plásticos sea el estireno que, en una forma ligeramente distinta, aparece en los camemoros.

## Sistemas de resinas epoxi

Departamento de Dermatología Ocupacional y Medioambiental  
Hospital de la Universidad de Malmö  
Suecia

Björkner B.

## RESUMEN

La mayoría de las resinas epoxi en el mercado son diglicidiléteres del tipo bisfenol A (DGEBA resina epoxi). Ellos son formados por la combinación de epíclorhidrina y bisfenol A. Variando la proporción de epíclorhidrina y bisfenol A se forman diferentes cantidades de resinas de peso molecular bajo y elevado. La resina epoxi de bajo peso molecular tiene un promedio por debajo de 1000, con una gran cantidad de oligómeros de PM 340, que es el principal sensibilizante de las resinas epoxi. Además de la resina epoxi se agregan agentes endurecedores o curativos y diluyentes reactivos para formar el producto final. La resina epoxi es usada en la fundición de modelos, como colas para metales, gomas, plásticos y cerámicas, aislante eléctrico, recubrimiento de suelos, reparación de grietas en hormigón y para laminados y adhesivos. La mayoría de las resinas epoxy son usadas para pinturas y revestimientos.

Aunque se crea que la resina epoxy esté curada, más del 25% de ella puede quedar sin endurecer y de ese modo provocar dermatitis de contacto en los individuos previamente sensibilizados. Además de los oligómeros de la resina epoxy PM 340, los endurecedores y diluyentes reactivos son sensibilizantes.

El patch test con resina epoxy al 1% en vaselina, que contiene resina epoxy de bajo peso molecular, es recomendado.

Palabras clave: Sistema de resina epoxy, endurecedores, reactivos diluyentes epoxy, dermatitis de contacto, patch test.

## SISTEMAS DE RESINAS EPOXI

Las resinas epoxi (o etoxilina) contienen al menos dos grupos epoxi, también denominados oxirano o grupos epóxido, en sus moléculas. El grupo epoxi se forma cuando dos carbonos y un átomo de oxígeno se unen químicamente. El término resina epoxi se emplea comúnmente para referirse tanto a las resinas termoplásticas (no curadas) como termofraguadas (curadas) (1). Las resinas epoxi más importantes, desde un punto de vista comercial, se producen por policondensación de compuestos que poseen al menos dos átomos reactivos de hidrógeno (compuestos polihidroxi-

## ABSTRACT

Most epoxy resins on the market are diglycidylethers of the bisphenol A-type (DGEBA epoxy resin). They are found by combining epichlorohydrin and bisphenol A. By varying the proportion of epichlorohydrin and bisphenol A, different amounts of low and high molecular weight resins can be formed. Low molecular weight epoxy resin has an average molecular weight below 1.000, with a high amount of the MW 340 oligomer, which is the main sensitizer in epoxy resins. Apart from the epoxy resin, hardeners or curing agents and epoxy reactive diluents are added to form the final product. Epoxy resin is used for casting of models, as glue for metal, rubber, plastics and ceramics, as electric isolation, in floor coverings, for mending of cracks in concrete and for laminates and composites. Most of the epoxy resins are used for paints and coatings. Even if the epoxy resin is believed to be cured, up to 25% of it can remain unhardened, and thus elicit contact dermatitis in previously sensitized individuals. Apart from epoxy resin MW 340 oligomer, hardeners and reactive diluents are sensitizers.

Patch testing with epoxy resin 1% in petrolatum which contain a low molecular weight epoxy resin, are recommended.

Key words: Epoxy resin systems, hardeners, epoxy reactive diluents, contact dermatitis, patch testing.

lados) con epíclorhidrina (1). Alrededor del 75 al 90% de las resinas epoxi son diglicidil éteres del bisfenol A (DGEBA), formados por combinación de epíclorhidrina y bisfenol A (2,2-bis(4-hidroxifenil)propano) (1, 2). Las resinas epoxi del tipo DGEBA fueron las primeras que se sintetizaron a finales de los años 30. Cuando la proporción de epíclorhidrina y bisfenol A varía durante el proceso de fabricación, se forman diferentes cantidades de resinas de peso molecular bajo y elevado. La estructura química de la resina epoxi final se muestra en la Figura 1.

La parte repetida de la molécula de la resina tiene un PM de 284. Cuando  $n = 0$  se obtiene un

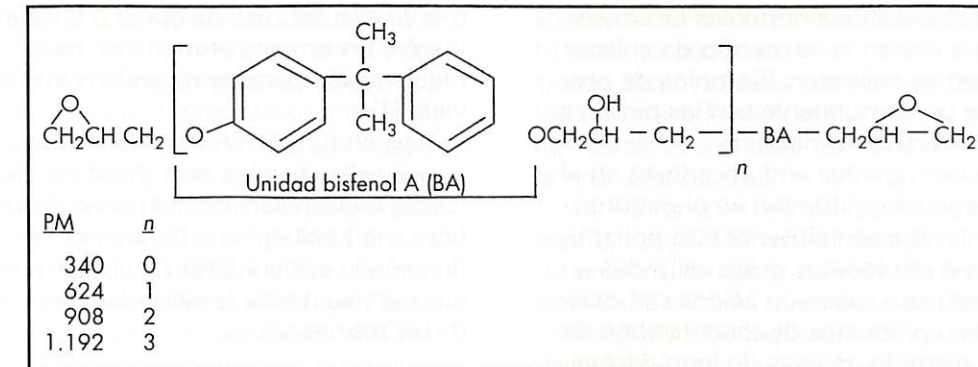


Figura 1. Resina epoxi diglicidiléter de bisfenol A (DGEBA).

monómero de DGEBA con un PM de 340. La resina epoxi de bajo peso molecular es semisólida o líquida y tiene un peso molecular medio inferior a 900 y una cantidad elevada del oligómero de PM 340. Las resinas con un PM medio superior a 900 son sólidas pero pueden contener más de un 15% de DGEBA de PM 340. Por tanto, las resinas epoxi comerciales son mezclas de oligómeros de distintos pesos moleculares, 340 ( $n = 0$ ), 624 ( $n = 1$ ), 908 ( $n = 2$ ), 1.192 ( $n = 3$ ), etc. También se pueden añadir otros componentes como colorantes, materiales de relleno, alquitrán, absorbentes de luz UV, ignífugos, disolventes, agentes de refuerzo y plastificantes a las materias primas. Las resinas epoxi también se pueden mezclar con las resinas de formaldehído basadas en fenol, urea y melamina.

De la producción total mundial de las resinas epoxi, más de 500.000 toneladas al año, alrededor de un 45%, se emplean en revestimientos y el resto (55%) en aplicaciones estructurales. En la fundición de modelos, se utilizan las resinas epoxi como cola para metales, gomas, plásticos y cerámicas, aislamiento eléctrico, recubrimiento de suelos, protección frente a la corrosión de metales, reparación de grietas en hormigón, para laminados y adhesivos. La mayoría de las resinas epoxi se utilizan en pinturas y revestimientos. Las resinas epoxi sólidas de alto peso molecular en diversos disolventes y las resinas epoxi líquidas de bajo peso molecular sin disolventes se emplean en pinturas; las resinas sólidas en pinturas en polvo se utilizan para revestimiento electrostático duro de metales.

Cuando se necesitan materiales con una gran fuerza, cada vez más se emplean las fibras de carbono, de vidrio, de nylon, etc., impregnadas con los sistemas de resinas epoxi como material estructural. Sin embargo, se tropieza con dificultades respecto a la adherencia de las fibras de carbono con las resinas epoxi de tipo bisfenol A. Se

han desarrollado resinas epoxi del tipo no DGEBA para los epoxi estructurales: tetraglicidil-4,4'-metilendianilina (TGMDA), triglicidil derivado del p-aminofenol (TGPAP) y o-diglicidil ftalato. Las fibras de vidrio preimpregnadas (*prepreg*), se utilizan como materiales en los plásticos y en la industria de aviones y en las tarjetas de circuitos electrónicos (3-5). El diglicidiléter de tetrabromobisfenol A (4Br-DGEBA) se utiliza con frecuencia como ignífugo en estos sistemas.

En lugar de usar el bisfenol A en el sistema de resina epoxi, se pueden utilizar otros compuestos polihidroxiados, como el resorcinol, glicerol, etilén-glicol, pentaeritritol y bisfenol F. El diglicidiléter de bisfenol F (DGEBF) es el más simple de los novolaks fenol epoxídicos.

Las resinas epoxi alifáticas que no se basan en DGEBA son un constituyente de las pinturas. Los epoxi acrilatos, que se obtienen normalmente haciendo reaccionar a la resina epoxi con ácido acrílico, se utilizan como prepolímeros de las tintas de impresión y los revestimientos curables a la luz UV. Se dispone de epoxi acrilatos aromáticos y alifáticos, así como de aceites epoxidizados acrílicos.

## Endurecedores

Las resinas epoxi termoplásticas se pueden entrecruzar utilizando una amplia variedad de agentes «curadores» (endurecedores) para formar plásticos termofraguados con estructuras tridimensionales insolubles. Cuando las resinas epoxi se utilizan en productos de dos componentes, los endurecedores se añaden a las resinas inmediatamente antes de la aplicación, y el entrelazado posterior se da tanto a temperatura ambiente como a temperaturas elevadas. Los productos de un componente contienen agentes endurecedores latentes que son

inactivos a las temperaturas normales de conservación, pero que inician la formación de enlaces cruzados cuando se calientan. Ejemplos de productos epoxi de un componente son las pinturas en polvo y los adhesivos especiales.

Existen muchos agentes endurecedores en el mercado. Los agentes utilizados en el endurecimiento en frío fundamentalmente son poliaminas, poliamidas o isocianatos, y los utilizados en el endurecimiento con calor son ácidos carboxílicos y anhídridos o productos de condensación de aldehídos, por ejemplo, resinas de fenol-formaldehído, de melamina-formaldehído y de urea-formaldehído. En la Tabla I, se enumeran los endurecedores más utilizados para el sistema de resina DGEBA.

Las aminas alifáticas y cicloalifáticas son líquidos de baja viscosidad que reaccionan rápida-

mente con las resinas epoxi a temperatura ambiente; las aminas aromáticas, menos reactivas, requieren temperatura de endurecimiento más elevada (1).

Los endurecedores comunes para las resinas epoxi estructurales son diaminodifenilsulfona (DDS), metilendianilina, complejo de trifluoruro de boro monoetilamina y diciandiamida (4). Se pueden añadir aceleradores de tipo de aminas terciarias para aumentar la velocidad de polimerización de las resinas epoxi.

**Diluyentes reactivos epoxi**

Los diluyentes reactivos se utilizan para modificar las resinas epoxi, principalmente reduciendo su viscosidad. Los diluyentes reactivos que con-

tienen uno o más grupos epoxi reaccionan con el endurecedor a aproximadamente la misma velocidad que la resina. La mayor parte de diluyentes reactivos que existen en el mercado se utilizan en el proceso de endurecimiento en frío. Se encuentran mezclados con las resinas epoxi comerciales a una concentración de 10-30% (6, 7). En general, los diluyentes reactivos epoxi son glicidil éteres, a veces glicidil ésteres de estructura alifática o aromática. Los diluyentes aromáticos incluyen compuestos como *n*-butil-glicidil-éter (BGE), alil-glicidil-éter u otros alquil-glicidil-éteres con cadenas carbonadas más largas (C8-C14), como por ejemplo, epóxido 7 y epóxido 8 (2). Entre los diluyentes reactivos aromáticos están el fenil glicidil éter (PGE) y el cresil glicidil éter (CGE).

**Riesgos cutáneos de los sistemas de resina epoxi**

Los compuestos de las resinas epoxi han resultado ser una de las causas más frecuentes de dermatitis alérgica de contacto en algunos países (7, 8). En la mayoría de los casos, la dermatitis alérgica ocupacional se induce por las resinas epoxi de tipo DGEBA. Al principio, se consideró que los endurecedores alcalinos eran los responsables de la mayor parte de los casos de dermatitis y de sensibilización, observados durante el manejo de componentes del sistema de resinas epoxi en los años cincuenta, pero posteriormente se identificó a la resina como la causa principal (9, 10), Gaul (11, 12) sospechó que el bisfenol A era el sensibilizante de la estructura de la resina, mientras que Calnan (13) creía que el grupo epoxi de la epoclorhidrina era el responsable más probable de la alergia de contacto. Thorgeirsson y Fregert (14) finalmente confirmaron que el principal agente sensibilizante era el oligómero de la resina epoxi basado en DGEBA con un PM de 340. En el ensayo de maximización del cobaya, el oligómero con un PM de 624 también mostró capacidad sensibilizante, pero más débil que el oligómero de PM 340. La capacidad sensibilizante de las resinas epoxi disminuye a medida que aumenta el peso molecular medio (14-16). En muchos casos se desarrolla dermatitis alérgica tras el contacto accidental con las resinas epoxi y son frecuentes agentes causantes de las dermatitis de tipo epoxi las pinturas y las materias primas de las pinturas (8). Sin embargo, no es raro encontrar en la prueba del parche una reacción positiva a la resina epoxi en donde la causa de sensibilización es desconocida. La dermatitis causada por el sistema de resinas epoxi se localiza preferentemente en las manos y antebrazos, pe-

ro a veces también se ve afectada la cara. Si la cara y los párpados están implicados, la dermatitis puede estar causada por sensibilización aérea a los endurecedores y diluyentes reactivos. Estos compuestos son muy volátiles comparados con la resina epoxi (17).

La resina epoxi de alto peso molecular que se encuentra en disolventes para pinturas o el polvo de resina epoxi para los revestimientos electros-táticos de metales raramente causan sensibilización debido a su bajo contenido en el oligómero de PM 340.

Incluso si la resina epoxi se considera curada, puede quedar hasta un 25% sin endurecer, especialmente cuando se cura a temperatura ambiente (3). Si las resinas epoxi DGEBA se endurecen a temperatura ambiente mediante agentes que llevan poliamina, las cantidades de DGEBA o de poliamina sin reaccionar disminuyen rápidamente en uno o dos días, pero después el descenso es lento. No obstante, al estudiar seis productos diferentes de resinas epoxi curadas con DETA, tras unas semanas de cura se detectó entre un 0,02 y un 12% de DGEBA libre y entre un 0,01 y un 1% de dietilen triamina (DETA) libre (7). Por tanto, los individuos previamente sensibilizados pueden experimentar dermatitis de contacto. Se han encontrado trazas de resina epoxi no endurecida en tapas a rosca, carcassas de películas, muebles, piezas metálicas, letreros, etiquetas textiles, sacos, plásticos de cloruro de polivinilo, cánulas nasales, aparatos de hemodiálisis, marcapasos, fibra de vidrio, tiradores de puerta de latón y asas de utensilios, entre otros productos (18).

Fregert y Trulsson han descrito los métodos utilizados para detectar la presencia de resinas epoxi de tipo bisfenol A (18, 19).

Las resinas epoxi que no están formadas por DGEBA, los endurecedores de poliamina y los diluyentes reactivos también son causas potenciales de dermatitis alérgica de contacto. Por consiguiente, las resinas basadas en el bisfenol F también son sensibilizantes. Probablemente producen reacciones cruzadas con las resinas basadas en bisfenol A.

Las resinas epoxi estructurales basadas en *o*-diglicidil ftalato, tetraglicidil-4,4'-metilen dianilina (TGMDA) y diglicidil éter de tetrabromobisfenol A (4Br-DGEBA) se consideran fuertes sensibilizantes en humanos (5, 16). La alergia de contacto a las resinas epoxi estructurales no se pone de manifiesto si la prueba alérgica se realiza con la resina epoxi DGEBA. DGEBA, TGMDA y *o*-diglicidil ftalato no experimentan reacciones cruzadas (5, 20).

Los endurecedores han resultado ser responsables de menos del 10% de las dermatitis alérgi-

**TABLA I. Endurecedores más utilizados en los sistemas de resina de tipo diglicidil éteres de bisfenol A**

<b>Poliaminas alifáticas</b> Etilendiamina (EDA) Dietilentriamina (DETA) Trietilentetramina (TETA) Dipropilentiamina (DPTA) Tetraetilenpentamina (TEPA) Dietilaminopropilamina (DEAPA) Trimetilhexametildiamina (TMDA)	<b>Poliaminas cicloalifáticas</b> Isoforon diamina (IFD) N-aminoetilpiperazina 3,3'-dimetil-4,4'-diaminodiclohexilmetano Ciclohexan-1,2-diamina Mentanodiamina = (4-(2-aminopropan-2-il)-1-metilciclohexan-1-amina)
<b>Aminas aromáticas</b> N,N-dimetilbencilamina p,p'-diaminodifenilmetano (DDM) = bis(4-aminofenil)metano (MDA) m-fenilendiamina (MFDA) p,p'-diaminodifenilsulfona (DDS) = bis(4-aminofenilsulfona) 2,4,6-tris(N,N-dimetilaminometil)fenol	<b>Poliainoamidas</b> Basado en poliaminas, como TEPA, TETA
<b>Aductos</b> Basados en la reacción entre aminas alifáticas y aromáticas y resina epoxi, diluyentes reactivos epoxi, óxido de etileno, etc.	<b>Amidopoliaminas</b> Basado en aminas, como DETA y ácidos difuncionales
<b>Anhídridos ácidos</b> Anhídrido ftálico Anhídrido maleico (AM) Anhídrido metilbicilo(2,2,1)hepten-2,3-dicarboxílico Anhídrido 1,2-ciclohexandicarboxílico	<b>Diciandiamida (DICY)</b>  <b>Isocianatos</b> Di- y poliisocianatos
<b>Polimercaptanos</b>	<b>Polifenoles</b>  <b>Otros endurecedores</b> Novolacs fenólicos Novolacs de cresol Tioles

cas de contacto producidas por los compuestos epoxi (21). Entre los endurecedores, los sensibilizantes más potentes son las poliaminas alifáticas (Tabla I) (3, 21, 22). Las poliaminas cicloalifáticas (isoforondiamina y N-aminoetilpiperazina) también son sensibilizantes fuertes (21, 23-27). Los endurecedores del tipo poliaminoamida no son sensibilizantes. Sin embargo, las poliaminoamidas pueden contener aminas alifáticas. Los aductos no son sensibilizantes siempre que no contengan amina libre. Las poliaminas alifáticas también son irritantes cutáneos fuertes (26, 28).

Existe bastante controversia en relación a las notificaciones de alergia de contacto al bisfenol A. En unos cuantos estudios se encontró una alta incidencia de alergia al bisfenol A entre las personas sensibles a la resina epoxi (12, 29), pero estos resultados no se han confirmado por otros investigadores (30-32).

Se ha descrito un riesgo mucho mayor de sensibilización a la epíclorohidrina entre los trabajadores de las plantas de fabricación de la resina epoxi (31-33).

Se ha descrito urticaria de contacto causada por los endurecedores de la resina epoxi, anhídrido metilhexahidroftálico y anhídrido metiltetrahidroftálico, así como por los endurecedores de poliaminas alifáticas (8, 34, 35).

Se ha descrito fotosensibilidad en relación con el calentamiento de la resina epoxi DGEBA (36) y el uso de pinturas epoxi en polvo (37). Allen y Kaidbey (36) consideraron que la fotosensibilidad probablemente era debida al bisfenol A contenido en la resina. Observaron la persistente reactividad frente a la luz entre sus pacientes. Una reactividad persistente a la luz similar se encontró en ratones fotosensibilizados por bisfenol A (38).

#### Prueba del parche con los sistemas de resina epoxi

Aproximadamente el 90% de la alergia de contacto causada por los sistemas de resina epoxi es debido a la resina epoxi de tipo bisfenol A (DGEBA). Una prueba del parche con la resina epoxi de bajo peso molecular que contiene una alta cantidad del oligómero de PM 340 es adecuada en la mayoría de los casos. Se recomienda hacer la prueba del parche con resina epoxi al 1% en vaselina y este alérgeno se incluye en la mayoría de las series estándar. Los pacientes deben ser analizados con sus propias resinas a la concentración correspondiente. Existen demasiados endurecedores y diluyentes reactivos en el mercado para usarlos en las pruebas de rutina. Sin embargo, si

se sospecha de sensibilidad a los endurecedores o a los diluyentes reactivos, es preciso obtener información y tomar muestras del fabricante en cuestión y analizarlas por separado. Las concentraciones de endurecedores y diluyentes reactivos que se recomiendan para la prueba son de 0,1-1% en vaselina, acetona o etanol.

#### Medidas preventivas para la manipulación de los sistemas de resinas epoxi

Los trabajadores que manipulan compuestos epoxi deben estar informados del riesgo de sensibilización cutánea. El uso simultáneo de sustancias químicas irritantes, como disolventes orgánicos y endurecedores de tipo amino, incrementa el riesgo de sensibilización. Los endurecedores amino altamente alcalinos se pueden sustituir por poliaminoamidas o aductos de epoxi aminas, que reducen la irritabilidad del sistema de resinas epoxi. El personal directivo así como los trabajadores que estén en contacto con el sistema de resinas epoxi deben ser advertidos de abstenerse del contacto en la piel. El uso de medidas protectoras personales, especialmente la protección cuidadosa y la limpieza regular de las manos y el mantenimiento de todo el equipo sin contaminar debe ser imperativo. Las resinas epoxi son capaces de penetrar los guantes de plástico y de goma. Sólo los guantes pesados de vinilo proporcionan suficiente protección (39) y son obligatorios. No obstante, los guantes con múltiples capas de tipo folio (guantes 4H) han mostrado conferir incluso una mejor protección frente a las resinas epoxi y compuestos auxiliares que se utilizan con ellas (40). Asimismo, las cremas barrera pueden proteger frente a las resinas epoxi desde minutos a horas (41-43). Con el fin de reducir las propiedades alérgicas de los compuestos epoxi, también se recomienda usar el oligómero de PM 340 a la concentración más baja posible y utilizar diluyentes reactivos de peso molecular elevado. Sin embargo, las resinas epoxi de alto peso molecular también son sensibilizantes potenciales, por lo que se deben etiquetar especificando la cantidad de oligómero de PM 340. En algunos países, los trabajadores han sido aleccionados antes de empezar a trabajar con los sistemas de resinas epoxi.

#### BIBLIOGRAFÍA

- MUSKOPF J W, MCCOLLISTER, S B. Epoxy resins. En: W Gerhartz W, Y S Yamamoto, L Kaudy, J F Rounsavill, G Schulx (eds).

- Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft, 1987; 5th completely revised edition, vol A9, 547.
- BJÖRKNER B. Plastic materials. En: R J G Rycroft, T Menné, P J Frosch (eds). *Textbook of contact Dermatitis*. Berlín, Heidelberg, Nueva York: Springer Ver-lag, 1995; 539.
- FREGERT S. *Manual of contact dermatitis*. Copenhagen: Munksgaard, 1981; 2ª ed.
- FREGERT S. Contact dermatitis from epoxy resin systems. En: H I Maibach (ed). *Occupational and industrial dermatology*. Chicago-Londres: Year Book Medical Publishers INC, 1987; 341.
- BURROWS D, FREGERT S, CAMPBELL H, TRULSSON L. Contact dermatitis from the epoxy resins tetraglycidyl-4,4'-methylene dianiline and o-diglycidyl phthalate in composite material. *Contact Dermatitis*. 1984; 11: 80.
- THORGEIRSSON A, FREGERT S, MAGNUSSON B. Allergenicity of epoxy-reactive diluents in the guinea pig. *Derm Beruf Umwelt*. 1975; 23: 178.
- JOLANKI R. Occupational skin diseases from epoxy compounds. Epoxy resin compounds, epoxy acrylates and 2,3-epoxypropyl trimethyl ammonium chloride [Doctoral dissertation]. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1991; suppl 159.
- JOLANKI R, ESTLANDER T, KANERVA L. Occupational contact dermatitis and contact urticaria caused by epoxy resins. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1987; suppl 134: 90.
- BIRMINGHAM D J. Clinical observations on the cutaneous effects associated with curing epoxy resins. *Arch Ind Health*. 1959; 19: 365.
- BOURNE L B, MILNER F J M, ALBERMAN K B. Health problems of epoxy resins and amine-curing agents. *Br J Ind Med*. 1959; 16: 81.
- GAUL L E. Sensitizing structure in epoxy resin. *J Invest Dermatol*. 1957; 29: 311.
- GAUL L E. Sensitivity to bisphenol A. *Arch Dermatol*. 1960; 82: 1003.
- CALNAN C D. Epoxy resin dermatitis. *J Soc Occup Med*. 1975; 25: 123.
- THORGEIRSSON A, FREGERT S. Allergenicity of epoxy resins in the guinea pig. *Acta Derm Venereol*. 1978; 58: 332.
- FREGERT S, THORGEIRSSON A. Patch testing with low molecular oligomers of epoxy resins in humans. *Contact Dermatitis*. 1977; 3: 301.
- JOLANKI R, SYSILAMPI M-L, KANERVA L, ESTLANDER T. Contact allergy to cycloaliphatic epoxy resins. En: P J Frosch, A Dooms-Goossens, J-M Lachapelle, R J G Rycroft, R J Scheper (eds). *Current Topics in Contact Dermatitis*. Berlín, Heidelberg, Nueva York: Springer Verlag, 1989; 360.
- DAHLQUIST I, FREGERT S. Allergic contact dermatitis from volatile epoxy hardeners and reactive diluents. 1979; 5: 406.
- FREGERT S. Physicochemical methods for detection of contact allergens. En: J S Taylor (ed). *Occupational Dermatoses, Dermatological Clinics*. Filadelfia: W B Saunders Co, 1988; vol 6, 97.
- FREGERT S, TRULSSON L. Simple methods for demonstration of epoxy resin of bisphenol A type. *Contact Dermatitis*. 1978; 4: 69.
- LEMO G, BALATO N, CUSANO F, BALDO A, AYALA F. Contact dermatitis to epoxy resins in composite material. En: P J Frosch, A Dooms-Goossens, J-M Lachapelle, R J G Rycroft, R J Scheper (eds). *Current Topics in Contact Dermatitis*. Berlín, Heidelberg, Nueva York: Springer Verlag, 1989; 377.
- THORGEIRSSON A. Sensitizing capacity of epoxy resin hardeners in the guinea pig. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1978; 58: 332.
- MATHIAS C G T. Allergic contact dermatitis from a nonbisphenol A epoxy in a graphite fibre reinforced epoxy laminate. *J Occup Med*. 1987; 29: 754.
- LACHAPELLE J-M, TENNSTEDT D, DUMONT-FRUYTIER M.

- Occupational allergic contact dermatitis to isophorone diamine (IPD) used as an epoxy resin hardener. *Contact Dermatitis*. 1978; 4: 109.
- DAHLQUIST I, FREGERT S. Contact allergy to the epoxy hardener isophorone diamine (IPD). *Contact Dermatitis*. 1979; 5: 120.
- JOLANKI R, ESTLANDER T, KANERVA L. Contact allergy to an epoxy reactive diluent: 1,4-butanediol diglycidyl ether. *Contact Dermatitis*. 1987; 16: 87.
- JOLANKI R, KANERVA L, ESTLANDER T, et al. Occupational dermatoses from epoxy resin compounds. *Contact Dermatitis*. 1990; 23: 172.
- KANERVA L, ESTLANDER T, JOLANKI R. Occupational allergic contact dermatitis caused by 2,4,6-tris-(dimethylaminomethyl)phenol, and review of sensitizing epoxy resin hardeners. *Int J Dermatol*. 1996; 35: 852.
- KANERVA L, BJÖRKNER B, ESTLANDER T, et al. Plastic materials: Occupational exposure, Skin irritancy and its prevention. En: P G M van der Valk, H I Maibach (eds). *The Irritant Contact Dermatitis Syndrome*. Boca Raton, Nueva York, Londres, Tokyo: CRC Press, 1996; 127.
- KRAJEWSKA D, RUDZKI E. Sensitivity to epoxy resins and triethylenetetramine. *Contact Dermatitis*. 1976; 2: 135.
- FREGERT S, RORSMAN H. Hypersensitivity to epoxy resins with reference to the role played by bisphenol A. *J Invest Dermatol*. 1962; 39: 471.
- PRENS E P, DE JONG G, VAN JOOST T. Sensitization to epichlorohydrin and epoxy system components. *Contact Dermatitis*. 1986; 15: 85.
- VAN JOOST T, ROESYANTO I D, SATYAWAN I. Occupational sensitization to epichlorohydrin (ECH) and bisphenol A during the manufacture of epoxy resin. *Contact Dermatitis*. 1990; 22: 125.
- VAN JOOST T. Occupational sensitization to epichlorohydrin and epoxy resin. *Contact Dermatitis*. 1988; 19: 278.
- TARVAINEN K, JOLANKI R, ESTLANDER T, et al. Contact urticaria due to airborne methylhexahydrophthalic anhydride and methyltetrahydrophthalic anhydride. *Contact Dermatitis*. 1995; 32: 204.
- KANERVA L, JOLANKI R, TUPASELA O, et al. Immediate and delayed allergy from epoxy resins based on diglycidyl ether of bisphenol A. *Scand J Work Environ Health*. 1991; 17: 208.
- ALLEN H, KAIDBEY K. Persistent photosensitivity following occupational exposure to epoxy resin. *Arch Dermatol*. 1979; 115: 1307.
- GÖRANSSON K, ANDERSSON R, ANDERSSON G, et al. An outbreak of occupational photodermatitis of the face in a factory in northern Sweden. En: B Berg-lund, T Lindvall, J Sundell (eds). *Indoor air*. Estocolmo: Swedish Council for Building Research, 1984; vol 3, 367.
- MAGUIRE H C. Experimental photoallergic contact dermatitis to bisphenol A. *Acta Derm Venereol*. 1988; 68: 408.
- PEGUM J S. Penetration of protective gloves by epoxy resin. *Contact Dermatitis*. 1979; 5: 281.
- ROED-PETERSEN J. A new glove material protective against epoxy and acrylate monomer. En: P J Frosch, A Dooms-Goossens, J-M Lachapelle, R J G Rycroft, R J Scheper (eds). *Current topics in contact dermatitis*. Berlín, Heidelberg, Nueva York, Londres, París, Tokyo, Hong Kong: Springer-Verlag, 1989; 603.
- BLANKEN R, NATER J P, VEENHOFF E. Protection against epoxy resins with glove materials. *Contact Dermatitis*. 1987; 16: 46.
- BLANKEN R, NATER J P, VEENHOFF E. Protective effect of barrier creams and spray coatings against epoxy resins. *Contact Dermatitis*. 1987; 16: 79.
- ESTLANDER T, JOLANKI R. How to protect the hands. En: J S Taylor (ed). *Occupational Dermatoses. (Dermatological clinics)*. Filadelfia, Londres, Toronto, Montreal, Sidney, Tokyo: W B Saunders Co, 1988; vol 6, 105.

## Resinas acrílicas

Departamento de Dermatología Ocupacional y Medioambiental  
Hospital de la Universidad de Malmö  
Suecia

Björkner B.

## RESUMEN

Las resinas acrílicas están formadas por derivados del ácido acrílico. Los monómeros en las resinas acrílicas son ácidos acrílicos y metacrílicos y sus ésteres, ácidos cianoacrílicos y sus ésteres, acrilamidas y acrilonitrilos. Por lo tanto existen un gran número de distintos monómeros acrílicos.

El polimetacrilato es el plástico más importante en el grupo de los acrílicos y es usado en productos como ventanas, utensilios para la casa, bolsos, lámparas y limpiaparabrisas. También es usado en la manufactura de dentaduras, audífonos y cemento óseo para cirugía ortopédica. Los compuestos acrílicos UV curables usualmente consisten en polímeros, esto es la resina acrílica termoplástica convencional, un sistema diluyente compuesto de ésteres acrílicos multifuncionales y simultáneamente ésteres acrílicos monofuncionales. Muchos de los acrílicos usados en el mercado son irritantes para la piel. En general los diacrilatos son fuertes irritantes, los monoacrilatos son irritantes débiles a moderados y los mono(met) y di(met)acrilatos son irritantes débiles o no son irritantes. Los acrilatos multifuncionales además de los prepolímeros acrílicos parecen ser más irritantes para la piel que los correspondientes metacrilatos. Los monoacrilatos parecen ser fuertes sensibilizantes y el mono (met) acrilato presenta un débil a moderado potencial sensibilizante, con algunas excepciones. Entre los acrilatos multifuncionales, los compuestos di y triacrílicos son potentes sensibilizantes. Los compuestos acrílicos multifuncionales metacrilatados son sensibilizantes débiles en los cobayos. El potencial sensibilizante de los polímeros acrílicos es más difícil de predecir.

**Palabras clave:** Resinas acrílicas, polímeros, acrilatos multifuncionales, acrilatos, patch test.

## RESINAS ACRÍLICAS

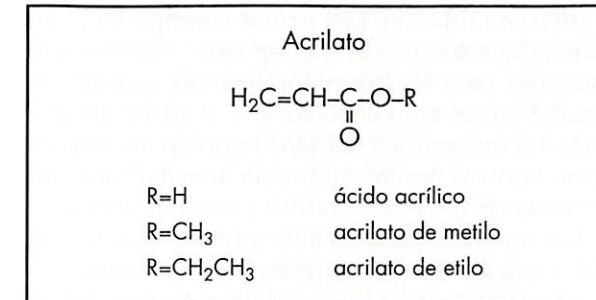
Las resinas acrílicas son resinas de tipo termoplástico, formadas por derivados del ácido acrílico ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOH}$ ). El grupo acrílico es una gru-

## ABSTRACT

The acrylic resins are formed by derivatives of acrylic acid and the acrylic group is a vinyl group. The monomers in acrylic resins are acrylic acids or methacrylic acids and their esters, cyanoacrylic acid and its esters, acrylamides and acrylonitrile. A great number of different acrylic monomers thus exist. Polymethylmethacrylate is the most important plastic in the group of acrylics and is used in products as windows, house ware, bags, lamp housing and wind screens. UV-curable acrylic compounds usually consists of prepolymers, that is acrylated conventional thermoplastic resins, a diluent system composed of multifunctional acrylate esters and at times monofunctional acrylic esters. Many of the acrylics used on the market are skin irritants. In general diacrylates are strong irritants, monoacrylates are weak to moderate irritants, and mono(meth)- and di(meth)acrylates are non or weak irritants. The multifunctional acrylates as well as the acrylated prepolymers are more skin irritating than corresponding methacrylates. Monoacrylates seems to be strong sensitizers in general and mono(meth)acrylates to be weak to moderate sensitizers with some exceptions. Among the multifunctional acrylates the di- and triacrylic compounds are potent sensitizers. The methacrylated multifunctional acrylic compounds are weak sensitizers in the guinea pigs. The sensitizing potential of the acrylic prepolymers are more difficult to predict. There are many and different from each other.

**Key words:** Resins, acrylic, acrylates, polymers, multifunctional, patch-test.

po vinilo ( $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ) (Figura 1). Los monómeros de las resinas acrílicas son los ácidos acrílicos y metacrílicos y sus ésteres, el ácido cianoacrílico y sus ésteres, las acrilamidas y el acrilonitrilo. Por tanto, existen numerosos monómeros acrílicos di-



**Figura 1.** Derivados del ácido acrílico, en los que la estructura de la cadena lateral (R) define los distintos monómeros acrílicos.

ferentes, y como consecuencia, se produce una multitud de polímeros y resinas distintas.

La polimerización de los monómeros acrílicos es una reacción de tipo adición y tiene lugar tanto a temperatura ambiente como en caliente. Habitualmente, el proceso se acelera mediante la adición de iniciadores, aceleradores y catalizadores. La polimerización o endurecimiento también se puede conseguir con luz ultravioleta (UV), luz visible o haz electrónico, con los cuales no son necesarios los iniciadores (1).

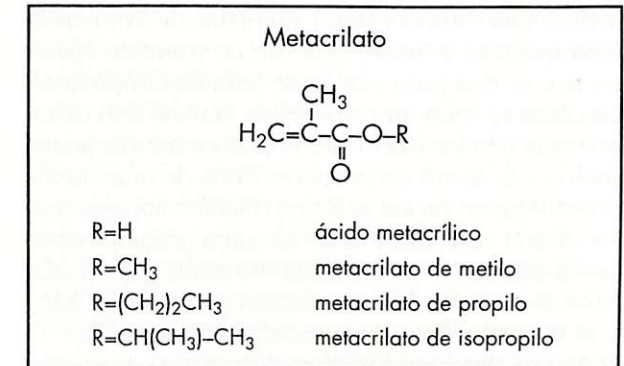
## MONOACRILATOS Y MONOMETACRILATOS

Los mono(met)acrilatos (monoacrilatos y monometacrilatos) se utilizan en la producción de una gran variedad de polímeros (Figura 2).

El metacrilato de polimetilo es el plástico más importante del grupo de los acrílicos con la siguiente unidad de repetición:  $\{\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}-\text{OCH}_3\}_n$ .

El plástico presenta una transparencia excelente, por lo que se utiliza en productos como ventanas de tejados, utensilios domésticos, vidrios de reloj, bolsas, tulipas de lámparas y parabrisas. En la fabricación de dentaduras, audífonos, protectores de ruido y «cemento óseo» en cirugía ortopédica se utiliza un sistema de dos componentes. El primer componente es un prepolímero en polvo de metacrilato de polimetilo, con peróxido de benzoilo como iniciador. El segundo componente es un líquido monomérico de metacrilato de metilo que contiene un acelerador, como la *N,N*-dimetil-p-toluidina.

En la industria se utilizan mayoritariamente otros polímeros de tipo mono(met)acrilato. Ejemplos de aplicaciones prácticas son el acabado de pieles, adhesivos, pinturas, tintas de imprimir y revestimientos. El acrilato de butilo en ocasiones se



**Figura 2.** Derivados del ácido metacrílico, en los que la estructura de la cadena lateral (R) define los distintos monómeros metacrílicos.

emplea en monturas de gafas. El acrilato de 2-etilhexilo a menudo se utiliza en la fabricación de adhesivos sensibles a la presión, aunque en este campo también se emplea una amplia gama de otros acrilatos.

Los monómeros acrílicos preferidos en la preparación de tintas y revestimientos endurecidos con luz ultravioleta (UV) o en el procedimiento de obtención de clisés de fotopolímeros son el acrilato de 2-hidroxietilo (2-HEA), acrilato de 2-hidroxipropilo (2-HPA), metacrilato de 2-hidroxipropilo (2-HPMA), metacrilato de 2-hidroxietilo (2-HEMA) y acrilato de 2-etilhexilo (2-EHA). El 2-HPMA también se utiliza en las composiciones sensibles a la luz para adhesivos taponadores de grietas o preparaciones ligantes en odontología y en planchas de impresión Napp. Varios mono(met)acrilatos se pueden utilizar en pinturas acrílicas de látex de base acuosa. Las dispersiones plásticas de los polímeros acrílicos se utilizan como ligantes o espesantes en pinturas, así como en cremas cosméticas. El contenido de monómeros normalmente es inferior al 0,3% (1).

## ACRILATOS MULTIFUNCIONALES

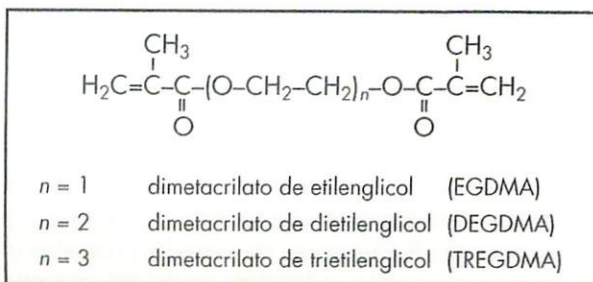
Los acrilatos con al menos dos grupos acrílicos reactivos se denominan acrilatos multifuncionales. Éstos son, por ejemplo, los ésteres di(met)acrilato de dialcoholes o los ésteres tri- y tetraacrilato de polialcoholes. Los acrilatos multifuncionales se emplean en formulaciones de tintas y revestimientos curables con luz UV, donde actúan como agentes formadores de enlaces cruzados y diluyentes reactivos, y forman parte del revestimiento final a la exposición UV. Los acrilatos multifuncionales también son importantes compuestos

acrílicos en fotopolímeros, planchas de impresión flexográficas y fotoresists (un compuesto resistente a ácidos para placas de circuitos impresos). Los ésteres multifuncionales de acrilato son útiles en colas acrílicas, adhesivos y taponadores anaerobios, así como en preparaciones de uñas artificiales. Alguno de los acrilatos multifuncionales que se utilizan con más frecuencia para preparar uñas artificiales son el dimetacrilato de etilén glicol (EGDMA), el dimetacrilato de dietilén glicol (DEGDMA) y el trimetacrilato de trimetilol propano (TMPTMA). Los distintos acrilatos utilizados en la preparación de uñas artificiales se muestran en la Tabla I (2-6).

La mayoría de los materiales estructurales de las resinas dentales y los polímeros que constituyen la base de las dentaduras se «diluyen» con los acrilatos «difuncionales» menos viscosos. Éstos son los monómeros metacrílicos, de los que el EGDMA, DEGDMA, dimetacrilato de trietilén glicol (TREGDMA) (Figura 3) y dimetacrilato de 1,4-butanodiol (BUDMA) (Figura 4) son los que más

**TABLA I. Acrilatos utilizados en preparaciones de uñas acrílicas**

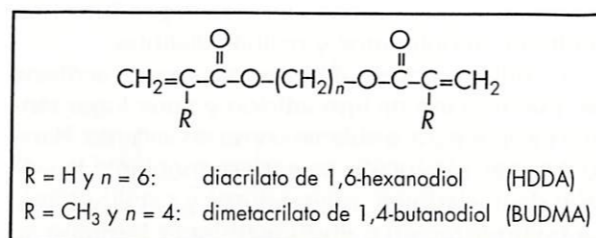
Metacrilato de metilo
Metacrilato de etilo
Acrilato de etilo
Acrilato de 2-hidroxietilo
Metacrilato de butilo
Metacrilato de isobutilo
Ácido metacrílico
Metacrilato de tetrahidrofurfurilo
Dimetacrilato de etilén glicol
Dimetacrilato de dietilén glicol
Dimetacrilato de trietilén glicol
Trimetacrilato de trimetilol propano
Metacrilato de uretano
Acrilato de tripropilén glicol



**Figura 3.** Fórmula química de los n-etilenglicol di(met)acrilatos.

se utilizan (Tabla II). Los acrilatos empleados en odontología son un campo agotado. Algunos son «nuevos» para los dermatólogos, pero otros son sensibilizantes bien conocidos (1, 7, 8). El diacrilato de 1,6-hexanodiol (HDDA) también se emplea como acrilato dental, conocido sensibilizante en las áreas de tinta de imprimir y revestimientos.

Las formulaciones de tinta o revestimientos curables a la luz UV más simples pueden estar constituidas sólo por tres componentes. En la práctica, sin embargo, una típica formulación industrial contiene un número mucho mayor de ingredientes. Los tres componentes esenciales son: un prepóli-



**Figura 4.** Fórmula química del 1,6-hexanodiol diacrilato y del 1,4-butanodiol dimetacrilato.

**TABLA II. Compuestos acrílicos utilizados en los materiales dentales**

Metacrilato de metilo
Dimetacrilato de trietilenglicol
Dimetacrilato de uretano
Dimetacrilato de etilenglicol
BIS-GMA
BIS-EMA
BIS-PMA
Metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo
Metacrilato de butilo
Metacrilato de 2-hidroxietilo
Diacrilato de 1,6-hexanodiol
Dimetacrilato de 1,10-decanodiol
Dimetacrilato de 1,4-butanodiol
Dimetacrilato de 1,12-dodecanodiol
Trimetacrilato de trimetilolpropano
Glicidilmetacrilato de fenilsalicilato
Metacrilato de tetrahidrofurfurilo
Metacrilato de benzaldehído glicol
Glicidilmetacrilato de N-tolilglicina
Diacrilato de 1,3-butilenglicol
Dimetacrilato de 3,6-dioxaoctametileno
Dimetacrilato de bifenilo
Dimetacrilato de glicerolfosfato

mero UV-reactivo que proporciona la base de las propiedades deseadas, un sistema diluyente compuesto por ésteres multifuncionales de acrilato (y a veces ésteres acrílicos monofuncionales) y un sistema fotoiniciador. Los acrilatos multifuncionales más utilizados en una formulación de tinta o revestimiento curables a la luz UV es un éster del ácido acrílico y pentaeritritol (PETA), trimetilolpropano (TMPTA) o hexanodiol (HDDA).

Durante los pasados 15-20 años, el empleo de acrilatos curables a la luz UV en tintas y revestimientos se ha incrementado considerablemente. En la industria de revestimiento de latas, las tintas de imprimir UV se utilizan en latas de bebidas o de cerveza, así como en las tapas de las coronas y en los envases de aerosoles. Los revestimientos de acrilato curable a la luz UV se emplean en acabados de madera, barnices mate, barnices de parquet y selladores y como barnices y revestimientos en la fabricación de muebles (1).

El TMPTA y el PETA se pueden emplear en la producción de la azidirina polifuncional que se añade a los tapaporos y a los revestimientos de la superficie de suelos como reticulante autocurable o endurecedor (9-11).

En ausencia de oxígeno y en presencia de metales los taponadores acrílicos, como Loctite®, Trebond® y Sta-Lok®, polimerizan rápidamente. Los dimetacrilatos son sus principales componentes (8, 12-14). El oligómero dimetacrilato de dietilén glicol es el más empleado en los cierres a rosca, mientras que el dimetacrilato de uretano se emplea para retener y cerrar superficies metálicas planas (1).

### PREPOLÍMEROS

Las resinas de acrilato, basadas en las resinas termoplásticas convencionales, en las que se han introducido dos o más grupos reactivos de acrilato o metacrilato, se denominan prepolímeros. Los prepolímeros más utilizados son las resinas epoxi acrílicas, poliuretanos acrílicos, poliésteres acrílicos y poliéteres acrílicos.

### Epoxi acrilatos

Epoxi acrilatos es otro nombre para los β-hidroxiéster acrilatos, debido a que normalmente se obtienen por reacción de las resinas epoxi o los glicidilderivados con ácido acrílico (Figura 5). Se dispone de epoxi acrilatos aromáticos y alifáticos, así como de aceites epoxidizados acrílicos. Los

epoxi acrilatos han encontrado una amplia gama de aplicaciones útiles en el endurecimiento con luz UV o haz electrónico (HE).

El producto de la reacción de adición entre el bisfenol A y el metacrilato de glicidilo o una resina epoxi y el ácido acrílico es BIS-GMA; 2,2-bis{4-(2-hidroxi-3-metacriloxipropoxi)fenil}propano (Figura 5). Por tanto, BIS-GMA se puede clasificar como un epoxi dimetacrilatado, aunque no contenga un grupo epoxi reactivo. BIS-GMA es el prepóliero más utilizado en los materiales estructurales de los empastes dentales. También han aparecido varios compuestos similares como sustitutos del BIS-GMA o además del BIS-GMA en las resinas dentales. Dichos dimetacrilatos basados en bisfenol A con varias longitudes de cadena son BIS-MA; 2,2-bis(4-(metacriloxi)fenil)-propano, BIS-EMA; 2,2-bis(4-(2-metacriloxietoxi)fenil)-propano y BIS-PMA; 2,2-bis(4-(3-metacriloxipropoxi)fenil)-propano.

Las aplicaciones industriales de las resinas BIS-GMA y de otros derivados similares son numerosas. Los acrilatos basados en bisfenol A o en resina epoxi pueden polimerizar no sólo por exposición al haz electrónico (HE) y a la luz UV o incluso visible, sino que también pueden ser activados químicamente por la acción de varios peróxidos.

### Uretano acrilatos

En el mercado existen muchos tipos de uretanos acrílicos. Mientras que algunos se basan en isocianatos aromáticos, otros son de tipo alifático. Los uretanos acrílicos se utilizan no sólo en tintas o revestimientos curables a la luz UV, como por ejemplo los entarimados de vinilo, sino también como resinas con aplicaciones dentales. Los uretanos acrílicos utilizados en odontología son de tipo metacrilato.

### Poliéster acrilatos

Existen diversos tipos de poliéster acrilatos en el mercado y se utilizan mayoritariamente en lacas y tintas de imprimir curables a la luz UV para revestimientos de madera y de papel (1).

### LOS EFECTOS DE LOS ÉSTERES DE ACRILATO SOBRE LA PIEL

El estudio del potencial como irritantes de la piel de los distintos monómeros acrílicos ha mos-

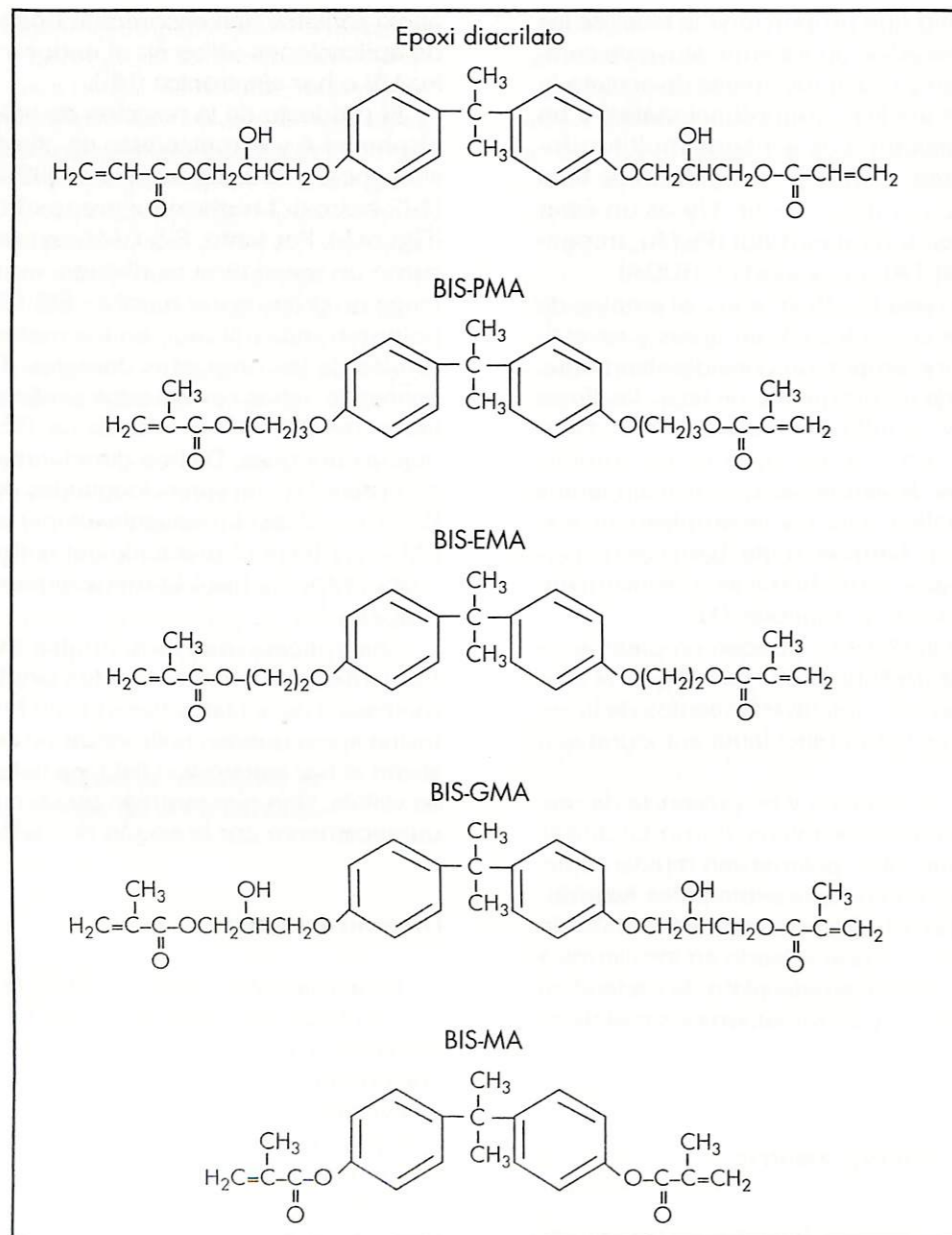


Figura 5. Fórmula química de los di(met)acrilatos basados en bisfenol A y resina epoxi.

trado que los diacrilatos son irritantes fuertes, los monoacrilatos son de débiles a moderados y los monometacrilatos y dimetacrilatos no son irritantes o son irritantes débiles en la piel del cobaya (15-23). Los acrilatos multifuncionales así como los prepolímeros acrílicos parecen ser más irritantes para la piel que los correspondientes metacrilatos. Estos efectos se han observado con la prueba del parche, tanto en humanos como en cobayas (23). Se han descrito reacciones irritantes de la piel de tipo vesicular en trabajadores expuestos al diacrilato de tetrametilen glicol (24).

Malten *et al.* han observado una peculiar irritación retardada producida por el diacrilato de butanodiol y el diacrilato de hexanodiol (25). El diacrilato de tetraetilen glicol puede causar reacciones cutáneas irritantes retardadas, así como dermatitis alérgicas de contacto (26). Kanerva *et al.* han revisado el efecto irritante de varios compuestos de acrilato (27, 28).

Muchos autores han estudiado exhaustivamente el potencial sensibilizante de numerosos mono(met)acrilatos, (met)acrilatos multifuncionales y resinas acrílicas en cobayas (15-23). Las

pruebas han mostrado que los monoacrilatos son fuertes sensibilizantes mientras que los mono(met)acrilatos presentan un débil a moderado potencial sensibilizante (15, 17, 19, 23). Por consiguiente, la introducción de un grupo metilo reduce el potencial sensibilizante de los monoacrilatos. De los acrilatos multifuncionales, los compuestos di- y triacrilatos deben ser considerados como potentes sensibilizantes (18, 20, 23). Los compuestos acrílicos multifuncionales metacrilatados son sensibilizantes débiles (20, 23).

Entre los diversos di(met)acrilatos basados en bisfenol A o resina epoxi, la alergenicidad parece disminuir si los acrilatos tienen tres o más grupos metileno en la cadena de la molécula (18-23). Los epoxi acrilatos son sensibilizantes fuertes y su capacidad sensibilizante se debe a la totalidad de la molécula, por lo que queda excluido el grupo epoxi como la única parte sensibilizante de los compuestos (23). En los epoxi acrilatos puede estar presente la resina epoxi libre, la cual es capaz de sensibilizar por separado o simultáneamente (22).

La estructura molecular completa de los poliéster acrilatos probablemente también actúa como alergeno. Sin embargo, los grupos reactivos acrilato y metacrilato terminales parecen ser de vital importancia para la formación de antígenos y para la sensibilización (21). El grupo del extremo carboxi etil parece ser importante desde el punto de vista de la antigenicidad (3).

Los acrilatos alifáticos de uretano son sensibilizantes más potentes que los aromáticos, mientras que los metacrilatos alifáticos de uretano, que se emplean de forma habitual en las resinas dentales, son sensibilizantes débiles (22, 29).

Existe mucha bibliografía acerca de la alergia de contacto a los mono(met)acrilatos en humanos. Se ha descrito dermatitis de contacto debida al 2-HPMA en impresores expuestos a las planchas de impresión, así como a las tintas endurecidas con luz UV (30, 31). Se ha descrito alergia de contacto al 2-HEMA, uno de los ingredientes de una mezcla de foto prepolímeros (32). El 2-HEMA es una forma soluble en agua de la resina de metacrilato y, por tanto, se emplea bastante como compuesto ligante de la dentina. Los sistemas ligantes utilizados contienen un cebador y un adhesivo. La dentina se trata en primer lugar con un cebador y, a continuación, con un adhesivo. Este se polimeriza con una unidad que endurece con luz visible e inmediatamente se aplica al diente una resina dental que se endurece químicamente o con luz. El 2-HEMA es un alergeno frecuente en el personal odontológico. En los dentistas es común la dermatitis de la punta de los dedos y las enfermeras de los dentistas suelen ser alérgi-

cas a los acrilatos ligantes de la dentina (7, 33-36).

Se han notificado dermatitis de contacto producidas por el 2-EHA de un esparadrapo de base acrílica (37). Los cirujanos ortopédicos, técnicos quirúrgicos, enfermeras y técnicos dentales están expuestos al monómero metacrilato de metilo cuando preparan el cemento del hueso y las dentaduras. La alergia de contacto al monómero metacrilato de metilo es rara en pacientes sometidos a cirugía de cadera (38).

En las últimas décadas, se han publicado numerosos artículos sobre la alergia de contacto causada por diversos compuestos acrílicos multifuncionales (1, 7, 8). Las personas que trabajan con tintas o revestimientos curables con luz UV tienen riesgo de desarrollar alergia de contacto a los tri- y diacrilatos multifuncionales, mientras que la alergia a los dimetacrilatos se observa con mayor frecuencia en dentistas, en los que trabajan con taponadores acrílicos anaerobios y en los que están expuestos a uñas acrílicas (7, 8, 23, 33-36). Existen algunos informes de dermatitis alérgica de contacto a los dimetacrilatos basados en bisfenol A o en resinas epoxi de los materiales dentales. Los dentistas y técnicos dentales, así como sus pacientes son susceptibles de desarrollar dermatitis de contacto (7, 8, 33-36). Los pacientes alérgicos al BIS-GMA también pueden reaccionar a la resina epoxi MW 340 (20, 39). No está claro si el monómero residual de la resina epoxi ha permanecido sin reaccionar o si se forma en la síntesis del monómero BIS-GMA (20).

El metacrilato de metilo y el 2-HEMA pueden ocasionar parestesia de las puntas de los dedos durante meses después de interrumpir el contacto con el monómero (40-42). También se ha descrito un efecto sobre el sistema nervioso periférico para la acrilamida (43).

## ACRILONITRILLO

El acrilonitrilo, ( $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CN}$ ), se emplea como copolímero en aproximadamente el 25% de todas las fibras sintéticas. Es más utilizado en las gomas sintéticas y en la producción de plásticos de acrilonitrilo-butadieno-estireno y de plásticos de estireno-acrilonitrilo. Estos ter- y copolímeros se emplean en la industria del automóvil y en la producción de utensilios domésticos, dispositivos eléctricos, maletas, envases de alimentos y platos de un sólo uso. El acrilonitrilo también puede formar parte de tejidos y pinturas (1).

### Problemas cutáneos derivados del acrilonitrilo

Sólo existen unos cuantos artículos sobre la alergia de contacto al monómero acrilonitrilo (44-47). Sin embargo, en el test de maximización del cobaya, el acrilonitrilo ha mostrado un fuerte potencial alergénico (47).

### ACRILAMIDA Y DERIVADOS

La acrilamida ( $H_2C=CH-CO-NH_2$ ) es un sólido inodoro, de color blanco, cristalino, que se emplea como monómero o como materia prima en la producción de poli(acrilamidas) y otros compuestos. La mayor parte de los monómeros de acrilamida se producen y se utilizan en solución acuosa. El monómero reactivo acrilamida se emplea en la producción de otros compuestos, mayoritariamente polímeros de acrilamida, y como lechada en la construcción y rehabilitación de diques, edificios, cloacas, túneles y otras estructuras. Las lechadas de acrilamida se utilizan fundamentalmente como barreras frente a la filtración del agua del suelo en las cloacas. Alrededor del 95% de la acrilamida obtenida se consume en la producción de otros compuestos y productos de poli(acrilamida), que se emplean como floculantes en el tratamiento del agua potable y de aguas residuales, procesamiento de las menas minerales y en la refinación de azúcar, como agentes de control del flujo de agua en operaciones de pozos de petróleo y como adhesivos en la fabricación de papel y en la construcción. El 5% restante se utiliza como monómero. La acrilamida y sus derivados también se emplean en la producción de placas de fotopolímeros de impresión. Dado que la acrilamida se obtiene mediante hidratación ácida catalítica o sulfúrica del acrilonitrilo, las personas que trabajan en la producción de acrilamida también pueden estar expuestos al acrilonitrilo.

### Efectos sobre la salud de la acrilamida y derivados

Generalmente, los productos de poli(acrilamida) no se consideran nocivos. El monómero puede ser irritante y causar alergia de contacto. Se han observado problemas cutáneos en los impresores expuestos a las planchas de impresión fotopolimerizantes. La acrilamida y sus derivados N,N'-metilen-bis-acrilamida y N-metilol acrilamida se han descrito como alérgenos (48-53). La sensibilización por N-metilol acrilamida también se ha

observado en los trabajadores que fabrican copolímeros acrílicos de PVA para pinturas. La acrilamida, la N-hidroximetil acrilamida y la N,N'-metilen-bis-acrilamida son sensibilizantes moderados cuando se estudian en cobayas (16).

El monómero acrilamida puede ser neurotóxico, carcinogénico, genotóxico y nocivo para la reproducción. Estudios recientes confirman que la exposición a acrilamida provoca cáncer y efectos sobre la reproducción en animales, pero los estudios epidemiológicos no han demostrado estos efectos en humanos. Los efectos neurotóxicos de la acrilamida incluyen lesiones de los nervios periféricos y efectos sobre el sistema nervioso central (43, 51-53).

Wang *et al.* han descrito la dermatitis alérgica de contacto producida por la piperazin diacrilamida que se utiliza como reactivo y como agente formador de enlaces cruzados en los geles de acrilamida para electroforesis y cromatografía de columna (54).

### PRECAUCIONES EN EL MANEJO DE RESINAS ACRÍLICAS

Se recomienda el uso de guantes para proteger las manos frente a los diversos compuestos acrílicos. Sin embargo, el etacrilato de metilo así como otros monómeros acrílicos, tales como acrilato de butilo y acrilamida, penetran fácilmente a través de los guantes de goma de látex natural (16, 55). En este sentido, los guantes de vinilo son incluso inferiores (56, 57). Los guantes de polietileno confieren la mejor protección frente a la difusión del metacrilato de metilo (16). Los guantes de nitrilo proporcionan mayor protección que los guantes de neopreno frente a las resinas de acrilato curables con luz UV (1, 56). Nuevo material multicapa para guantes, con copolímero laminado de alcohol etilvinílico en ambos lados, presenta una resistencia química especialmente buena (58). Dado que los acrílicos utilizados en los sistemas de fijación a la dentina son sensibilizantes fuertes y penetran rápidamente a través de la mayoría de los guantes, los dentistas y el personal relacionado deberán aplicar las técnicas de «no tocar» (7, 59).

Teniendo en cuenta que la mayoría de los compuestos acrílicos utilizados en las resinas acrílicas curables con luz UV deben ser considerados como irritantes y sensibilizantes relativamente potentes, se ha de poner especial cuidado con el fin de minimizar su contacto con la piel.

Las medidas que parecen eficaces en la prevención de la aparición de dermatitis incluyen el uso de guantes protectores impermeables y ropas protectoras. Se recomiendan pantallas para la cara y gafas, siempre que exista riesgo de salpicaduras. La piel contaminada debe lavarse con jabón y agua y se deben quitar rápidamente las ropas contaminadas. Es preciso mantener separadas la ropa limpia y la contaminada. También se recomienda la educación de los empleados respecto a los riesgos para la piel (60).

### PRUEBAS DEL PARCHE CON COMPUESTOS ACRÍLICOS

En general, se recomienda una concentración para la prueba del parche del 2% en vaselina para los monómeros de metacrilato y de un 0,1% en vaselina para los monómeros de acrilato, con el fin de evitar que se produzca sensibilización en dicha prueba (70).

### BIBLIOGRAFÍA

1. BJÖRKNER B. Plastic materials. En: R J G Rycroft, T Menné, P J Frosch (eds). *Textbook of Contact Dermatitis*. Berlín, Heidelberg, Nueva York: Springer Verlag, 1995; 539.
2. FREEMAN S, LEE M-S, GUDMUNDSEN K. Adverse contact reactions to sculptured acrylic nails: 4 case reports and a literature review. *Contact Dermatitis*. 1995; 33: 381.
3. KOPPULA S V, FELDMAN J H, STORMS F J. Screening allergens for acrylate dermatitis associated with artificial nails. *Am J Cont Derm*. 1995; 6, 2: 78.
4. KANERVA L, LAUERMA A, ESTLANDER T, *et al.* Occupational allergic contact dermatitis caused by photo-bonded sculptured nails and a review of (meth)acrylates in nail cosmetics. *Am J Cont Derm*. 1996; 7, 2: 109.
5. HENMER W, FOCKE M, WANTKE F, *et al.* Allergic contact dermatitis to artificial fingernails prepared from UV light-cured acrylates. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 35: 377.
6. FISCHER A A. Adverse nail reactions and paresthesia from «photobonded acrylate "sculptured" nails». *Cutis*. 1990; 45: 293.
7. KANERVA L, ESTLANDER T, JOLANKI R, TARVAINEN K. Dermatitis from acrylates in dental personnel. En: T Menne, H I Maibach (eds). *Hand Eczema*. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 1994; 231.
8. KANERVA L, ESTLANDER T, JOLANKI R. Occupational allergic contact dermatitis from acrylates: Observations concerning anaerobic acrylic sealants and dental composite resins. En: P J Frosch, A Dooms-Goossens, J

- M Lachapelle, R J S Rycroft, R J Scheper (eds). *Current topics in contact dermatitis*. Berlín, Heidelberg, Nueva York, Londres, París, Tokyo, Hong Kong: Springer-Verlag, 1989; 352.
9. DAHLQUIST I, FREGERT S, TRULSSON L. Contact allergy to trimethylolpropane triacrylate (TMPTA) in an aziridine plastic hardener. *Contact Dermatitis*. 1983; 9: 122.
10. COFIELD B G, STORRS F J, STRAWN C B. Contact allergy to aziridine paint hardener. *Arch Dermatol*. 373.
11. KANERVA L, ESTLANDER T, JOLANKI R, *et al.* Occupational allergic contact dermatitis and contact urticaria caused by polyfunctional aziridine hardener. *Contact Dermatitis*. 1995; 33: 304-309.
12. DEMPSEY K J. Hypersensitivity to Sta-Lok® and Loctite® anaerobic sealants. *J Am Acad Dermatol*. 1962; 7: 779.
13. RANCHOFF R E, TAYLOR J S. Contact dermatitis to anaerobic sealants. *J Am Acad Dermatol*. 1985; 13: 1015.
14. CONDE-SALAZAR L, GUIMARAENS D, ROMERO L V. Occupational allergic contact dermatitis from anaerobic acrylic sealants. *Contact Dermatitis*. 1988; 18: 129.
15. VAN DER WALLE H B. *Sensitizing potential of acrylic monomers in guinea pig*. Thesis Katholieke Universiteit te Nijmegen, Holland, Kripps Repro Meppel, 1982.
16. WAEGEMAEEKERS T. *Some toxicological aspects of acrylic monomers, notably with reference to the skin*. Thesis, Katholieke Universiteit te Nijmegen, Holland, 1985.
17. PARKER D, TURK J L. Contact sensitivity to acrylate compounds in guinea pigs. *Contact Dermatitis*. 1983; 9: 55.
18. BJÖRKNER B. Sensitization capacity of acrylated prepolymers in ultraviolet curing inks tested in the guinea pig. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1981; 61: 7.
19. CAVELIER C, JELEN G, HERVE-BAZIN B, *et al.* Irritation et allergie aux acrylates et methacrylates, Première partie. Monoacrylates et monomethacrylates simples. *Ann Dermatol Verereol*. 1981; 108: 549.
20. BJÖRKNER B, NIKLASSON B, PERSSON K. The sensitizing potential of di(meth)acrylates based on bisphenol A or epoxy resin in the guinea pig. *Contact Dermatitis*. 1984; 10: 286.
21. BJÖRKNER B. Sensitization capacity of polyester methacrylate in ultraviolet curing inks tested in the guinea pig. *Acta Derm Venereol*. 1982; 62: 153.
22. BJÖRKNER B. Sensitizing potential of urethane (meth)acrylates in the guinea pig. *Contact Dermatitis*. 1984; 11: 115.
23. BJÖRKNER B. *Sensitizing capacity of ultraviolet curable acrylic compounds*. Thesis, University of Lund, Lund, Sweden, 1984.
24. BEUREY J, MOUGEOLLE J-M, WEBER M. Accidents cutanés des résines acryliques dans l'imprimerie. *Ann Derm Syph (Paris)*. 1976; 103: 423.
25. MALTEN K E, DEN AREND J A C J, WIGGERS R E. Delayed irritation: Hexanediol diacrylate and butanediol diacrylate. *Contact Dermatitis*. 1979; 5: 178.
26. NETHERCOTT J R, GUPTA S, ROSEN C, *et al.* Tetraethylene glycol diacrylate. A cause of delayed cutaneous irritant reaction and allergic contact dermatitis. *J Occup Med*. 1984; 26: 513.
27. KANERVA L, BJÖRKNER B, ESTLANDER T, *et al.* Plastic materials: Occupational exposure, Skin irritancy and

- its prevention. En: P G M van der Valk, H I Maibach (eds). *The Irritant Contact Dermatitis Syndrome*. Boca Raton, Nueva York, Londres, Tokyo: CRC Press, 1996; 127.
28. FINNISH ADVISORY BOARD OF CHEMICALS. *Acrylate Compounds, Uses and Evaluation of Health Effects*. Helsinki, Finlandia: Government Printing Office, 1992.
  29. NETHERCOTT J R, JAKUBOVIC H R, PILGER C, et al. Allergic contact dermatitis due to urethane acrylate in ultraviolet cured inks. *Br J Ind Med*. 1982; 40: 241.
  30. BANG PEDERSEN N, SENNING A, OTKJAER NIELSEN A. Different sensitizing acrylic monomers in NAPP printing plate. *Contact Dermatitis*. 1983; 9: 459.
  31. BJÖRKNER B. Contact allergy to 2-hydroxypropyl methacrylate (2-HPMA) in an ultraviolet curable ink. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1984; 64: 264.
  32. MALTEN K E, BENDE W M. 2-Hydroxy-ethyl methacrylate and di- and tetraethylene glycol dimethacrylate: Contact sensitizers in photoprepolymer printing plate procedure. *Contact Dermatitis*. 1976; 5: 214.
  33. KANERVA L, ESTLANDER T, JOLANKI R. Occupational skin allergy in dental profession. En: S Taylor (ed). *Dermatologic Clinics*. 1994; 12, 3: 517.
  34. KANERVA L, HENRIKS-ECKERMAN M-L, ESTLANDER T, et al. Occupational allergic contact dermatitis and composition of acrylates in dental bonding systems. *J Eur Acad Derm Venereol*. 1994; 3: 157.
  35. KANERVA L, ESTLANDER T, JOLANKI R. Allergic contact dermatitis from dental composite resins due to aromatic epoxy acrylates and aliphatic acrylates. *Contact Dermatitis*. 1989; 20: 201.
  36. KANERVA L, ESTLANDER T, JOLANKI R. Dental problems. En: J D Guin (ed). *Practical Contact Dermatitis*. Nueva York: Mc Graw-Hill, Inc, 1995; 397.
  37. WHITTINGTON C W. Dermatitis from UV acrylate in adhesive. *Contact Dermatitis*. 1981; 7: 203.
  38. Fregert S. Occupational hazards of acrylate bone cement in orthopedic surgery. *Acta Orthop Scand*. 1983; 54: 787.
  39. KANERVA L, ESTLANDER T, JOLANKI R. Allergic contact dermatitis from dental composite resins due to aromatic epoxy acrylates and aliphatic acrylates. *Contact Dermatitis*. 1989; 20: 201.
  40. BOHLING H G, BORCHARD U, DROUIN H. Monomeric methylmethacrylate acts on desheathed myelinated nerve and on node of Ranvier. *Arch Toxicol*. 1977; 38: 307.
  41. KANERVA L, VERKKALA E. Electron microscopy and immunohistochemistry of toxic and allergic effects of methylmethacrylate on the skin. *Arch Toxicol*. 1986; suppl 9: 456.
  42. MATTHIAS C G T, TURNER M C, MAIBACH H I. Contact Dermatitis and gastrointestinal symptoms from hydroxyethyl methacrylate. *Br J Dermatol*. 1979; 110: 447.
  43. EDWARDS P M. Neurotoxicity of acrylamide and its analogues and effects of these analogues and other agents on acrylamides neuropathy. *Br J Ind Med*. 1975; 31.
  44. BALDA B R. Allergic contact dermatitis due to acrylonitrile. *Contact Dermatitis Newsletter*. 1971; 9: 219.
  45. BALDA B R. Akrylonitril als Kontaktallergen. *Hautarzt*. 1975; 26: 599.
  46. ROMAQUERA C, GRIMALT F, VILAPLANA J. Methyl methacrylate prosthesis dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1985; 12: 172.
  47. BAKKER R J G, JONGEN S M, VAN-NEER F C, et al. Occupational contact dermatitis due to acrylonitrile. *Contact Dermatitis*. 1991; 1: 50.
  48. MALTEN K E. Printing plate manufacturing processes. En: H I Maibach (ed). *Occupational and industrial dermatology*. Chicago, Londres: Year Book Medical Publishers Inc, 1987; 2.<sup>a</sup> ed, 351.
  49. MALTEN K E, VAN DER MEER-ROOSEN C H, SEUTER E. Nyloprint-sensitive patients react to NN'-methylene-bis-acrylamide. *Contact Dermatitis*. 1978; 4: 214.
  50. PEDERSEN N B, CHEVALLIER M-A, SENNING A. Secondary acrylamides in Nyloprint printing plate as a source of contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1982; 8: 256.
  51. DOOMS-GOOSSENS A, GARMYN M, DEGREFF H. Contact allergy to acrylamide. *Contact Dermatitis*. 1991; 24: 71.
  52. LAMBERT J, MATTHIEU L, DOCKX P. Contact dermatitis from acrylamide. *Contact Dermatitis*. 1987; 17: 234.
  53. PYE R J, PEACHEY R D. Contact dermatitis due to Nyloprint. *Contact Dermatitis*. 1976; 2: 44.
  54. WANG M-T, WENGER K, MAIBACH H I. Piperazine diacrylamide allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1997; 37: 300.
  55. PEGUM J C, MEDHURST F A. Contact dermatitis from penetration of rubber gloves by acrylic monomer. *Br Med J*. 1971; 2: 141.
  56. RIETSCHER R L, HUGGINS R, LEVY N, PRUITT P M. In vivo and in vitro testing of gloves for protection against UV-curable acrylate resin systems. *Contact Dermatitis*. 1984; 11: 279.
  57. MUNKSGAARD E C. Premeability of protective gloves to (di)methacrylates in resinous dental materials. *Scand J Dent Research*. 1992; 100: 189.
  58. ROED-PETERSEN J. A new glove material protective against epoxy and acrylate monomer. En: P J Frosch, A Dooms-Goossens, J-M Lachapelle, R J G Rycroft, R J Scheper (eds). *Current topics in contact dermatitis*. Berlín, Heidelberg, Nueva York, Londres, París, Tokyo, Hong Kong: Springer-Verlag, 1989; 603.
  59. ESTLANDER T, JOLANKI R. How to protect the hands. En: J S Taylor (ed). *Occupational Dermatoses (Dermatological clinics)*. Filadelfia, Londres, Toronto, Montreal, Sidney, Tokyo: W B Saunders Co, 1988; vol 6, 105.
  60. KANERVA L, ESTLANDER T, JOLANKI R. Sensitization to patch test acrylates. *Contact Dermatitis*. 1988; 8: 10-15.

## Cianoacrilatos

Departamento de Dermatología Ocupacional y Medioambiental  
Hospital de la Universidad de Malmö  
Suecia

Björkner B.

### RESUMEN

Los cianoacrilatos, a menudo llamados «super glues», forman un fuerte vínculo entre una variedad de materiales: goma, diferentes metales, vidrio, madera, plásticos, cuero, corcho, nylon, cerámica, porcelana, etc. Este adhesivo tiene un amplio uso, diseminado en muchas aplicaciones industriales, pero son también comercializados para uso familiar. Su capacidad de polimerizar en superficies húmedas y así pegar piel y membranas mucosas, los convierten en un adhesivo médico y de algunas especialidades quirúrgicas. El agua, el alcohol o grupos nucleofílicos de las proteínas como los grupos amino o hidroxilo ya presentes desencadenan la polimerización. Los vapores de cianoacrilato tienen propiedades irritantes en los ojos, órganos respiratorios y la piel. Los cianoacrilatos también causan sensibilización en la piel, asma ocupacional y son mutagénicos. Además, los cianoacrilatos son sospechosos de ser carcinogénicos y de inducir neuropatía periférica. No hay que usar patch tests de aluminio Chambers para evitar las reacciones falsas negativas.

**Palabras clave:** Cianoacrilatos, irritación, sensibilización, patch test.

### CIANOACRILATOS

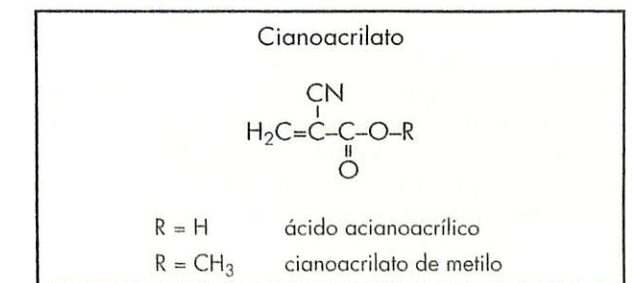
Los cianoacrilatos (H<sub>2</sub>C=C(CN)-COOR) también se llaman «super pegamentos». La estructura de la cadena lateral (R) define los diferentes alquil 2-cianoacrilatos y depende del alcohol que se haya utilizado (Figura 1). Por ejemplo, el metanol origina el metil 2-cianoacrilato, el etanol da lugar al etil 2-cianoacrilato, etc. El metil 2-cianoacrilato es un pegamento instantáneo destinado principalmente al uso doméstico. El etil 2-cianoacrilato es el más comúnmente utilizado en la industria y la mayor parte de los productos adhesivos del mercado se fabrican por Loctite®. n-butil 2-cianoacrilato e isobutil 2-cianoacrilato se utilizan habitualmente como adhesivos médicos.

### ABSTRACT

Cyanoacrylates, often called «super glues» from strong bonds between a variety of materials: rubber, different metals, glass, wood, plastics, leather, cork, nylon, ceramics, porcelain, ec. The adhesive has a wide spread use in many industrial applications but are also marketed for household use. Their ability to polymerize on moist surfaces and thereby glue skin and mucous membranes make them suited for use as a medical adhesive and several surgical specialities. Water, alcohols or nucleophilic groups on proteins, e.g. amine or hydroxyl groups has a bonding action on cyanoacrylates and will initiate the immediate reaction of polymerization. The cyanoacrylate vapours have irritating properties on the eyes, respiratory organs and the skin. Cyanoacrylates have also been shown to cause skin sensitization, occupational asthma and to be mutagenic. Furthermore, cyanoacrylates are suspected to be carcinogenic and to induce peripheral neuropathy. Do not use patch test chambers of aluminium in order to avoid false negative reactions.

**Key words:** Cyanoacrylates, irritation, sensitization, patch testing.

Los pegamentos basados en cianoacrilatos se emplean ampliamente como adhesivos de con-



**Figura 1.** La estructura molecular de los cianoacrilatos donde la estructura de la cadena lateral (R) define los diferentes alquil 2-cianoacrilatos.

tacto para metales, vidrio, goma, plásticos y tejidos, así como para materiales biológicos, incluyendo los tejidos ligantes y las vendas para cerrar heridas en cirugía. Se cree que la acción ligante de los cianoacrilatos es el resultado de una polimerización aniónica altamente exotérmica y que tiene lugar rápidamente en segundos o minutos incluso a temperatura ambiente. No se necesitan catalizadores para que esta reacción ocurra, ya que bases débiles como el agua y los alcoholes o los grupos nucleofílicos de las proteínas, como los grupos amino o hidroxilo, ya presentes en las superficies adherentes desencadenan la polimerización.

Se sabe que los vapores de cianoacrilato irritan los ojos y el tracto respiratorio. En los trabajadores puede aparecer irritación y molestias en la cara y los ojos debido a la baja humedad asociada (1, 2).

La sensibilización por contacto a los cianoacrilatos se considera extremadamente rara, debido a la unión inmediata del cianoacrilato a la queratina superficial (1). En un principio, se pensaba que el adhesivo nunca entraba en contacto con las células inmunocompetentes más allá de la epidermis. Por ejemplo, Parker y Turk (3) fueron incapaces de sensibilizar a cobayas con metil o butil 2-cianoacrilato. Sin embargo, en la última década se han publicado algunos casos que indican que los cianoacrilatos son capaces de inducir alergia de contacto (4-11).

Los cianoacrilatos, además de causar sensibilización e irritación cutánea, también han mostrado ocasionar asma ocupacional y ser mutagénicos. Por otra parte, se tiene la sospecha de que los cianoacrilatos son carcinogénicos e inducen neuropatía periférica.

#### Prueba del parche con cianoacrilatos

La prueba del parche con cianoacrilatos puede dar reacciones de falsos negativos cuando se

disuelve en acetona, utilizando la técnica de la cámara Finn (aluminio). Para la prueba del parche se recomienda utilizar la vaselina como vehículo en una cámara de plástico (11).

#### BIBLIOGRAFÍA

- CALNAN C D. Cyanoacrylate dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1979; 5: 165.
- MALTEN K E. Old and new, mainly occupational dermatological problems in the production and processing of plastics. En: H I Maibach, G A Gellin (eds). *Occupational and industrial dermatology*. Chicago Londres: Year Book Medical Publishers Inc, 1982; 237.
- PARKER D, TURK J L. Contact sensitivity to acrylate compounds in guinea pigs. *Contact Dermatitis*. 1983; 9: 55.
- JACOBS M C, RYCROFT R J. Allergic contact dermatitis from cyanoacrylate? *Contact Dermatitis*. 1995; 33: 71.
- FITGERALD D A, BHAGGOE R, ENGLISH J S. Contact sensitivity to cyanoacrylate nailadhesive with dermatitis at remote sites. *Contact Dermatitis*. 1995; 32: 175.
- TOMB R R, LEPOITTEVIN J-P, DUREPAIRE F, et al. Ectopic contact dermatitis from ethyl-cyanoacrylate instant adhesives. *Contact Dermatitis*. 1993; 28: 206.
- BELSITO D. Contact dermatitis to ethyl cyanoacrylate containing glue. *Contact Dermatitis*. 1987; 17: 234.
- PIGATTO P D, GIACCHETTA A, ALTORNARE G F. Unusual sensitization to cyanoacrylate ester. *Contact Dermatitis*. 1986; 14: 193.
- FISCHER A A. Reactions to cyanoacrylate adhesives: «Instant glue». *Cutis*. 1985; 35: 18.
- SHELLEY E D, SHELLEY W B. Chronic dermatitis simulating small-plaque parapsoriasis due to cyanoacrylate adhesive used on finger nails. *JAMA*. 1984; 252: 2455.
- BRUZE M, BJÖRKNER B, LEPOITTEVIN J-P. Occupational allergic contact dermatitis from ethyl-cyanoacrylate. *Contact Dermatitis*. 1995; 32: 156.

## Resinas de fenol-formaldehído

Departamento de Dermatología Ocupacional y Medioambiental  
Hospital de la Universidad de Malmö  
Suecia

Bruze M.

#### RESUMEN

Aunque los polímeros de fenol-formaldehído fueron los primeros polímeros sintéticos en ser utilizados, ellos aún son muy usados. El término fenol-formaldehído no se refiere al fenol en particular, algunos fenoles diferentes de bajo peso molecular pueden ser usados para generar AP-F-R. El PTBP es un fenol bien conocido por los dermatólogos. Los riesgos para la salud asociados con la exposición a AP-F-R son quemaduras químicas, lesiones en órganos parenquimatosos, despigmentación y dermatitis de contacto. La dermatitis de contacto alérgica es reportada particularmente por PTBP-F-R y P-F-R.

La sensibilidad producida por PTBP-F-R y P-F-R pertenecen casi exclusivamente a los materiales crudos usados para la síntesis de la resina además de los monómeros y dímeros en la resina.

**Palabras clave:** Fenol-formaldehído, resinas, PTBP, dermatitis de contacto.

#### ABSTRACT

Although phenol-formaldehyde polymers were the first wholly synthetic polymers to be utilized, they are still widely used. The term phenol-formaldehyde does not refer to any particular phenol. Many different low molecular weight phenols can be used for the generation of AP-F-R. Phenol itself is the most common one and PTBP is a phenol well-known to dermatologists. There are certain health hazards connected with exposure to AP-F-R. Chemical burns, damage to parenchymatous organs, depigmentation, and contact dermatitis are among these. Allergic contact dermatitis is reported particularly from PTBP-F-R and P-F-R.

The sensitizers identified in PTBP-F-R and P-F-R belong almost exclusively to the raw materials used for the synthesis of the resins as well as the monomers and the dimers in the resins.

**Key words:** Patch testing, drug reaction, patch test.

#### ANTECEDENTES

Las resinas de fenol formaldehído son los polímeros sintéticos más antiguos que se utilizan en los plásticos. A finales del siglo XIX hubo un déficit del material de lacas que se obtenía, y aún se obtiene, del piojo *Tachardia lacca Kerr*. En un intento por encontrar un sustituto de este material natural, los químicos alemán y belga, Bayer y Baekeland, consiguieron sintetizar con éxito las primeras resinas de fenol-formaldehído. El belga Baekeland se trasladó a Estados Unidos, donde a principios del siglo XX fundó la Compañía Bakelite.

#### USO

Aunque las resinas de fenol-formaldehído son los polímeros sintéticos más antiguos, aún hoy se utilizan ampliamente. Se pueden usar para impregnación de tejidos y papel en la producción de laminados. Dichos laminados se emplean con fines decorativos o dentro de la industria de la construcción, ya que son impermeables. Una nueva aplicación de dichos laminados es para entarimados. Las resinas de fenol-formaldehído se emplean como adhesivos en la producción de ma-ronita, lana mineral y molduras dentro de la

industria de la fundición. Las resinas de fenol-formaldehído se utilizan como colas para madera, piel y goma y también para objetos fundidos, objetos de baquelita.

## QUÍMICA

Las materias primas utilizadas en la síntesis de las resinas de fenol-formaldehído son los fenoles y los aldehídos. Uno de los aspectos más confusos de las resinas de fenol-formaldehído se refiere a la palabra fenol, que puede designar dos cosas. En primer lugar, fenol es el nombre de un grupo de sustancias químicas de estructura análoga, pero también es el nombre de un compuesto químicamente definido, fenol o hidroxibenzeno. Por consiguiente, cuando se hable de resina de fenol-formaldehído, uno puede referirse a cualquier fenol y si se quiere decir que es una resina basada en el propio fenol hay que decirlo o escribirlo de forma diferente, por ejemplo, una resina basada en fenol y formaldehído. En términos de volumen, el propio fenol es el fenol más utilizado en este tipo de resinas. Existen otros fenoles que se pueden emplear, como el resorcinol y diversos fenoles alquil-sustituídos como el cresol, xilenol y el que la mayoría de los dermatólogos conocen, para butil fenol terciario. Resulta más fácil con los aldehídos, el formaldehído es el más habitual y como fuente de formaldehído se emplea la hexametilen tetramina. El uso del furfural es limitado. Hay que distinguir dos tipos de resinas, los resoles y los *novolacks*. Estas resinas se pueden considerar como productos intermedios en la síntesis del polímero final, que para las resinas de fenol-formaldehído se denomina resit, siendo las materias primas el fenol y un aldehído. El *novolack* se sintetiza cuando el fenol está en exceso y, en cierta forma, el *novolack* representa una reacción completa. Para que polimerice completamente, se tiene que añadir al *novolack* más aldehído, formándose así los centros químicamente reactivos. Por otra parte, el resol se sintetiza con el aldehído en exceso y, por tanto, el resol tiene compuestos con centros químicamente reactivos, de ahí que pueda continuar experimentando autocondensación hasta formar el polímero final. El proceso de polimerización de una resina de fenol-formaldehído es primero la adición del aldehído al fenol, proceso durante el cual se forman los monómeros que pueden continuar reaccionando con cada uno de los demás monómeros y formar estructuras cada vez más largas. Estas reacciones son ejemplos de poli-condensación en las que el

agua es escindida. Los monómeros se ligarán entre sí mediante enlaces de éter de metileno o enlaces de metileno.

## RIESGOS PARA LA SALUD

Los riesgos para la salud asociados con la exposición a las resinas de fenol-formaldehído se deben principalmente a su capacidad irritante/toxicidad general, su capacidad de despigmentación y de sensibilización. Las resinas de fenol-formaldehído consisten en fenoles de bajo peso molecular, muchos de los cuales son compuestos engañosos que pueden penetrar a través de la piel y absorberse al torrente circulatorio, causando por tanto lesiones en órganos parenquimatosos, como el sistema nervioso central, hígado y riñón, sin que aparezcan lesiones visibles en la piel. A concentraciones elevadas, un fenol puede ocasionar una quemadura química en la piel. Estas resinas de fenol-formaldehído que se han descrito como causantes de despigmentación contienen un fenol para-sustituído como el para-butil-fenol terciario. Se desconoce el mecanismo por el cual se produce despigmentación, aunque puede deberse a la semejanza entre el fenol para-sustituído y el aminoácido tirosina para-sustituído. El efecto adverso más frecuente derivado de la exposición a las resinas de fenol-formaldehído es la dermatitis de contacto. Se han descrito brotes de dermatitis alérgica de contacto a finales de los cincuenta y a principios de los sesenta entre los trabajadores de las industrias del calzado y del automóvil. Se observó que estos trabajadores eran hipersensibles a las colas empleadas y al ingrediente, resultando que el agente implicado en estas colas era la resina para-butil fenol terciario-formaldehído. Teniendo en cuenta estas publicaciones, desde entonces se ha incluido en las series estándar de la prueba del parche de todo el mundo una resina basada en la resina para-butil fenol terciario-formaldehído. En nuestro departamento, aproximadamente un 1% de los pacientes estudiados dan resultados positivos a este tipo de resinas y encontramos una exposición y una relevancia clínica en alrededor del 30% de dichos pacientes hipersensibles. La resina de PBFT-F se emplea en la producción de adhesivos/colas para goma de neopreno, piel, uñas artificiales y etiquetas. En las resinas PBFT-F las materias primas formaldehído y el PBFT son sensibilizantes químicamente definidos, pero también lo son los monómeros 2-metilol-PBFT y 2,6-dimetilol-PBFT y además una molécula mayor que consiste en un fenol de cuatro

núcleos. Actualmente, en nuestro departamento estamos aislando e identificando otros sensibilizantes en las resinas de PBFT-F y hasta el momento hemos conseguido identificar sensibilizantes dentro de los grupos de dímeros, trímeros y tetrámeros.

En nuestra región al sur de Suecia contamos con una gran planta para sintetizar resinas basadas en el fenol y en el formaldehído (R-F-F). Esta industria las utiliza para la fabricación de varios tipos de laminados. Durante décadas se ha sabido que la resina basada en el PBFT no es suficiente en las series estándar como para hacer un seguimiento de la alergia de contacto a las resinas de fenol-formaldehído. Por tanto, también tenemos una resina basada en fenol y formaldehído en nuestra serie estándar (PRF-2) y con esta resina hacemos un seguimiento de dos a tres veces más pacientes con alergia de contacto. Algunos de estos pacientes tienen alergias simultáneas de contacto al formaldehído y a la resina de PBFT-F. La mayor parte de los proveedores de preparaciones para la prueba del parche suministran esta resina PRF-2. Previamente se conocía que el formaldehído y tres de los monómeros eran sensibilizantes en este tipo de resinas, F-F-R. Durante muchos años hemos aislado e identificado otros sensibilizantes y hemos sido capaces de demostrar que los tres monómeros restantes también son sensibilizantes de contacto. Un grupo de sustancias interesantes son los dihidroxidifenil metanos, que también se denominan bisfenol F. Estas sustancias son abundantes en las resinas novolack y se pueden considerar como dímeros incompletos. Para que continúe la reacción y se formen los dímeros se ha de añadir más formaldehído, siendo los centros químicamente reactivos los grupos metilo o hidroximetilo. Las tres posibles moléculas de bisfenol F también son sensibilizantes de contacto. Son también interesantes porque constituyen el nexo de unión entre las resinas de fenol-formaldehído y los sistemas de resinas epoxi/novolacks epoxi. También hemos demostrado que cinco dímeros, dihidroxi-(hidroximetil)-difenil metanos son sensibilizantes de contacto. Recientemente hemos demostrado que el o-cresol, que se estudió para establecer patrones de reacciones cruzadas, también puede estar presente en estas resinas. Alguno de los dímeros, como el 4,4'-dihidroxi-3-(hidroximetil)-difenil metano es un sensi-

bilizante muy potente y en una persona hipertensa puede dar lugar a exacerbación de una reacción positiva a la prueba del parche mediante la aplicación de 15 µl de una solución a una concentración de 1.000 ppm. Los estudios de sensibilización en cobaya llevados a cabo mediante el ensayo de maximización del cobaya han confirmado esta potencia, es decir, los 4,4'-dihidroxi-(hidroximetil)-difenil metanos son potentes sensibilizantes. La exposición a los sensibilizantes en las resinas F-F es fundamentalmente ocupacional y al investigar el descenso de los distintos sensibilizantes de las resinas en los productos terminados se ha comprobado que existe una reducción de hasta 1.000 veces para cada sensibilizante. Por consiguiente, el riesgo de sensibilización al producto terminado basado en las resinas de F-F es despreciable mientras que un individuo ya sensibilizado puede adquirir la dermatitis alérgica de contacto con dicho producto terminado.

## FENOLES Y MEDIO AMBIENTE

Los fenoles de bajo peso molecular son ubicuos y pueden encontrarse en plantas, humo del tabaco, agentes de limpieza y productos farmacéuticos. Por tanto, no es sorprendente que exista una conexión entre la hipersensibilidad a las resinas F-F y otras hipersensibilidades como la alergia al alquitrán, colofonio, bálsamo de Perú y mezclas de perfume. Se ha mostrado que existe una sobre-representación estadísticamente significativa de tales hipersensibilidades. Dado que la única resina presente en la mayoría de las series estándar de las pruebas alérgicas es la resina PBFT-F y esta resina no es un marcador de la alergia de contacto a las resinas basadas en otros fenoles distintos del PBFT, es importante recordar que una alergia de contacto al bálsamo de Perú o al colofonio puede ser un indicio de la existencia de una alergia de contacto clínicamente relevante a las resinas de F-F. Por ello, cuando se sospecha de una dermatitis alérgica de contacto producida por una resina de F-F o por un producto basado en esta resina, es siempre aconsejable realizar la prueba del parche con la resina a concentraciones de 1-10% y con el producto terminado.

# Resinas de poliuretano, de poliéster, de poliestireno y de polivinilo

Departamento de Dermatología Ocupacional y Medioambiental  
Hospital de la Universidad de Malmö  
Suecia

Björkner B.

RESUMEN

Las resinas de poliuretano son formadas por la reacción entre diisocianatos y compuestos polihidroxílicos. Los poliuretanos se presentan de muchas formas, tales como revestimientos, pinturas, lacas, adhesivos, espumas, fibras y gomas sintéticas. El mayor riesgo de desarrollar dermatitis por resinas de poliuretanos está en trabajadores con exposición industrial.

Las resinas de polivinilo son unas de las termoplásticas más económicas y una de las más usadas. Los plastificantes, principalmente los ftalatos, se añaden al cloruro de polivinilo (PVC). El PVC en su forma final no es sensibilizante pero los aditivos pueden emigrar fuera del plástico y puede ocurrir sensibilización.

El poliestireno es un plástico duro y transparente, éste es manufacturado mediante la polimerización de estireno utilizando peróxido como iniciador.

Las resinas de poliéster son manufacturadas en dos formas diferentes, saturados y no saturados. Los poliésteres saturados se producen a partir de ácidos dicarboxílicos y polialcoholes.

Palabras clave: Resinas de poliuretano, resinas de polivinilo, resinas de poliestireno, resinas de poliéster, dermatitis de contacto.

RESINAS DE POLIURETANO

Los poliuretanos (PU) son plásticos formados por la reacción entre diisocianatos y compuestos polihidroxílicos (polioles). Los poliuretanos son un tipo de plástico termofraguado y la polimerización es una reacción de poliadición. Un material termoplástico se produce cuando ambos componentes son solamente difuncionales. Cuando uno o ambos componentes tienen más de dos funciones, se producen productos finales termofra-

ABSTRACT

*Polyurethane resins* are formed by reaction between diisocyanates and polyhydroxy compounds. Polyurethanes occur in many forms such as coatings, paints, glue, castings, foams, fibres and synthetic rubbers. Most at risk of developing dermatitis from polyurethane resins are workers with industrial exposure.

*Polyvinyl resins* is one of the most inexpensive thermoplastics and one of the most used. Plasticizers, mainly phthalates, are added to polyvinyl chloride plastics (PVC). PVC in final form is not sensitizing but additives can migrate out of the plastic and sensitization from these may occur.

*Polystyrene resins* is a hard transparent plastic. It is manufactured through polymerization of styrene using a peroxide initiator.

*Polyester resins* are made in two different forms, saturated and unsaturated. The saturated polyester are produced from dicarboxylic acids and polyalcohol.

Key words: Polyurethane resins, polyvinyl resins, polystyrene resins, polyester resins, contact dermatitis.

guados Los compuestos polihidroxílicos utilizados son principalmente polialcoholes, poliésteres o poliéteres, pero los isocianatos también pueden reaccionar con otras moléculas que contengan grupos hidroxílicos activos. Los isocianatos son compuestos aromáticos, alifáticos o cicloalifáticos de bajo peso molecular, que se caracterizan por la presencia de un grupo -N=C=O altamente reactivo. Algunos isocianatos empleados en la producción de plásticos de poliuretano se muestran en la Figura 1. Los isocianatos difuncionales más utilizados son el toluen diisocianato (TDI), a me-

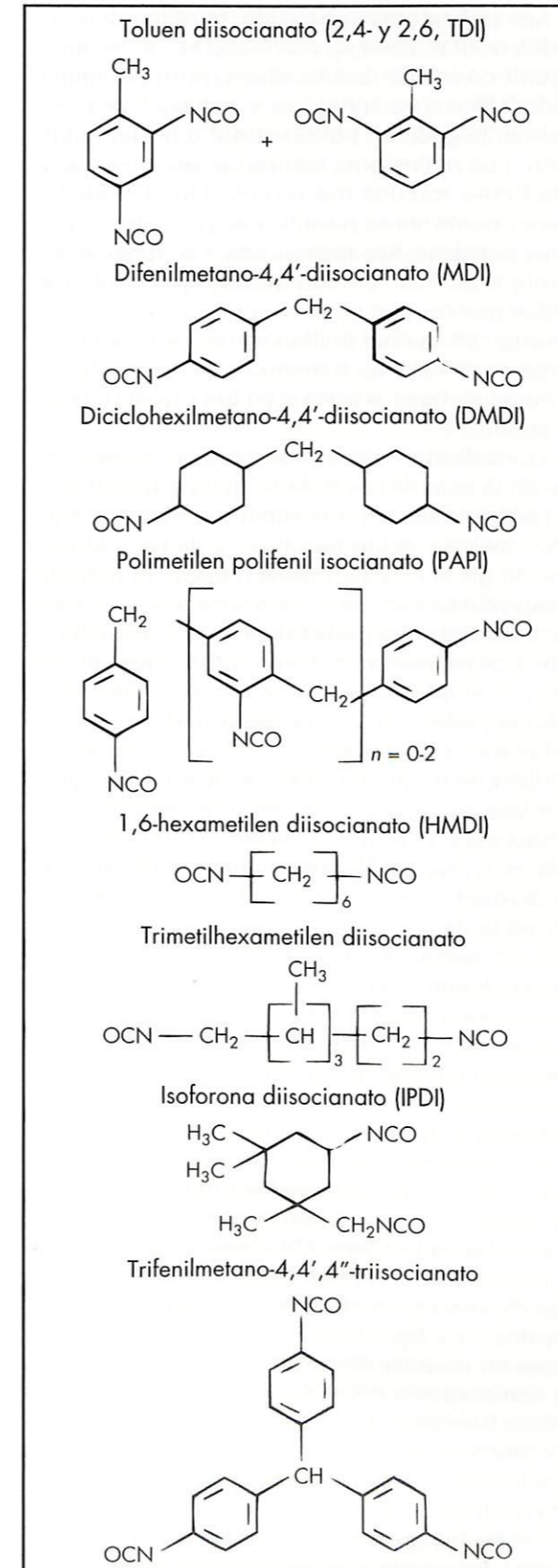


Figura 1. Fórmula química de diversos isocianatos empleados en la producción de plásticos de poliuretano.

nudo como mezclas de los isómeros 2,4-TDI y 2,6-TDI. El difenilmetano-4,4' diisocianato (MDI) se utiliza a nivel industrial como MDI crudo, que es una mezcla de 4,4'-MDI con 2,4'-MDI y 2,2'-MDI. El MDI crudo también se denomina polimetileno polifenil isocianato (PAPI o PMPFI). El fenil isocianato normalmente es un contaminante del MDI. El 1,6-hexametileno diisocianato (HDI) es el diisocianato más utilizado en lacas, revestimientos y pinturas. Ejemplos de otros diisocianatos son isoforona diisocianato (IPDI), trimetil hexametileno diisocianato (TMDI) que es una mezcla de dos isómeros, 2,2,4-TMDI y 2,4,4-TMDI, naftalen diisocianato (NDI), trifenilmetano triisocianato (TFMTI) y dicitlohexilmetano diisocianato (DMDI) (1-5). Muchas sustancias auxiliares también se emplean en la fabricación de los productos de PU. El proceso de endurecimiento se puede modificar mediante calor o con un catalizador [ejemplo, diaminodifenilmetano o metilendianilina (MDA), trietilendiamina, trietilamina, naftenato de cobalto o sales de níquel].

Los diisocianatos se emplean en la forma prepolimerizada. Estos prepolímeros se sintetizan añadiendo una pequeña cantidad del isocianato al polioli. Los diversos prepolímeros se pueden prolongar añadiendo agua. Cuando se utilizan como activadores o endurecedores, los diisocianatos a menudo se disuelven en disolventes de hidrocarburos alifáticos o aromáticos o en una mezcla de distintos disolventes orgánicos, como por ejemplo los disolventes de hidrocarburos alifáticos, petróleo y acetato de butilo. Los adhesivos, barnices y pinturas también pueden contener disolventes. Los poliuretanos se presentan de muchas formas, tales como revestimientos, pinturas, lacas, adhesivos (cola de uno o dos componentes) agentes ligantes, escayolas, elastómeros, espumas, fibras y gomas sintéticas. Las espumas flexibles de poliuretano se usan para colchones, cojines, guardabarros y paquetes (1, 5).

Problemas cutáneos producidos por las resinas de poliuretano

El principal riesgo ocupacional causado por los poliuretanos es el asma y la rinitis, neumonitis hipersensible o alveolitis, conjuntivitis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (6-8). Los isocianatos se consideran sustancias químicas tóxicas y venenosas (7).

La exposición a los isocianatos produce dermatitis de contacto alérgica e irritante, así como urticaria (3-5, 9-11). Los isocianatos son sensibilizantes de contacto fuertes, de acuerdo con los re-

sultados de los estudios en animales (12). Sin embargo, a pesar de esto y del amplio uso de estos productos en los procesos de fabricación y otras aplicaciones, las apariciones de eczema alérgico son menores en número. Probablemente, las reglas estrictas que los trabajadores han de seguir cuando manipulan poliuretanos, con objeto de minimizar los efectos nocivos de los isocianatos sobre el tracto respiratorio, ha disminuido la cantidad de todo tipo de riesgos sobre la piel.

Los isocianatos se clasifican como irritantes de leves a fuertes y la dermatitis irritante de contacto parece haber sido más común que la dermatitis alérgica de contacto (13). La irritación de la piel también puede producirse por los aceleradores amino, como MDA, trietilendiamina y trietilamina. Se ha notificado alergia de contacto a TDI, MDI, IPDI, HDI, TMDI y DMDI (3, 5, 10, 14-16). Los pacientes MDI-positivos también pueden reaccionar al 4,4'-diaminodifenilmetano. Sin embargo, no se sabe con certeza si el MDI es el auténtico alérgeno, ya que el MDI y el agua forman 4,4'-diaminodifenilmetano. Éste también puede mostrar alergia cruzada con la para-fenilendiamina (9, 17).

En general, los productos de poliuretano completamente endurecidos no causan problemas a la piel. Sin embargo, el monómero de isocianato que no reacciona, permanece en exceso dentro de las espumas de poliuretano incluso después del fraguado. Esto puede suponer un riesgo para la salud debido a la exposición al isocianato cuando durante su procesamiento en las máquinas o mientras se corta la espuma se produce polvo (11, 18, 19). Si los poliuretanos se calientan por encima de 250 °C, se descomponen en isocianatos y óxidos de nitrógeno y de nuevo son susceptibles de causar dermatitis.

Se han llevado a cabo experimentos en cobayas y ratones con MDI, TDI y HDI encontrándose que estos productos son sensibilizantes (12).

#### Prueba del parche con resinas de poliuretano

La prueba del parche a los trabajadores expuestos a poliuretanos debería incluir MDI, TDI y HDI así como MDA y las sustancias químicas reales a las que se suelen exponer los trabajadores (8).

#### RESINAS DE POLIÉSTER

Las resinas de poliéster son compuestos de policondensación termofraguados que existen en dos formas diferentes: saturados y no saturados.

Los **poliésteres saturados**, también denominados resinas alkyd no modificadas, se producen a partir de ácidos dicarboxílicos, normalmente el ácido ftálico o su anhídrido, y polialcoholes, normalmente glicerol, pentaeritritol o trimetilolpropano. Los poliésteres saturados sintetizados de esta forma son una macromolécula utilizada frecuentemente como plastificante para otros materiales plásticos. Las resinas alkyd se forman mediante modificación con aceites que contienen ácidos grasos, que se unen a los grupos hidroxilo libres del alcohol polifuncional. De esta forma, la resina se emplea a menudo en las modernas pinturas de base acuosa y en los revestimientos de superficies.

Los **poliésteres insaturados** se producen a través de la esterificación de ácidos orgánicos o de sus anhídridos, como el anhídrido maleico, anhídrido ftálico o ácido fumárico, y dioles, como el dietilén glicol o el 1,2-propilén glicol. El poliéster insaturado se endurece por formación de enlaces cruzados entre las partes de la macromolécula lineal. Los monómeros insaturados, como el estireno, se emplean como disolventes y para la copolimerización con grupos insaturados a lo largo de la cadena del poliéster. El vinil tolueno y el metacrilato de metilo también se pueden usar para el enlace cruzado. Es necesario un iniciador o catalizador para iniciar el proceso de formación de enlaces cruzados. Normalmente, el catalizador es un peróxido como el peróxido de benzoilo o el peróxido de metil etil cetona. Los aceleradores como el naftenato de cobalto o las aminas terciarias, dimetil anilina, dietil anilina y dimetil-p-toluidina, son necesarios para el endurecimiento de los plásticos a temperatura ambiente. En el estireno normalmente existen inhibidores del tipo de p-butilcatecol terciario o hidroquinona. Los poliésteres insaturados endurecidos con peróxidos se han utilizado comercialmente durante muchos años, pero los poliésteres insaturados endurecidos con luz UV poseen propiedades equivalente. El sistema de poliéster UV-curable se emplea en la industria de muebles como revestimiento de superficies y en las escayolas ortopédicas. Las escayolas curadas con luz UV normalmente consisten en un poliéster insaturado con vinil tolueno como agente entrelazante y una molécula de éter de benzoína como fotoiniciador. La resina se impregna en lana de fibra de vidrio. Los grupos (met)acrilato reactivos se pueden unir al esqueleto molecular de los poliésteres insaturados a través de los grupos funcionales hidroxilo y anhídrido, formando poliésteres acrílicos que se emplean en tintas o revestimientos UV-curables para madera o papel.

Los poliésteres insaturados se han empleado mucho en la industria de plásticos reforzados para la fabricación de productos para el transporte, construcción y aplicaciones marinas. También se utilizan para revestimientos, acabados, lacas, cementos y colas.

#### Problemas cutáneos producidos por las resinas de poliéster

La dermatitis de contacto producida por los poliésteres saturados es muy rara. Sin embargo, el compuesto epoxi con tres funciones, triglicidil isocianurato (TGDI), utilizado como agente entrelazante en las pinturas de poliéster curado por calor, es capaz de causar dermatitis alérgica de contacto (20). Se ha notificado que los anhídridos del ácido ftálico causan hipersensibilidad inmediata mediada por IgE, asma, rinitis alérgica y urticaria (20). Las resinas alkyd no son sensibilizantes, pero los anhídridos del ácido ftálico utilizados en la fabricación de estas resinas pueden causar irritación (21).

La resina de **poliéster insaturado** raramente es sensibilizante. Los que tienen riesgo son los trabajadores empleados en la industria de fabricación de estos productos, con pocas excepciones (22-27). Según Malten, el poliéster insaturado no parece presentar capacidad sensibilizante, presumiblemente debido a que se previene la formación de ésteres libres del ácido maleico sensibilizante, evitando las impurezas monoalcohólicas (28). Los dioles pueden contener monoalcoholes del tipo del etanol y butanol, que pueden formar el etil maleato y el dibutil maleato, los cuales son sensibilizantes de contacto fuertes. El dietilmaleato se ha descrito como sensibilizante en cuatro hombres que trabajaban con resinas de poliéster insaturado (23). Más frecuente ha sido la dermatitis alérgica de contacto producida por las resinas de poliéster insaturadas, debido a los ingredientes auxiliares, catalizadores (22, 29) y a los agentes entrelazantes (29-31).

Los principales irritantes del sistema de resina de poliéster insaturado son el estireno y los peróxidos orgánicos. La resina de poliéster insaturado puede contener 30-60% (p/p) de estireno. El estireno se clasifica como irritante leve de la piel (13, 32). Sin embargo, el contacto repetido de la piel con el estireno líquido provoca sequedad de la piel y también puede dar lugar a dermatitis irritante (29). Además, los trabajadores de la industria de plásticos reforzados están expuestos a numerosos irritantes cutáneos como la fibra de vidrio, los disolventes u otros aditivos.

Los peróxidos se utilizan entre un 3 y un 10% (p/p) para catalizar el proceso de endurecimiento de las resinas insaturadas de poliéster. Se ha descrito que estos peróxidos orgánicos reactivos causan picazón en la piel descubierta durante la laminación por aerosol (32).

#### RESINAS DE POLIESTIRENO

El poliestireno (PE) es un plástico duro y transparente. Se fabrica mediante polimerización con reacción de poliadición del estireno,  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ , utilizando peróxido como iniciador. La resina de poliestireno es uno de los termoplásticos. Como ocurre con la espuma, el plástico de poliestireno es un importante material de envasado y de aislamiento. Los plásticos de poliestireno modificados con una estructura de co- o ter- polímero, por ejemplo, el estireno-butadieno (EB), estireno-acrilonitrilo (EAN), acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABE), se utilizan en utensilios domésticos, juguetes, dispositivos eléctricos, asas, bolsas y tuberías. Los productos de poliestireno también se emplean mucho en el envasado de alimentos y en los artículos de mesa de un sólo uso. Es posible identificar a estos productos por el sonido metálico que ocasionan cuando caen sobre una superficie dura.

Para aumentar la estabilidad a la luz de los plásticos de poliestireno, normalmente se añaden estabilizantes como benzofenonas, benzotriazoles y compuestos orgánicos de níquel.

#### Problemas cutáneos producidos por las resinas de poliestireno

La alergia de contacto al estireno es extremadamente rara. Un paciente sensible al estireno dio reacción cruzada en la prueba del parche al 2,3- y 4-viniltolueno (2-, 3- y 4-metilestireno) y a los metabolitos epóxido de estireno y 4-vinilfenol (4-hidroxiestireno). Se supone que el estireno es un pro-hapteno metabolizado en la piel mediante la aurohidrocarburo hidrolasa a epóxido de estireno, que actúa como un verdadero hapteno. El estireno se encuentra como producto natural y sintético y los viniltoluenos (metilestirenos) se encuentran como productos sintéticos en los plásticos (31). Se han notificado casos de alergia inmediata al estireno (29, 31, 33).

El estireno desengrasa la piel y puede dar lugar a irritación primaria, aunque sin embargo, se clasifica como irritante leve (13, 32). Se ha descri-

to que el estireno provoca quemaduras químicas (29, 35).

### RESINAS DE POLIVINILO

La estructura química de los compuestos vinílicos  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}$ , donde  $\text{CH}_2=\text{CH}-$  es el grupo vinilo y R es el símbolo para los diferentes grupos químicos utilizados para la síntesis de varias resinas de polivinilo. Algunos ejemplos de compuestos vinílicos son el cloruro de vinilo (R: Cl-), vinil acetato (R:  $\text{CH}_3\text{COOH}-$ ), vinil acetal (R:  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n-\text{O}$ ,  $n = 0, 1, 2, \dots$ ), vinil alcohol (R: OH-) y cloruro de vinilideno (R:  $\text{CH}_2=\text{CCl}_2$ ). Las resinas de polivinilo se polimerizan a través de una reacción de poliadicción y pertenecen al grupo de los termoplásticos. El cloruro de vinilo ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Cl}$ ) es un monómero gaseoso, polimerizado por procesos de suspensión, emulsión, solución y a granel. La unidad que se repite del cloruro de polivinilo (PVC) es  $-\text{CH}_2-\text{CHCl}-$ .

Existen varios aditivos en los plásticos de PVC, como son los antioxidantes, estabilizantes frente a la luz, iniciadores, plastificantes, retardantes de la ignición, pigmentos y otros. Como iniciadores se pueden usar persulfato potásico, peróxido de benzoilo, peróxido de laurilo, percarbonato y algunos compuestos ácidos. La presencia de cloro en el esqueleto del hidrocarburo proporciona rigidez y dureza al polímero, pero el PVC libera cloruro de hidrógeno cuando se expone a temperaturas elevadas. Para prevenir esto, se añaden estabilizantes al polímero. Existen varios tipos de estabilizantes en el mercado. Los más importantes contienen plomo, estaño, calcio y zinc y bario y zinc. Los plastificantes, principalmente los ftalatos, se añaden al PVC para conferir flexibilidad a los productos terminados y mejorar la manipulación del producto fundido. A casi todos los PVC se añaden plastificantes. El PVC duro contiene aproximadamente un 10% y el PVC blando hasta 60-70%. El plastificante está fundamentalmente en la forma de ésteres del ácido ftálico, el más común el dietilhexil ftalato (DEHP), conocido también como dioctil ftalato (DOP). Sin embargo, normalmente se utiliza más de un plastificante cuando, además de la flexibilidad, se requieren otras propiedades en el producto final. En ocasiones se añade una resina epoxi no curada de PVC como plastificante y estabilizante. El PVC blando o plastificado es muy popular en aplicaciones como piel artificial, papeles de pared, ropas de mesa laminadas, moquetas, juguetes, mangueras de jardín, revestimientos de cables eléctricos, cortinas de ducha,

esparadrapo, plásticos laminares, vendas, escayolas y guantes protectores.

El PVC es uno de los termoplásticos más baratos y el más utilizado después del polietileno. La dureza y rigidez del PVC duro permite su aplicación en sistemas de aguas residuales, productos agrícolas, cañerías de agua de bebida, muebles, marcos de ventanas, platos y recipientes de varias formas.

### Problemas cutáneos producidos por las resinas de polivinilo

Los trabajadores que procesan plásticos de PVC pueden desarrollar dermatitis de contacto (66, 67). El polímero de cloruro de vinilo (PVC) no sensibiliza y sus aditivos raramente. En el producto final de PVC existen siempre moléculas del monómero así como numerosos aditivos que pueden causar dermatitis de contacto (36-40), dermatitis irritante (37, 41) y urticaria de contacto (42). También se ha descrito reacción alérgica de contacto con la resina epoxi de la película plástica de PVC y a la feniltiourea y al fenil isotiocianato del esparadrapo de PVC (39, 43). La difeniltiourea es un estabilizante frente al calor del PVC y se descompone parcialmente a fenil isotiocianato.

La irritación de las resinas de polivinilo se debe a los plastificantes y estabilizantes, dibutil tiomaleato, dibutil sebacato o dioctil ftalato (13, 41). El polvo de PVC puede irritar en un entorno especial. Se ha descrito un brote de erupciones en forma de acné que tuvo lugar en una fábrica de PVC (44). La causa fue probablemente la combinación del calor, humedad elevada y la irritación del polvo de PVC. Se ha descrito la enfermedad tóxica del cloruro de polivinilo, derivada de la fabricación de PVC, que consiste en el fenómeno de Raynaud, así como la enfermedad lítica del hueso y escleroderma.

### BIBLIOGRAFÍA

1. BJÖRKNER B. Plastic materials. En: R J G Rycroft, T Menné, P J Frosch (eds). *Textbook of contact Dermatitis*. Berlín, Heidelberg, Nueva York: Springer Verlag, 1995; 539.
2. MALTEN K E. Printing plate manufacturing processes. En: H I Maibach (ed). *Occupational and industrial dermatology*. Chicago, Londres: Year Book Medical Publishers Inc, 1987; 2.<sup>a</sup> ed, 351.
3. MALTEN K E. Old and new, mainly occupational dermatological problems in the production and processing of plastics. En: H I Maibach, G A Gellin (eds). *Occupational*

- and industrial dermatology. Chicago, Londres: Year Book Medical Publishers Inc, 1982; 237.
4. MALTEN K E. Occupational dermatoses in the processing of plastics. *Trans St John's Hosp. Dermatol Soc.* 1964; 59: 78.
5. ESTLANDER T, KESKINEN H, JOLANKI R, et al. Occupational dermatitis from exposure to polyurethane chemicals. *Contact Dermatitis*. 1992; 27: 161.
6. ZEISS C R, KANELAKES T M, BELLONE J D, et al. Immunoglobulin E-mediated asthma and hypersensitive pneumonitis with precipitating anti-hapten antibodies due to diphenylmethane diisocyanate (MDI exposure). *J Allergy Clin Immunol*. 1980; 60: 346.
7. MOWE G. Health risks from isocyanates. *Contact Dermatitis*. 1980; 8: 44 (extra issue).
8. BAUR X. Isocyanates. *Clin Exp Allergy*. 1991; 21: (suppl 1), 241.
9. ROTHE A. Zur Frage arbeitsbedingter Hautschädigungen durch Polyurethanchemikalien. *Derm Beruf Umwelt*. 1976; 24: 7.
10. KANERVA L, LÄHTEENMÄKI M-T, ESTLANDER T, JOLANKI R, KESKINEN H. Allergic contact dermatitis from isocyanates. En: P J Frosch, A Dooms-Goossens, J-M Lachapelle, R J G Rycroft, R J Scheper (eds). *Current topics in contact dermatitis*. Berlín, Heidelberg, Nueva York, Londres, París, Tokyo, Hong Kong: Springer-Verlag, 1989; 366.
11. KANERVA L, ESTLANDER T, JOLANKI R, et al. Occupational urticaria from welding polyurethane. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 24: 825.
12. TANAKA K, TAKEOKA A, NISHIMURA F, HANADA S. Contact sensitivity induced in mice by methylene bisphenyl diisocyanate. *Contact Dermatitis*. 1987; 17: 199.
13. KANERVA L, BJÖRKNER B, ESTLANDER T, et al. Plastic materials: Occupational exposure, Skinirritancy and its prevention. En: P G M van der Valk, H I Maibach (eds). *The Irritant Contact Dermatitis Syndrome*. Boca Raton, Nueva York, Londres, Tokyo: CRC Press, 1996; 127.
14. WHITE I R, STEWART J R, RYCROFT R J G. Allergic contact dermatitis from an organic di-isocyanate. *Contact Dermatitis*. 1983; 9: 300.
15. MALTEN K E. Dermatological problems with synthetic resins and plastics in glues. Part I. *Derm Beruf Umwelt*. 1984; 32: 81.
16. MALTEN K E. Dermatological problems with synthetic resins and plastics in glues, Part II. *Derm Beruf Umwelt*. 1984; 32: 118.
17. VAN JOOST TH, HEULE F, DE BOER J. Sensitization to methylenedianiline and para-structures. *Contact Dermatitis*. 1987; 16: 246.
18. EMMETT E A. Allergic contact dermatitis in polyurethane plastic moulders. *J Occup Med*. 1976; 18: 802.
19. WILKINSON S M, CARTWRIGHT P H, ARMITAGE J, et al. Allergic contact dermatitis from 1,6-diisocyanato-hexane in an anti-pill finish. *Contact Dermatitis*. 1991; 25: 94.
20. MATHIAS C G T. Allergic contact dermatitis from triglycidyl isocyanurate in polyester paint pigments. *Contact Dermatitis*. 1988; 19: 67.
21. VENABLES K. Low molecular weight chemicals, hypersensitivity, and direct toxicity: the acid anhydrides. *Br J Ind Med*. 1989; 46: 222.
22. MALTEN K E, ZIELHUIS R L. *Industrial toxicology and dermatology in the production and processing of plastics*. Nueva York: Elsevier, 1964.
23. WEHLE V. Arbeitsbedingte Ekzeme durch Polyester. *Allergie und Asthma*. 1966; 12: 184.
24. LIDÉN C, LÖFSTRÖM A, STORGÅRDS-HATAM K. Contact allergy to unsaturated polyester in a boatbilder. *Contact Dermatitis*. 1984; 11: 262.
25. DOOMS-GOOSSENS A, DE JONG G. Letter to the editor. *Contact Dermatitis*. 1985; 12: 238.
26. MAC FARLANE A W, CURLEY R K, KING C M. Contact sensitivity to unsaturated polyester resin in a limb prosthesis. *Contact Dermatitis*. 1986; 15: 301.
27. TARVAINEN K, JOLANKI R, ESTLANDER R. Occupational contact allergy to unsaturated polyester resin cements. *Contact Dermatitis*. 1993; 28: 220.
28. MALTEN K E. Dermatological problems with synthetic resins and plastics in glues, part I. *Derm Beruf Umwelt*. 1984; 32: 81.
29. BOURNE L, MILNER F. Polyester resin hazards. *Br Indust Med*. 1963; 20: 100.
30. MENEGHINI C L, RANTUCCIO F, RIBOLDI A. Klinisch-allergologische Beobachtungen bei beruflichen ekzematösen Kontakt-Dermatosen. *Derm Beruf Umwelt*. 1963; 11: 181.
31. SJÖBORG S, FREGERT S, TRULSSON L. Contact allergy to styrene and related chemicals. *Contact Dermatitis*. 1984; 10: 94.
32. SCHMUNES E. Solvents and plasticizers. En: R M Adams (ed). *Occupational skin diseases*. Filadelfia: W B Saunders Co, 1990; 2.<sup>a</sup> ed.
33. CONDE-SALAZAR L, GONZALES M, GUIMARAENS D, et al. Occupational contact dermatitis from styrene. *Contact Dermatitis*. 1989; 21: 112.
34. MOSCATO G, BISCALDI G, COTTICA D, et al. Occupational asthma due to styrene: two case reports. *J Occup Med*. 1987; 29: 957.
35. BRUZE M, FREGERT S. Chemical skin burns. En: T Menne, H I Maibach (eds). *Hand Eczema*. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 1994; 21.
36. VIDOVIC R, KANSKY A. Contact dermatitis in workers processing polyvinyl chloride plastics. *Derm Beruf Umwelt*. 1985; 33: 104.
37. SCHULSINGER C, MÖLLEGAARD K. Polyvinyl chloride dermatitis not caused by phthalates. *Contact Dermatitis*. 1980; 6: 477.
38. FREGERT S, RORSMAN H. Hypersensitivity to epoxy resins used as plasticizers and stabilizers in polyvinyl chloride resins. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1963; 43: 10.
39. FREGERT S, TRULSSON L, ZIMMERSON E. Contact allergic reaction to diphenylthiourea and phenylisothiocyanate in PVC adhesive tape. *Contact Dermatitis*. 1982; 8: 38.
40. HILLS R J, IVE F A. Allergic contact dermatitis from diisodecyl phthalate in a polyvinyl chloride identity band. *Contact Dermatitis*. 1993; 29: 94.
41. DI LERNIA V, CAMELI N, PATRIZI A. Irritant dermatitis in a child by the plastic tube of infusion system. *Contact Dermatitis*. 1989; 21: 339.
42. OSMUNDSEN P E. Contact urticaria from nickel and plastic additives, butylhydroxytoluene, oleyamide. *Contact Dermatitis*. 1980; 6: 452.
43. FREGERT S, MEDING B, TRULSSON L. Demonstration of epoxy resin in stoma pouch plastic. *Contact Dermatitis*. 1984; 10: 106.
44. GOH C L, HO S F. An outbreak of acneiform eruption in a polyvinyl chloride manufacturing factory. *Derm Beruf Umwelt*. 1988; 36: 53.

## Prevención

Departamento de Dermatología Ocupacional y Medioambiental  
Hospital de la Universidad de Malmö  
Suecia

Bruze M.

### RESUMEN

Las dermatitis de contacto, tanto irritativas como alérgicas, producidas por plásticos son frecuentes. En la fabricación de plásticos, la síntesis comienza a partir de compuestos de bajo peso molecular, muchos de los cuales son irritantes cutáneos y potenciales sensibilizantes. Durante el proceso de polimerización la concentración de sustancias de bajo peso molecular gradualmente disminuye, y con ella el riesgo de dermatitis irritativa y/o alérgica. No obstante, la sensibilización puede ocurrir también con los productos acabados y prevención de la dermatitis de contacto debe comenzar por las propias sustancias químicas, el lugar de trabajo y el individuo.

Se deberá usar sustancias con escaso o nulo potencial irritativo sensibilizante, en los procedimientos de trabajo se debe cuidar que la exposición a factores peligrosos sea mínima. Se debe informar a los individuos de los peligros y de las medidas apropiadas de seguridad. Cuando no se pueda evitar una exposición peligrosa se deben usar equipos protectores.

Palabras clave: Prevención, protección.

### INTRODUCCIÓN

Este artículo centra la atención en la prevención de las dermatitis de contacto producidas por los plásticos y, particularmente, de la dermatitis alérgica de contacto. Si no existe exposición a los plásticos no habrá dermatitis alérgica de contacto, pero no cabe duda de que esto es imposible. Por tanto, hemos de esforzarnos en conseguir una exposición mínima a los sensibilizantes nocivos de los plásticos. Ha de existir legislación que regule la exposición permitida o que restrinja la concentración de compuestos peligrosos. La legislación también puede demandar una cierta educación

### ABSTRACT

Contact dermatitis from plastics of the irritant and allergic types are common. To manufacture a plastic the synthesis starts with low molecular weight compounds, of which many are skin irritants and potential sensitizers. During the polymerization process the concentrations of the low molecular substances gradually decrease and hence, the risk of irritant and allergic contact dermatitis. Still, sensitization may occur from contact with the finished product based on an epoxy resin system. To prevent contact dermatitis the efforts should be focused on both the chemicals, the work place and the individual.

Chemicals with none or low irritant sensitizing potential shall be used. The work procedures shall be arranged in such a way that the exposure to the hazardous factors is minimized. The individual shall be taught and informed on the hazards on the one hand and an appropriate and safe handling on the other. When hazardous exposure can not be avoided protective equipment should be used.

Key words: Prevention.

para aquellos que manejan plásticos peligrosos, así como equipo protector especial o exámenes físicos periódicos de los que están expuestos a los plásticos. Este artículo no trata de materias legislativas, sino que hace hincapié en las recomendaciones sobre medidas preventivas, que se deben basar siempre en los resultados de las investigaciones científicas, así como en la experiencia adquirida por los dermatólogos, médicos ocupacionales, higienistas industriales, jefes, los propios trabajadores y otros.

Cuando se habla de prevención, la discusión puede basarse en diferentes puntos de partida, por ejemplo, prevención individual y general, prevención primaria, secundaria y terciaria o preven-

ción que comienza con las sustancias químicas, el lugar de trabajo y el individuo.

### LA SUSTANCIA QUÍMICA

Las sustancias químicas utilizadas en la industria de los plásticos no deberían presentar capacidad sensibilizante o tener una capacidad sensibilizante lo más baja posible. Los instrumentos que permiten conseguir esto son, por un lado, la sustitución de las sustancias químicas y, por otro, los análisis predictivos que permitan prever qué capacidad sensibilizante posee una sustancia. Por ejemplo, en relación a los acrilatos se sabe que los mono- y diacrilatos son más sensibilizantes e irritantes para la piel que los correspondientes metacrilatos. En el caso de las resinas epoxi basadas en el diglicidiléter del bisfenol A (DGEBA) es este el monómero que más sensibiliza, de ahí que la concentración de DGEBA deba ser lo más baja posible. Además, los diluyentes reactivos son irritantes de la piel y, en general, altamente sensibilizantes, por lo que si es posible no deben utilizarse. Respecto a los procesos de endurecimiento, el procedimiento de polimerización debe ser lo más completo posible y utilizar preferiblemente endurecedores no sensibilizantes, como por ejemplo los aductos poliamino en lugar de las poliaminas alifáticas. En el caso de las resinas de fenol-formaldehído, las resinas novolak no contienen compuestos con centros químicamente reactivos y muy raramente son sensibilizantes, mientras que las resinas resol contienen fenoles metilol-sustituidos que sí que lo son. Los dímeros de las resinas de fenol-formaldehído son los principales sensibilizantes, por lo que las concentraciones de estos productos deben mantenerse bajas.

### EL LUGAR DE TRABAJO

En el lugar de trabajo se pueden crear procedimientos de trabajo de tal forma que la exposición a los compuestos peligrosos sea lo más baja posible. La higiene siempre es importante, ya que la contaminación del puesto de trabajo, de las máquinas y utensilios puede ser fuente tanto de sensibilización como de exacerbación. Antiguamente, en los departamentos de cirugía ortopédica, el cemento óseo basado en metilmetacrilato se mezclaba manualmente con las manos prote-

gidas con finos guantes de látex y muchas enfermeras y médicos se volvían hipersensibles al metil(met)acrilato. En la actualidad, esta mezcla de la resina y del endurecedor se hace en un sistema más cerrado con mucha menos sensibilización. Actualmente en Suecia y en otros muchos países de Europa occidental, la mayoría de las sensibilizaciones al acrilato tienen lugar en el personal odontológico, debido al aumento del manejo y uso de los agentes ligantes. Estos agentes, que son líquidos, se guardan en pequeños frascos y cuando se manipulan repetidamente se producen con facilidad fugas del acrilato que resbala a lo largo de los laterales del frasco, de manera que al utilizarlo la siguiente vez se pueden contaminar los dedos de la enfermera o del dentista. Esto se puede evitar fácilmente envolviendo el frasco en papel de aluminio, que puede formar a modo de un collar por debajo de la boca del frasco.

### EL INDIVIDUO

Para el trabajador individual con posibilidad de sensibilizarse es importante obtener información adecuada sobre los riesgos y consejos sobre el propio manejo. A veces tiene que haber una educación más amplia sobre estos métodos. Cuando existe riesgo de exposición peligrosa, se debe proporcionar un equipo protector adecuado. Con frecuencia se emplean cremas barrera en los lugares de trabajo, pero según mi experiencia no existe ninguna crema barrera que haya demostrado proteger y prevenir la penetración de sensibilizantes plásticos nocivos. Por otra parte, es importante utilizar humectantes y emolientes para mantener la piel suave y, de esta forma, prevenir la sequedad y las grietas de la piel que facilitarían la penetración. Es importante la higiene personal de los trabajadores.

Para seguridad de muchos trabajadores es necesario utilizar guantes. Habitualmente existe el problema de decidir qué tipo de guantes se debe recomendar para determinados trabajos. En general, siempre se puede recomendar el guante laminado danés denominado 4H, ya que ha demostrado prevenir la penetración de los compuestos más peligrosos, no sólo los sensibilizantes plásticos. Desgraciadamente, estos guantes resultan duros para utilizarlos en las profesiones en las que se requiere precisión mecánica. Para el resto de los guantes carecemos de datos suficientes sobre su capacidad protectora. Se han llevado a cabo estudios *in vitro* sobre protección de guan-

tes con sustancias aisladas y no con los productos en los que estas sustancias peligrosas están presentes cuando se manejan en los centros de trabajo. Recientemente, el Dr. Thomas Andersson, del departamento de Dermatología de Linköping (Suecia) y yo hemos desarrollado un método que permite investigar la penetración de los produc-

tos a través de los guantes *in vivo*. Utilizando este método en personas hipersensibles, por ejemplo, al acrilato, se pueden estudiar agentes ligantes que contienen acrilatos y a los tiempos de exposición que existen cuando se trabaja con estos productos.

## Urticaria por contacto

UDIMAS. Hospital del Mar. Barcelona  
Catedrático de Dermatología.  
Universidad Autónoma de Barcelona

Giménez Camarasa J. M.<sup>a</sup>

### RESUMEN

El término urticaria por contacto refleja una patología real que combina la producción de habones verdaderos por mecanismo de contacto. Su conocimiento clínico es muy antiguo pero su reconocimiento científico y estudio a fondo es más reciente. El espectro de este síndrome abarca también otras lesiones transitorias de la piel, por contacto, que van desde el prurito o escozor a reacciones eritematosas e incluso eczematosas, sin producción de habones. De ahí que algunos autores prefieran hablar de reacciones inmediatas por contacto. Aquí se describen las generalidades de dicha entidad clínica.

**Palabras clave:** *Urticaria por contacto, reacciones inmediatas por contacto.*

### DEFINICIÓN

La lesión elemental de la urticaria es el habón. El habón es una sobreelevación de la piel que refleja un edema en el dermis y que dura un corto período de tiempo, entre unos minutos a unas horas. Es decir, es evanescente. Si el habón dura más de doce horas en el lugar de aparición, no se trata de urticaria sino de otro proceso más o menos afín. Cuando la aparición de un habón evanescente se debe al contacto de la piel por una determinada noxa, sustancia u otro material, hablamos de urticaria por contacto. Al desaparecer el habón, la piel vuelve a su estado normal.

Sin embargo, la experiencia clínica nos ha demostrado que la intensidad de la reacción urticarica por contacto puede ir desde niveles muy ligeros, como un simple escozor acompañado de eritema a la generalización de los habones, o incluso hasta la aparición de síntomas de anafilaxia con asma, angioedema y *shock*.

### ABSTRACT

The concept of contact urticaria includes the production of wheals by contact from different substances. Its clinical knowledge is very old but only in the recent years has been recognized of clinical and scientific interest. Other heterogeneous group of inflammatory reactions are included. Itch or burning sensation by contact, transient erythemas or eczematous reactions can also be produced by contact. Probably the term immediate contact reactions explain better the contents of this chapter. The general principles are here described.

**Key words:** *Contact urticaria, immediate contact reactions.*

En este sentido se habla de «**reacciones inmediatas por contacto**» en un intento de agrupar un grupo heterogéneo de reacciones inflamatorias cutáneas de aparición muy rápida después del contacto con la sustancia que las produce.

El término que mejor agrupa esta patología es el de «**síndrome de la urticaria por contacto**», que engloba todas las reacciones cutáneas, inmediatas, por contacto, desde el simple escozor al eritema local, los habones locales o generalizados hasta los cuadros respiratorios o de choque anafiláctico mucho más graves (1-3).

### PATOGENIA

La urticaria por contacto puede producirse por mecanismos inmunológicos o no inmunológicos.

La urticaria por contacto inmunológica (UCI) se conoce mejor que la no inmunológica (UCNI). Se

produce por mediación de inmunoglobulinas tipo E (IgE). No se han demostrado mediadas por IgG o IgM.

La UCNI no precisa de ningún período de sensibilización. No está mediada por ningún anticuerpo ni puede evidenciarse por transferencia pasiva. Ocurre en una gran mayoría de sujetos que se exponen al contactante, el cual se supone que estimula químicamente la liberación de mediadores causantes de la degradación mastocitaria.

### ASPECTOS CLÍNICOS

La clínica de la urticaria por contacto va desde la producción de habones localizados hasta la generalización con el compromiso de otros órganos extracutáneos («síndrome de la urticaria por contacto»).

Dicho síndrome comprende las siguientes posibilidades:

- Urticaria localizada en el área del contacto.
- Urticaria generalizada y angioedema posterior al contacto.
- Urticaria asociada a síntomas gastrointestinales, rinitis, asma, afectación laringo-faríngea y conjuntivitis.
- Urticaria asociada a reacciones de anafilaxia.

### AGENTES URTICANTES POR CONTACTO

#### Urticaria por contacto no inmunológica

Algunas sustancias químicas habitualmente presentes o normalmente utilizadas en la manufactura de determinados productos, pueden generar una reacción de urticaria por contacto no inmunológica en individuos normales. La frecuencia y la intensidad de las reacciones están influidas por la concentración de las sustancias químicas y por la composición del producto en el cual están incorporadas.

Los más potentes son el aldehído cinámico, ácido cinámico, ácido benzoico y el ácido sórbico.

#### Urticaria por contacto inmunológica

Una larga lista de agentes de toda índole se han descrito en la literatura bien documentada como causantes de UCI. Entre ellos, productos or-

gánicos diversos de origen animal y vegetal, así como diversos productos químicos como los biocidas o mucho más diversos y heterogéneos.

Entre los **alimentos** se han descrito: productos lácteos, frutas, granos, frutos secos, carnes, polle-  
ría, pescados y verduras diversas. El término «dermatitis por contacto proteica» fue acuñado por Hjorth y Roed-Petersen, en 1976, para describir unos pacientes con dermatitis crónica de las manos. Se trataba de trabajadores de la alimentación y que, manejando manualmente diversos alimentos, habían tenido brotes previos de urticaria por contacto (4).

Al parecer es una combinación de hipersensibilidad del tipo I y del tipo II.

#### Caucho

En 1979, Nutter describió el primer caso de urticaria por contacto por guantes de goma (5). Desde entonces, el interés por estos pacientes ha ido aumentando hasta significar uno de los problemas de la dermatología de contacto más importante de nuestros días.

*Papel de calco de oficina (sin carbón)*  
(carbon less copy paper)

Este tipo de papel de calco de oficina produce, con frecuencia en ciertas personas, síntomas de irritación de la piel y de las mucosas (6).

En la piel produce sensación de picor o escozor, urticaria por contacto o dermatitis crónica a consecuencia de los brotes repetidos de eritema y urticaria. También produce sensación de quemazón en los ojos y en el árbol respiratorio síntomas de irritación en la mucosa nasal, faringe y disnea. El evitar el empleo del papel cura totalmente la sintomatología, y la reexposición al mismo, ya sea con epicutánea exploratoria o simplemente por el uso de nuevo, la reactiva de manera ostensible, tanto la afección cutánea como la respiratoria.

### DIAGNÓSTICO

Cualquier prueba diagnóstica en urticaria en general y de urticaria por contacto en especial, debe hacerse con extrema prudencia. Especialmente en aquellos pacientes que del contacto con la su-  
puesta noxa se derivan reacciones cutáneas generalizadas o incluso extracutáneas. Es recomen-

dable actuar en un centro especializado y disponer de un equipo médico completo de recuperación, preparado para atender posibles reacciones anafilácticas (7).

Los métodos de que disponemos son:

- El test epicutáneo abierto sobre la piel sana.
- El test epicutáneo abierto sobre la piel afecta.
- El test epicutáneo cerrado sobre la piel sana.
- El test epicutáneo cerrado sobre la piel afecta.
- Las técnicas de escarificación, *prick* o intradérmica.
- La técnica de RAST (prueba de radioalergo-  
absorción).

Personalmente hemos abandonado totalmente la prueba intradérmica.

### TRATAMIENTO

El tratamiento de la urticaria de contacto no difiere en absoluto del tratamiento de la urticaria en general. El empleo de anti H<sub>1</sub>, glucocorticoides por vía general, epinefrina (adrenalina) y oxigenote-

rapia dependerá de la severidad o el tipo de la manifestación clínica. La prevención está ligada a la identificación del agente causal y a la no reexposición al mismo.

### BIBLIOGRAFÍA

- MAIBACH H I, JOHNSON H L. Contact urticaria syndrome: Contact urticaria to diethyltoluamida (immediate type hypersensitivity). *Arch Dermatol*, 1975; 111: 726-730.
- ODOM R B, MAIBACH H I. Contact urticaria: A different contact dermatitis. *Cutis*, 1976; 18: 672-676.
- VON KROGH G, MAIBACH H I. The Contact urticaria syndrome. An update review. *J Am Acad Dermatol*, 1981; 5: 382-392.
- HJORTH N, ROED-PETERSEN J. Occupational protein contact dermatitis in food handlers. *Contact Dermatitis*, 1976; 2: 28-46.
- NUTTER A F. Contact urticaria to rubber. *Br J Dermatol*, 1979; 101: 597-598.
- MARKS J G, TRAUTLEIN J J, ZWILLING C W, et al. Contact urticaria and airway obstruction from carbon less copy paper. *JAMA*, 1984; 252: 1038-1040.
- KANERVA L, ESTLANDER T, JOLANKI R. Skin testing for immediate hypersensitivity in occupational allergy. En: Menne T, Maibach H I (eds). *Exogenous dermatoses: environmental dermatitis*. Boca Raton: Fla CRC, 1991.

## Urticaria alérgica de contacto al látex

Departamento de Dermatología y Venereología  
Tampere University Hospital  
Tampere, Finlandia

Turjanmaa K.

### RESUMEN

La alergia al látex de caucho natural se conoce desde 1979 y actualmente se ha admitido que representa un problema importante de exposición profesional entre los trabajadores sanitarios que utilizan guantes. Así mismo, por ejemplo, los trabajadores de cocina y el personal de limpieza que utilizan guantes, y los niños que hinchaban globos tienen un mayor riesgo de sufrir sensibilización al látex, así como las personas expuestas a los alérgenos aéreos del látex. La atopía y el eczema de las manos son factores de riesgo conocidos para la alergia al látex.

La prevalencia de alergia al látex en la población normal es baja, y se halla muy por debajo del 1%, pero llega a ser hasta del 11% en los trabajadores sanitarios europeos. La prevalencia más alta se da en los niños con espina bífida, llegando a ser del 50% aproximadamente.

La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos y el European Committee of Standardization (CEN) están trabajando para establecer un estándar para los guantes que se basa en la cantidad de proteínas existente en los guantes, habiéndose observado una correlación relativamente buena con el contenido real de alérgenos existente en los guantes. Dado que no todas las proteínas son alérgenos, aún carecemos de un método general para medir la capacidad alérgica de los productos de látex. La utilización de guantes sin empolverar es un primer paso, pero algunos guantes no empolvados siguen conteniendo grandes cantidades de alérgenos. Para lograr una prevención eficaz de la alergia al látex es preciso utilizar productos de látex con bajo contenido de alérgenos. La National Agency for Medicines ha trabajado en Finlandia conjuntamente con los investigadores sobre el látex y han publicado un listado sobre la capacidad alérgica de los guantes de exploración y quirúrgicos internacionales en el mercado finlandés (medida con inhibición de IgE por ELISA), recomendando utilizar únicamente guantes con bajo contenido en alérgenos en la asistencia sanitaria.

**Palabras clave:** Alergia al látex, epidemiología, legislación, prevención, alergia a guantes.

### ABSTRACT

Allergy to natural rubber latex is known since 1979 and has now been acknowledged as a major occupational problem among glove-wearing health-care workers. In addition to that, for example, glove-wearing kitchen workers, house-keeping personnel, children blowing up balloons are at increased risk getting sensitized to latex as well as those exposed to airborne latex allergens. Atopy and hand eczema are known risk factors for latex allergy.

The prevalence of latex allergy in the normal population is low, clearly under 1%, but up to 11% in European health-care workers. The highest prevalence from about 50% is found in spina bifida children.

The Food and Drug Administration (FDA) in the USA and the European Committee of Standardization (CEN) are working on a standard for gloves which is based on protein amount in gloves, which has been found to correlate relatively well to the true allergen content of gloves. Since not all proteins are allergens, we still lack a worldwide method measuring allergenicity of latex products. Using non-powdered gloves is a step forward, but some non-powdered gloves still contain large amounts of allergens. For effective prevention of latex allergy we need low-allergen latex products. In Finland the National Agency for Medicines has worked with latex researchers together and published their lists on allergenicity of international examination and surgical gloves on the Finnish market (measured with IgE-ELISA inhibition), with recommendation to use only low-allergen gloves in health care.

**Key words:** Natural rubber latex allergy, epidemiology, legislation, prevention, allergenicity of gloves.

Se sabe que los productos de caucho producen hipersensibilidad tardía, dermatitis alérgica de contacto, desarrollada por las sustancias químicas añadidas al látex de caucho natural durante la fabricación (1). La alergia inmediata mediada por IgE al látex de caucho natural (LCN) se ha encontrado responsable desde 1979 de la urticaria de contacto y generalizada, de la dermatitis proteínica de contacto, de la rinitis, del asma e incluso de reacciones anafilácticas fatales. Las proteínas presentes en el látex del árbol del caucho (*Hevea brasiliensis*) pueden persistir todavía en los productos finales del caucho, donde pueden sensibilizar a los usuarios expuestos. Las personas atópicas y las que padecen eczema de mano tienen tendencia a sensibilizarse por el LCN, que muchas veces causa problemas ocupacionales debidos al uso de guantes protectores. Incluso las personas que inflan globos y los que usan chupetes, preservativos y otros consumidores de productos de látex están en peligro si sus síntomas se malinterpretan. Las reacciones adversas graves producidas por los productos de caucho en la asistencia médica no pueden evitarse a menos que se hayan diagnosticado antes de las intervenciones quirúrgicas y de las exploraciones médicas. La tarea más importante actualmente es desarrollar métodos fiables y seguros para diagnosticar la alergia al LCN, fabricar productos de caucho con menos alérgenos e informar a los usuarios de los riesgos relacionados con el empleo de productos de caucho. Es de esperar que en un próximo futuro se encuentre un etiquetado correcto en los envases (2, 3).

### EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente, la frecuencia de alergia al LCN es todavía desconocida, pero se han publicado varios estudios de prevalencia. Las cifras varían considerablemente, según los criterios diagnósticos; los cuestionarios proporcionan una información no fiable. La prevalencia de la alergia al LCN oscila entre el 2,8 y el 10,7% entre el personal sanitario europeo cuando se investiga mediante pruebas de punción cutánea (PPC) (3). El RAST de látex (Farmacia, Suecia) es un método práctico para el diagnóstico de la alergia al LCN, pero menos sensible que la PPC. En los niños con espina bífida se ha visto la elevada prevalencia de alergia al LCN, que oscila entre el 32 y el 51% en los estudios con PPC y del 34 al 47% en las mediciones serológicas de la IgE (4, 5). Hay muy poca información sobre la prevalencia de la alergia al LCN

entre la población normal, pero parece que está claramente por debajo del 1%. La alergia al LCN sólo se encontró en uno (0,12%) de 804 adultos finlandeses seleccionados al azar, estudiados por PPC antes de la intervención. En sujetos franceses no atópicos, estudiados por PPC en una clínica alergológica, el 0,4% dieron resultado positivo (4). En 4.708 pacientes finlandeses estudiados con la PPC por síntomas atópicos y en el 3% de 100 pacientes atópicos estudiados en Canadá (6), la prevalencia fue del 0,85%. Se hizo un estudio de selección LCN serológica por el método AlaSTAT (Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA, USA) en donantes de sangre. Se encontraron anticuerpos IgE específicos en el 6%, pero la importancia clínica de este elevado número está por evaluar en futuros estudios (7).

La atopía y el eczema de la mano parecen ser factores de riesgo de sensibilización al LCN. Se ha visto que los sanitarios alérgicos al LCN son 2,2-4,2 veces atópicos más que sus compañeros de trabajo (3). En los pacientes alérgicos al LCN, la prevalencia de la dermatitis de la mano es hasta del 67-82% (8, 9). Además del contacto con los guantes, los pacientes pueden reaccionar al LCN transportado por el aire en su ambiente de trabajo. Van den Plas y cols encontraron el 2,5% de asma ocupacional por LCN entre los empleados hospitalarios (10). Además del conocido grupo de riesgo de los niños con espina bífida, hay niños sin historia de operaciones mayores que pueden padecer síntomas por globos, juguetes de caucho, chupetes y tetinas (11). La reactividad cruzada entre el LCN y las bananas se ha estudiado ampliamente, pero también otros alimentos, como el aguacate, las castañas, el tomate, el kiwi, el melón, la piña, el melocotón y la papaya, han resultado reaccionar de forma cruzada con el LCN. En los niños, la alergia alimentaria preexistente podría ser un factor de riesgo adicional de alergia al LCN (12).

### GUANTES EN EL MERCADO

En la fabricación de guantes se utilizan diversos materiales: caucho y plástico (polímeros), cuero, tejidos y algunos materiales especiales. Los guantes de plástico y de caucho pueden clasificarse según su uso en guantes desechables (guantes quirúrgicos y de exploración), guantes domésticos y guantes industriales. En la fabricación de guantes de caucho se emplean los siguientes materiales: LCN, caucho butilo, nitrilo, cloropreno, fluorocaucho y caucho de estireno-butadieno. El

cloruro de polivinilo y el polieteno son los materiales utilizados con más frecuencia en los guantes plásticos (13). Sólo los guantes fabricados con LCN son responsables de provocar síntomas en los pacientes con alergia LCN. A veces se ha utilizado el LCN en la fabricación de guantes sintéticos sin etiqueta en el envase (14).

### LEGISLACIÓN

El método profiláctico más eficaz frente a la sensibilización al LCN es la eliminación de los alérgenos causantes de la enfermedad. Sin embargo, las proteínas responsables son necesarias hasta cierto punto en la fabricación de productos de LCN. Las autoridades de control conocen su responsabilidad en la administración de asistencia sanitaria con normas que garanticen un ambiente seguro tanto para los trabajadores como para los pacientes. La Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos y el European Committee on Standardization (CEN) está trabajando en una norma que se aplicará a los guantes de un solo uso para controlar la alergia al LCN, pero faltan todavía los documentos finales. Por el momento, la medición de las proteínas totales en los guantes parece ser el mejor método disponible por los fabricantes para controlar la calidad de sus guantes,

porque se ha demostrado que la cantidad total de proteínas se corresponde relativamente bien con el verdadero contenido alérgico NRL medido por PPC (15). La determinación universal de alérgenos es necesaria porque no todas las proteínas son alérgenos. De forma confusa, también otras proteínas, como la caseína, una proteína de la leche, pueden utilizarse en los guantes como estabilizadores.

### PREVENCIÓN EN FINLANDIA Y EN GENERAL

La alergia al LCN se ha estudiado ampliamente en Finlandia desde 1984. La capacidad alérgica de 19 guantes quirúrgicos de látex y domésticos se estudió por PPC y la variación era grande. Yunginger y cols estudiaron 71 marcas de guantes por inhibición RAST y encontraron diferencias más de 3.000 veces mayores entre sus contenidos alérgicos (16). En 1994, el Centro Nacional Finlandés de Investigación y Desarrollo para el Bienestar y la Salud realizó un estudio en 20 marcas de guantes quirúrgicos y de exploración, vendidos internacionalmente, que cubría más del 90% del mercado finlandés de guantes. La alergenidad se estudió por tres métodos distintos: PPC, inhibición RAST e inhibición ELISA (17). La correlación entre los métodos era altamente significativa.

TABLA I. Contenido de látex de caucho natural en los guantes médicos\*

Guante n.º	Fabricante	Nombre del producto (n.º de lote)	Tipo	Contenido alérgico
1	Adalan corp	Guante de exploración médica Adalan Neutraderm, hipoalérgico/sin polvo (1251524)	expl.	bajo
2	Ansell Medical (AM)	AM Gamex Sterile hipoalérgico, (6011075003, 609054203)	quir.	bajo
3	AM	AM NuTex estéril hipoalérgico (701109603, 510877203)	quir.	bajo
4	AM	Guantes AM látex exploración, sin polvo (610288604)	expl.	bajo
5	AM	Micro-thin NuTEEx, sin polvo (608020703, 607993403)	quir.	bajo
6	AM	AM Gammex Sterile Latex Micro-thin (701103903)	quir.	bajo
7	AM	AM Orthopaedic (702119503)	quir.	bajo
8	AM	AM sin polvo (606997203)	quir.	bajo
9	Baxter	Triflex sin polvo (96D15DPG)	quir.	bajo
10	Baxter	Ultrafree Sterile Latex sin polvo (PGS6N301X)	quir.	bajo
11	Johnson & Johnson (J&J)	Micro-Touch, sin polvo (LCB19086)	expl.	bajo
12	J&J	Micro-Touch sin polvo (F04861, F04835)	quir.	bajo
13	J&J	Micro-Touch (058728)	quir.	bajo
14	J&J	Neutralon 50 Brown (E06152)	quir.	bajo
15	LRC	Biogel Super-Sensitive (95J0491)	quir.	bajo

TABLA I. (continuación)\*

Guante n.º	Fabricante	Nombre del producto (n.º de lote)	Tipo	Contenido alérgico
16	LRC	Regent Biogel D (dental) (92098)	int.	bajo
17	Medigloves	Medigloves (35/96/2)	expl.	bajo
18	Motex	Guantes de látex sin polvo Motex (1003143)	N.D.	bajo
19	Motex	Motex, sin polvo (51112508)	quir.	bajo
20	Mölnlycke	Glads, sin polvo (960715)	expl.	bajo
21	Productes del látex, S.A.	Prolax gel (47X17)	quir.	bajo
22	Regent	Biogel, sin polvo (96B0645, 95º0291)	quir.	bajo
23	Regent	Dermatex, guantes clínicos para odontología (1041721)	N.D.	bajo
24	Safeskin	Safeskin 2000 (7009-A30A)	quir.	bajo
25	Safeskin	Safeskin Excel (6234-A25)	quir.	bajo
26	Safeskin	Safeskin Supra (01º5178º)	quir.	bajo
27	SDI Sweden	Guante de látex Top Dent (60112449)	N.D.	bajo
28	SDI Sweden	Top Dent sin polvo (60110460)	N.D.	bajo
29	Semperit	Sempermed, sin polvo (03971696X0136)	expl.	bajo
30	Adalan	Adalan Classic Triple-Ply (2256511)	expl.	moderado
31	Adalan	Adalan estéril (909317)	quir.	moderado
32	Adalan	Adalan Wet-Grip Triple-Ply (2214525)	expl.	moderado
33	Adalan	Adalan Duratex Triple-Ply (2263511)	N.D.	moderado
34	Ansell Lanka	AM Conform estéril (612010706, 7010311106)	expl.	moderado
35	AM	AM Conform, no estéril (606008509)	expl.	moderado
36	AM	AM Conform, guante exploración de látex (610068101)	expl.	moderado
37	Baxter	Triflex Standart, látex estéril (97B21YPG)	quir.	moderado
38	Baxter	Ultraderm estéril (96J18FPG)	quir.	moderado
39	J&J	Micro-Touch Latex Medical (051717-A)	expl.	moderado
40	J&J	Micro-Touch, sin polvo (E07993)	quir.	moderado
41	Productes del Latex, S.A.	Prolax (estándar) con polvo (37G01)	quir.	moderado
42	Regent	Biogel M, sin polvo (96N3061)	quir.	moderado
43	Safeskin	Safeskin, sin polvo (7048-T3, 6324-A02)	expl.	moderado
44	Safestín	Safeskin, ligeramente empolvado (7048-T1, 7021-T1)	expl.	moderado
45	Semperit	Sempermed supremo (FG7C7)	quir.	moderado
46	Semperit	Sempermed sin polvo (109614830030)	expl.	moderado
47	Selefa Trade	Everquard (50919004)	expl.	moderado
48	Ansell Perry	Encore, sin polvo, hipoalérgico (5785204)	quir.	alto
49	Mölnlycke	Glads texturado verde (9609005)	expl.	alto
50	Mölnlycke	Glads blanco (970102), guante de intervención	int.	alto
51	Mölnlycke	Glads estéril (97C19-6356346), guante de intervención	int.	alto
52	Safeskin	Safeskin Exel (6228-A25)	quir.	alto
53	SDI Swedeén	Guantes de látex Top Dent (10524747)	N.D.	alto
54	Semperit	Sempermed, Derma plus (13F6G5)	quir.	alto
55	Semperit	Sempermed, no estéril (109614830246)	expl.	alto

\* Fuente: PALOSUO T, TURJANMAA K, REINIKKA-RAILO H. *Allergen content of latex glove. A market surveillance study of medical gloves used in Finland in 1997*. Publicaciones de la Agencia Nacional del Medicamento (en prensa). Reimpreso con autorización. Contenido alérgico: Bajo < 10 UA/ml; moderado 10-100 UA/ml; alto > 100 UA/ml. N.D.: información no disponible; expl.: guante de exploración; int.: guante de intervención; quir.: guante quirúrgico.

Sobre la base de estos resultados, se decidió que las revisiones posteriores deberían realizarse utilizando el método de la inhibición IgE-ELISA, únicamente. En 1995, el Centro de Productos Médicos de la Agencia Nacional del Medicamento de Finlandia proporcionó, para el análisis de alérgenos, 65 marcas de guantes de 15 importadores distintos y el informe de difundió internacionalmente (18). La última revisión del mercado se realizó en mayo-junio de 1997. Los guantes de LCN podían dividirse en tres grupos distintos, que presentaban niveles bajos (< 10 unidades arbitrarias (UA) por ml), moderados (10-100 UA/ml) y altos (>100 UA/ml) de alérgenos LCN cuando al LCN se le daba el valor de 100.000 UA/ml. Ambos tipos de guantes, pulverizadas y sin pulverizar, se encontraban entre los que tenían un bajo contenido de alérgenos. El estudio no dice nada acerca de otras propiedades de los guantes, pero hasta 30 de 56 muestras del estudio de 1997 se clasificaron como guantes de baja alergenidad, de modo que no debería haber ningún problema para encontrar marcas adecuadas de este grupo para numerosos fines (Tabla I).

La información relativa a la alergenidad de los guantes quirúrgicos y de exploración está difundida en Finlandia por todo el sector de asistencia sanitaria, con recomendaciones de empleo exclusivamente de guantes con capacidad alérgica baja. Por tanto, los nuevos casos de sensibilización pueden reducirse y los ya sensibilizados pueden seguir trabajando en el mismo lugar de trabajo donde solían, porque la contaminación aérea es baja. Además, los pacientes ignorantes de su alergia al LCN no experimentan fuertes reacciones a los guantes con baja capacidad alérgica. Los guantes con baja y alta capacidad alérgica tienen el mismo bajo nivel de precios que los guantes quirúrgicos totalmente exentos de látex. Deben utilizarse guantes sin látex cuando se operan o exploran pacientes diagnosticados de alergia al LCN (Tabla II). En Finlandia, muchos trabajadores sanitarios diagnosticados de alergia al LCN se arreglan bien con guantes con baja capacidad alérgica, pero, una vez que se presentan los picores y otros síntomas cutáneos, deben cambiar a los guantes sin látex, más caros. En el Hospital Universitario de Tampere no se han hecho cambios en los puestos de trabajo debido a la prevención; cambiamos los guantes, no a las personas.

Lamentablemente, este tipo de listas no están disponibles en todo el mundo. Los guantes exentos de látex no son una alternativa plausible para todos los sanitarios, debido a su alto precio. Es posible que todos los sanitarios con alergia al LCN

**TABLA II. Guantes quirúrgicos estériles no de látex**

Nombre	Fabricante
Allergard	Johnson & Johnson
Dermapren	Ansell Perry Medical
Duraprene	Baxter
Elastyren	Danpren Gloves A/S
Neolon	Becton & Dickinson
Tactylon	Procter & Gamble
Biogel Neotech	Regent Hospital Products

utilicen guantes sin látex, pero esto no resuelve el problema de los alérgenos LCN aéreos. Muchas veces se recomienda que los colaboradores de los sanitarios alérgicos al LCN utilicen guantes de LCN no empolvados porque contienen menos alérgenos que los empolvados. Esto es cierto en la mayoría de ellos guantes, pero hay también guantes «hipoalérgicos» sin polvos que contienen grandes cantidades de alérgenos y, sin el etiquetado adecuado, es imposible hacer la elección correcta.

En los niños con espina bífida no debe emplearse ninguna clase de material de látex. Esto mismo ocurre en los niños multioperados por otras razones. La premedicación con antihistamínicos y corticosteroides no es una alternativa para evitar estrictamente los alérgenos al operar (2).

Los lactantes alérgicos a los alimentos deben utilizar preferiblemente chupetes de silicona. En una persona sensibilizada al LCN, la elección de un preservativo adecuado puede causar dificultades. Por ejemplo, en los países nórdicos sólo pueden comprarse preservativos femeninos de poliuretano en Noruega y los demás preservativos convencionales son de látex. Hay también diferencias entre los preservativos con respecto a la alergenidad al LCN, según los estudios por inhibición IgE ELISA, pero las listas están en finlandés y los preservativos rara vez tienen nombres internacionales, de modo que las listas no son útiles para otros países. Hay otros muchos objetos de LCN, pero es posible evitar su contacto una vez que se ha hecho el diagnóstico y la persona ha sido informada adecuadamente. Para muchos productos hay una alternativa sin látex.

Mientras esperamos las recomendaciones claras de las autoridades sanitarias de cómo resolver el problema de la alergia al LCN, debemos tener presentes algunas normas prácticas:

— Los pacientes con alergia al LCN deben portar una pulsera de alerta y llevar consigo algunos pares de guantes sin látex. Si han tenido previamente una reacción anafiláctica es aconsejable que lleven adrenalina autoinyectable.

— Los grupos de riesgo conocidos deben someterse a pruebas de punción cutánea de forma habitual. Las series PPC para alérgenos inhalados, así como las series alimentarias utilizadas en los lactantes, deben contener un alérgeno LCN estandarizado. La historia clínica no es suficiente para el diagnóstico de alergia al LCN. Los pacientes con eczema crónico de las manos deben ser estudiados en cuanto a alergia al LCN junto con pruebas normales de parche con sustancias químicas.

— Todos los médicos y otros sanitarios que utilizan productos de LCN al tratar a los pacientes deben preguntar de forma habitual sobre los síntomas relativos a la alergia al LCN: si ha tenido algún síntoma por utilizar guantes, preservativos y/o chupetes. Si la respuesta es afirmativa, está indicado el uso de guantes sin látex. Después de la operación, el paciente ha de ser remitido para hacer pruebas de alergia.

— Debe disponerse de guantes y otros productos médicos sin látex en todos los ámbitos del sector sanitario.

La normalización y etiquetado de los guantes y productos médicos con respecto a la alergenidad LCN resolverá el problema sanitario. Sin embargo, hay gran cantidad de mercancías de consumo hechas de LCN y no se progresa en la elaboración de normas relativas a todos los productos fabricados con LCN. En el futuro, para resolver el problema del LCN de una vez por todas, precisaremos una baja capacidad alérgica en todos los productos de LCN.

## BIBLIOGRAFÍA

1. CRONIN E. *Contact dermatitis*. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1980; 715-770.
2. SLATER J E. Latex Allergy. En: Kay A B (ed). *Allergy and Allergic Diseases*. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997; 981-993.
3. TURJANMAA K, ALENIOUS H, MÄKINEN-KIJUNEN S, REUNALA T, PALOSUO T. Natural rubber latex allergy. *Allergy*, 1996; 51: 593-602.
4. MONERET-VAUTRIN D A, BEAUDOUIN E, WIDMER S, et al. Prospective study on risk factors in natural rub-

ber latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*, 1993; 92: 668-677.

5. KELLY K, KURUP V, ZACHARISEN M, RESNICK A, FINK J. Skin and serologic testing in the diagnosis of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 1993; 91: 1140-1145.
6. ARELLANO R, BRADLEY J, SUSSMAN G. Prevalence of latex sensitization among hospital physicians occupationally exposed to latex gloves. *Anesthesiology*, 1992; 77: 905-908.
7. OWNBY D R, OWNBY H E, MCCULLOUGH J, SHAFER A W. The prevalence of anti-latex IgE antibodies in 1000 volunteer blood donors. *J Allergy Clin Immunol*, 1996; 97: 1188-1192.
8. TURJANMAA K. *Latex glove contact urticaria*. Thesis, University of Tampere, 1988. Acta Universitatis Tampereensis series A, vol. 254, 1-86.
9. TAYLOR J, PRADITSUWAN P. Latex allergy. Review of 44 cases including outcome and frequent association with allergic hand eczema. *Arch Dermatol*, 1996; 132: 265-271.
10. VANDENPLAS O, DELWICHE J-P, EVRARD G, AIMONT P, VAN DER BREMPT X, JAMART J, DELAUNOIS L. Prevalence of Occupational Asthma due to Latex Among Hospital Personnel. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995; 151: 54-60.
11. SORVA R, MÄKINEN-KIJUNEN S, SUVILEHTO K, JUNTUNEN-BACKMAN K, HAAHTELA T. Latex allergy in children with no known risk factor for latex sensitization. *Pediatr Allergy Immunol*, 1995; 6: 36-38.
12. ALENIOUS H, MÄKINEN-KIJUNEN S, AHLROTH M, TURJANMAA K, REUNALA T, PALOSUO T. Cross-reactivity between allergens in natural rubber latex and banana studied by immunoblot and immunoblot inhibition methods. *Clin Exp Allergy*, 1996; 26: 341-348.
13. ESTLANDER T, JOLANKI R, KANERVA L. Protective gloves. En: Menné T, Maibach H I (eds). *Hand eczema*. Boca Raton: CRC Press, 1994; 314-315.
14. HEESE A, PETERS K-P, HORNSTEIN O P. Anaphylactic reaction to unexpected latex in a polychloroprene glove. *Contact Dermatitis*, 1992; 27: 336-337.
15. YIP E, TURJANMAA K, NG P H, MOK K L. Allergic responses and levels of extractable proteins in NR latex gloves and dry rubber products. *J Nat Rubber Res*, 1994; 9: 79-86.
16. YUNGINGER J, JONES R, FRANSWAY A, et al. Extractable latex allergens and proteins in disposable medical gloves and other rubber products. *J Allergy Clin Immunol*, 1994; 93: 836-842.
17. PALOSUO T, MÄKINEN-KIJUNEN S, ALENIOUS H, REUNALA T, YIP E, TURJANMAA K. Measurement of natural rubber latex allergen levels in medical gloves by allergenspecific IgE-ELISA inhibition, RAST.inhibition, and skin prick test. *Allergy* (en prensa).
18. PALOSUO T, TURJANMAA K, REUNALA T, MÄKINEN-KIJUNEN S, ALENIOUS H. *Allergen content of latex gloves used in 1994-1996 in health care in Finland. Results of renewed market survey in 1995*. Publications by the National Agency for Medicines 2/1996. Address: P.O. Box 278, FIN-00531 Helsinki, Finland.

## Clínica de la urticaria de contacto al látex

Servicio de Dermatología  
Hospital 12 de Octubre. Madrid

Ortiz de Frutos F. J.

### RESUMEN

Las lesiones de urticaria de contacto al látex (UCL) se inician entre los pocos segundos y la hora de contacto al producto que contiene látex. Comienza con picor, que rápidamente se sigue de aparición de lesiones habonosas en la zona de contacto. Los síntomas duran unos 30-60 minutos.

Una parte de los pacientes pueden presentar urticaria generalizada. Aproximadamente, un tercio se acompañan de alguna clínica sistémica (ocular, respiratoria, gastrointestinal o cardiovascular). Los cuadros de *shock* anafiláctico no son frecuentes, pero son potencialmente mortales. Este tipo de episodios son más frecuentes durante maniobras médicas invasivas y suelen estar mediados por un contacto a través de las mucosas.

Algunos individuos sensibilizados al látex presenta reactividad cruzada con frutas (castaña, plátano, aguacate o kiwi).

**Palabras clave:** Urticaria de contacto, látex, manifestaciones clínicas, anafilaxia.

### INTRODUCCIÓN

Múltiples son los productos que se utilizan en la fabricación del caucho, pero debido a la mecanización y automatización de estas industrias, las dermatosis profesionales son escasas en este medio.

Van a ser los usuarios de los productos de goma los que se van a afectar con mayor frecuencia, debido a que muchos de estos productos son utilizados como medida de protección (guantes, botas, mascarillas, mandiles, etc.).

Las dermatosis de contacto más importantes que aparecen, tanto en usuarios como en trabajadores de la industria de la goma, son los eczemas alérgicos de contacto (EAC), por aditivos de las gomas, y la urticaria de contacto por las pro-

### ABSTRACT

Cutaneous lesions of latex contact urticaria (LCU) start after seconds or minutes of contact with the product that it contains latex.

Itching is the first symptom, quickly followed with urticarial lesions in contact area. They start after seconds or few minutes of the exposure and usually they last 30-60 minutes. Some patients develop a generalized urticaria beyond contact area.

A third of the individuals have systemic symptoms (ocular, respiratory, gastrointestinal or cardiovascular). Anaphylactic shock is less frequent, but it can be a cause of death. The majority of cases mucosal contact during invasive medical are provoked by manoubrs.

Some patients with LCU showed cross reactions to fruits (bananas, chestnuts, kiwis, avocados).

**Key words:** Contact urticaria, latex, anaphylaxis.

teínas del látex (UCL). Aunque los EAC son más frecuentes, la UCL está aumentando.

Aunque se vienen publicando casos de UCL desde hace casi 20 años, son múltiples los interrogantes en cuanto al agente desencadenante y su patogenia (1).

Sin embargo, el cuadro clínico de la UCL está muy bien definido y fue prácticamente delineado por Nutter (2) y Forström (3).

### MANIFESTACIONES DE LA HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO INMEDIATO AL LÁTEX

Tras el contacto con el producto que contiene látex, el paciente refiere inicialmente prurito en la zona de contacto. Suele iniciarse tras un tiempo

de latencia de segundos o minutos, casi siempre menos de una hora. Dependiendo de la cantidad de alérgeno, de lo prolongado que sea dicho contacto y del grado de sensibilización del paciente puede ser el único síntoma o puede desarrollarse el resto del cuadro (4) (Tabla I)

La clínica más frecuente consiste en la aparición de lesiones maculosas eritematosas y habones muy pruriginosos en la zona de contacto (5). Suelen ocurrir a la vez o poco después del inicio del picor. Ocasionalmente, el eritema no está presente y el edema junto con el prurito son los únicos síntomas. A diferencia de otras dermatosis de contacto, no presentan un límite neto (6). Los síntomas suelen finalizar a los 30-60 minutos de haber cesado el contacto.

Muchos pacientes refieren una progresión de la intensidad de los síntomas según va repitiéndose la exposición. Inicialmente, el prurito tarda bastantes minutos en aparecer. Paulatinamente, el período sin picor va reduciéndose y comienzan a presentarse máculas y habones o edema en la zona de contacto. Si persisten las exposiciones se desarrollan cuadros de urticaria generalizada que persisten más que los cuadros iniciales.

Aunque en algunos individuos los cuadros urticarianos no llegan a generalizarse, con el paso del tiempo refieren que el prurito se va intensificando y llegan a describirlo como ardor al menor contacto (7).

El contacto con la mucosas rectal, labial o vaginal es una vía frecuente de desencadenamiento de lesiones. En estos casos, aunque el picor y el edema son frecuentes, la generalización de los

síntomas es más probable (8, 9). En toda anamnesis, además de preguntar por el contacto de la piel con guantes u otros objetos de goma, debe interrogarse sobre el edema de labios al inflar globos, el picor o aparición de edema o urticaria durante el coito con condones, o el edema oral, vaginal o rectal tras exploraciones médicas.

El síntoma ocular más habitual es el prurito junto con la inyección conjuntival. Menos frecuentes son el lacrimo, la quemosis y el edema palpebral. Esto se da muy frecuentemente por la manipulación de los párpados con los guantes puestos o al quitárselos antes de lavarse, pero puede ocurrir sin contacto directo, por un mecanismo aerotransportado.

Los cuadros respiratorios serán descritos en profundidad por la doctora Martínez Cocera.

Las manifestaciones cardiovasculares son la hipotensión y la taquicardia asociados al *shock* anafiláctico (10). Es un cuadro potencialmente mortal. Tan sólo en 1990 se comunicaron a la Food and Drug Administration 275 casos de reacciones anafilácticas graves al látex con un total de una docena de muertes (11, 12).

La clínica sistémica aparece en al menos un tercio de los casos, mientras que los cuadros anafilácticos son relativamente raros (13). La mayor parte de casos de *shock* anafiláctico descritos aparecen en el transcurso de maniobras médicas (cirugía, enema opaco, intubaciones...). Como rasgo común destaca que el contacto con el látex es a través de las mucosas y muy raramente a través de la piel (13).

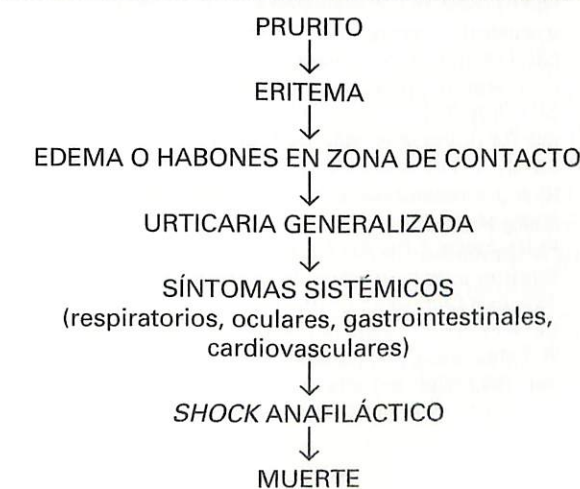
La urticaria de contacto por látex es un ejemplo más de urticaria de contacto inmunológica (14) y, por lo tanto, puede realizarse la clasificación en cuatro estadios según su intensidad: a) estadio I (urticaria localizada en la zona de contacto); b) estadio II (urticaria local y generalizada); c) estadio III (urticaria y asma), y d) estadio IV (urticaria y anafilaxia).

Los cuadros cutáneo-mucosos son los más frecuentes, seguidos por los nasales, oculares y pulmonares. Las menos habituales son las manifestaciones gastrointestinales y cardiovasculares (7).

### Productos desencadenantes

Los productos que más frecuentemente desencadenan esta reacción son los guantes de goma, pero también pueden aparecer con el contacto con otros productos que contienen látex (globos, preservativos, sondas nasales o uretrales, mascarillas, vías para medicación intravenosa, tubos endotraqueales, etc.). (Tabla II).

**TABLA I. Progresión de las manifestaciones de hipersensibilidad inmediata al látex**



**TABLA II. Ejemplos de objetos que contiene látex**

Guantes.  
 Condones, diafragmas.  
 Chupetes.  
 Brazaletes.  
 Colas de carpintero.  
 Aislamiento de ventanas.  
 Telas elásticas.  
 Manguitos de goma (automóvil).  
 Calzado.  
 Globos.  
 Gafas de buceo.  
 Gomas elásticas.  
 Botellas de agua caliente.  
 Colchonetas de aire.  
 Suelos de locales industriales.  
 Juntas de goma.

**De uso sanitario:**  
 Guantes de exploración o quirúrgicos.  
 Tubos endotraqueales.  
 Ambú.  
 Protectores y diques dentarios.  
 Torniquetes venosos.  
 Manguitos de tensión arterial.  
 Férulas hinchables.  
 Colectores urinarios.  
 Fonendoscopia.  
 Cintas adhesivas engomadas.  
 Tubos orofaríngeos.  
 Conexiones de respiradores.  
 Sondas nasogástricas.  
 Sistemas de infusión venosa.  
 Vendajes elásticos.  
 Sondas vesicales.  
 Drenajes quirúrgicos.  
 Tubos de recto-colonoscopy.

#### Contacto aerotransportado

Aunque las reacciones más frecuentes son las de urticaria de contacto, ocasionalmente pueden desencadenarse urticarias generalizadas, rinitis, conjuntivitis, asma o cuadros de *shock* anafiláctico. Los alérgenos proteícos pueden vehiculizarse en el polvo de almidón que contienen los guantes, dando reacciones a distancia en pacientes que no están en contacto directo con el látex.

#### Reacciones cruzadas

Hay reacciones cruzadas entre los alérgenos del látex y algunos pólenes (olivo) y frutas (plátano, aguacate, kiwi, castaña...) (6).

En el caso de las frutas, su ingestión puede producir picor en el paladar o la garganta. Algunos pacientes refieren una hiperproducción de mucosidad en la faringe. Cuadros de hinchazón de lengua o edema faríngeo con disfagia pueden llegar a producirse.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. KURUP V P, MURALI P S, KELLY K J. Latex antigens. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 1995; 15: 45-59.
2. NUTTER A F. Contact urticari to rubber. *Br J Dermatol*, 1979; 101-102.
3. FÖRSTRÖM L. Contact urticaria from latex surgical gloves. *Contact Dermatitis*, 1980; 6: 33-34.
4. WRANGSJÖ K, MELLSTRÖM G, AXELSSON G. Discomfort from rubber gloves indicating contact urticaria. *Contact Dermatitis*, 1986; 15: 79-84.
5. CONDE-SALAZAR GOMEZ L, GUIMARAENS D, ROMERO FUENTES L, GONZALEZ M A, MONEO I. Urticaria de contacto al látex. *Acta Dermo-Sif*, 1987; 78: 725-728.
6. OWNBY D R. Manifestation of latex allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 1995; 15: 31-43.
7. LEYNADIER F, DRY J. Allergy to latex. *Clin Reviews Allergy*, 1991; 9: 371-382.
8. TURJANMAA K, TIMO REUNALA T. Condoms as a source of latex allergen and cause of contact urticaria. *Contact Dermatitis*, 1989; 20: 360-364.
9. SUSSMAN G, TARLO S, DOLOVICH J. The spectrum of IgE-mediated responses to latex. *JAMA*, 1991; 265: 2844-2848.
10. TURJANMAA K, REUNALA T, TUIMALA R, KAKKAINEN T. Severe IgE mediated allergy to surgical gloves (resumen). *Allergy*, 1984; 39 (supl 1).
11. NIGTHINGALE S L. Severe adverse reactions to barium enema procedures. *JAMA*, 1990; 264: 2823.
12. SETTIPANE G A. Latex allergy: another occupational risk for physicians. *Allergy Proc*, 1992; 13: 71-73.
13. SANMARTÍN JIMÉNEZ O, DE LA CUADRA OYANGUREN J. Urticaria de contacto y anafilaxia al látex. *Piel*, 1995; 10: 19-25.
14. FERNANDEZ-RIVAS M, QUIRCE S, HINOJOSA M. Síndrome de la urticaria de contacto. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*, 1990; 5: 107-117.
15. CEUPPENS J L, VAN DURME P, DOOMS-GOOSSENS A. Latex allergy in patients with allergy to fruit. *Lancet*, 1992; 339: 492-494.

MAPFRE MEDICINA, 1998; Vol. 9 (Supl. I): 93-99

## Sensibilización a látex en ambiente sanitario: manifestaciones clínicas más frecuentes

Servicio de Alergia  
 Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Martínez-Cócerca C.  
 Castellano A.  
 T. Robledo

#### RESUMEN

El látex es causa de dermatitis de contacto y también de reacciones IgE mediadas.

Debido al incremento de sintomatología relacionada con productos de látex entre el personal sanitario, realizamos un análisis de frecuencia de sensibilización a látex entre trabajadores del hospital, encontrándose un 20% de sensibilizaciones.

Es importante establecer medidas preventivas entre grupos de riesgo y mejorar el control de calidad en la fabricación de productos de látex.

**Palabras clave:** Alergia, látex, factor de riesgo, anticuerpos IgE.

#### ABSTRACT

Natural latex is a known cause of contact dermatitis and also IgE mediated reactions.

Due to an increase in symptoms related to latex products among hospital staff we carried out a latex sensitivity frequency study among these workers. We found that 20% of the subjects had a positive reaction.

It is important to establish preventative measures in high risk groups and to improve quality control in the production of latex products.

**Key words:** Latex allergy, risk factors, IgE antibodies.

#### INTRODUCCIÓN

El látex es el citoplasma de las células lactíferas del árbol *hevea brasiliensis*, contiene un 30-45% de goma, numerosas enzimas en su citosol (como la peniltransferasa y un factor de elongación de la goma), lutoídes (que actúan como vacuolas, con varias enzimas en su membrana y siete u ocho proteínas en su interior, destacando la heveína por ser la más abundante) y más de 100 proteínas libres en el citoplasma. Carece, a diferencia del citoplasma de otros vegetales, de núcleos y mitocondrias que no son extraídos al recolectarlo para que el sistema lactífero pueda regenerarse.

En su procesamiento, tras la recolección se añade amoníaco y sulfitos para evitar que se solidifique, consiguiendo así separar el látex en una fase líquida y una fase sólida. Tras centrifugación se eliminan con el sobrenadante una parte importante de proteínas. Posteriormente, y dependiendo del producto final elaborado, se añaden diver-

sas sustancias tales como antioxidantes, perfumes, realizándose tras ello la vulcanización (1).

Los primeros casos de alergia al látex aparecen en la literatura europea en 1979 (2, 3). Se estima que la prevalencia en la población general de sensibilización a este complejo proteico es menor del 1% (4). En personal sanitario aumenta al 2-14% (5, 6) y en pacientes con espina bífida entre el 30-50% (7, 8). La constitución atópica y la exposición frecuente al látex son factores de riesgo sinérgicos y el sexo femenino parece tener una mayor prevalencia de sensibilización, dado el mayor uso de guantes y otros productos en las labores domésticas (9).

Se han realizado numerosas investigaciones para intentar identificar las proteínas responsables de la hipersensibilidad a látex tanto en materiales de goma natural como productos de goma procesados. El primer alérgeno mayor fue identificado por Czuppon (10), usando como fuente un extracto procedente de guantes de látex e identificando una proteína de 14.6 Kd, a la que se de-

nominó *Hev bl*. Esta proteína coincidía con el conocido como factor de elongación de la goma (REF). Estudios posteriores, como el de Akasawa (11), han demostrado que sólo algunos pacientes alérgicos al látex (16) reaccionan en el inmunoblot con esa banda proteica de 14.6 Kd. Esto sugiere que REF es uno, pero no el alérgeno fundamental entre las proteínas de la goma de látex.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes con espina bífida, reaccionan con esta banda proteica (12, 13), así como con un antígeno que precipita en una banda correspondiente a 27 Kd (14), demostrándose además homología en la estructura primaria entre REF y la proteína de 27 Kd, no así otros pacientes alérgicos que responden a proteínas diferentes. Se ha descrito una proteína de 23 Kd, similar al REF que sólo es reconocida por algunos pacientes con espina bífida.

Posteriormente, Alenius (15) identificó y purificó tres proteínas de látex natural: proheveína (20 Kd), hevamina (30 Kd) y una proteína de 36 Kd con similitud con las glucosidasas de muchas plantas. En estos trabajos, el 70-80% de los pacientes alérgicos tenían IgE específica frente a proheveína purificada, utilizando como método diagnóstico técnicas de ELISA e inmunoblot, siendo considerado éste como otro alérgeno mayor (16). Estos autores demostraron que la mayoría de los péptidos procedentes de guantes de látex eran moléculas de heveína, un fragmento 43 aminoterminal de proheveína. Utilizando ELISA inhibición hallaron que la heveína purificada inhibía la unión a extracto de guante de látex, concluyendo que el epitopo fundamental de la proheveína está en su extremo N terminal y que el fragmento inmunológicamente activo que contiene este epitopo, conocido como *heveína*, está presente en los guantes de látex.

La *hevamina*, una proteína de 30 Kd, parece poco relevante como alérgeno (15). Posteriormente se ha descrito una proteína de 36 Kd (15) con analogía estructural con la glucosidasa de las plantas, frente a la que responden el 21% de los pacientes alérgicos. Beezhold (17) demostró que IgE de pacientes alérgicos se unía a proteínas de 46 Kd. El significado de esta proteína como alérgeno aun no está claro.

Existen numerosos estudios que demuestran una posible reactividad cruzada entre látex y frutas. Se ha verificado la presencia de alérgenos comunes entre el látex natural y el plátano, pero no entre el plátano y los guantes de látex (18). Una *profilina* de 15 Kd puede ser un alérgeno común de muchas plantas y frutas (19), habiendo sido demostrada su presencia en látex natural y plátano.

Se sugiere que la manifestación clínica inicial de la alergia al látex es la urticaria de contacto y que los síntomas progresan a rinoconjuntivitis, asma y/o clínica sistémica si persiste la exposición. Pueden aparecer síntomas no sólo tras contacto directo con productos de látex, sino también como resultado de la inhalación de partículas del mismo, que utilizan como vehículo distintas sustancias, polvo de almidón, arenas, etc. Añadiéndose a estos síntomas inmediatos, pueden aparecer síntomas tales como eccema de manos de etiología un tanto incierta. Existen discrepancias sobre si la dermatitis de mano previa facilita una ulterior sensibilización al látex; numerosos estudios, no siempre confirmados, encuentran mayor frecuencia de eccema de manos en alérgicos al látex que en no alérgicos. Turjanmaa encuentra un 67% de eccemas de manos en profesionales sanitarios alérgicos al látex, pudiendo tener el eccema crónico un mecanismo patogénico similar a la dermatitis de contacto por proteínas (20).

Aproximadamente la mitad de los pacientes con alergia al látex tienen síntomas tras la ingesta de plátano y castaña, con pruebas cutáneas positivas. Otras frutas, como el kiwi, aguacate, piña, melón, papaya y melocotón, tienen también reacción cruzada con el látex (21).

Los guantes de látex, así como otros productos que lo contengan, son ubicuos en el ambiente. El mecanismo de sensibilización al mismo es poco conocido, siendo importante conocer el papel de la exposición a partículas de látex dentro del ambiente laboral, y sobre todo en los ambientes sanitarios. El diagnóstico de asma ocupacional resulta en muchas ocasiones laborioso, aun cuando el agente etiológico nos parezca evidente. El conocimiento exacto del ambiente laboral y la sagacidad del investigador son fundamentales para conseguir un diagnóstico preciso y establecer medidas profilácticas y terapéuticas adecuadas. Llamamos la atención sobre la presencia de látex en el tapón de la mayoría de los compuestos medicamentosos y su utilización para el diagnóstico y tratamiento, que pueden inducir fácilmente a confusión a la hora de establecer la causalidad etiológica, tal y como ocurrió en el caso ya publicado por nuestro grupo previamente (22).

La sensibilización en los niños podría ocurrir, no sólo por la exposición al látex mismo, caso de los niños con espina bífida, sino por sensibilización primaria a alimentos que facilitarían el desarrollo de alergia a látex.

En los últimos años, la mayor demanda de guantes de látex, por razones ya conocidas, ha llevado a un incremento en la producción de látex por los países del sudeste asiático, con la apari-

ción de nuevos fabricantes con estándares de calidad poco deseables. Algunos autores relacionan este hecho con el aumento de sensibilizaciones.

En nuestro medio, ante el aumento de consumo de guantes de látex y el abaratamiento en los costes, comenzó a detectarse un crecimiento en la demanda de guantes sin látex, debido a patología sin especificar y, por supuesto, sin diagnóstico de causalidad. Por ello, y con el Servicio de Epidemiología, se desarrolló un cuestionario para establecer la patología más frecuente entre los trabajadores que relacionaban sus síntomas con el látex y realizar un diagnóstico preciso.

La prevención de la alergia al látex es el fin perseguido por investigadores, clínicos y autoridades sanitarias. Es necesario conseguir métodos para medir los niveles de alérgeno en guantes y otros productos de látex, con el fin de poder informar al consumidor de la alergenidad de cada marca.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un cuestionario entre trabajadores de las áreas quirúrgicas de este hospital, en el que se detalla: la edad, sexo, categoría profesional, destino actual y antigüedad en dichos destinos, destinos previos, antecedentes personales y familiares de interés, presencia de síntomas en relación con el uso de guantes y/u otros objetos de látex, existencia de otras enfermedades alérgicas y/o dermatológicas.

A los pacientes que cumplimentaron correctamente la encuesta, se realizó estudio alergológico (*prick-test*) (23): se realiza prueba cutánea en *prick* por triplicado, según técnica habitual con dos extractos estandarizados de látex (2 mg/ml) (Lab. LETI y UCB-STALERGEN) y Eluido de guante de látex.

Para preparar este último, se mantuvo 1 cm<sup>2</sup> de guante de látex en suero salino durante dos horas, en agitación y a temperatura ambiente, realizando posteriormente el *prick* según técnica habitual con el eluido.

Se usa histamina (10 mg/ml) como control positivo y suero salino como control negativo. Se realiza lectura a los 20 minutos, considerando positiva una pápula mayor de 3 mm o mayor que la histamina.

Posteriormente, se realizó *prick by prick* utilizando guantes de látex de los usados habitualmente en el hospital, colocando sobre la piel 1 cm de guante de látex y realizando punción sobre la piel según técnica habitual.

En los casos con resultados positivos, se realiza determinación de IgE total y específica mediante técnica CAP Pharmacia System, siguiendo instrucciones del fabricante (24).

Los resultados se expresan en Ku/L. Valores de 0,35 Ku/L y superiores representan un incremento progresivo en la concentración relativa de anticuerpos IgE alérgenos específicos (clase 1 a 6). Valores por debajo de 0,35 representan ausencia de anticuerpos específicos (clase 0).

## ESTUDIO ESTADÍSTICO

Se realiza análisis de frecuencia y comparación de variables cualitativas con X<sup>2</sup> con programa SPSS.

## RESULTADOS

Se realiza el cuestionario (ya referido) a trabajadores, pertenecientes a servicios quirúrgicos, planta o bloque, cumplimentando correctamente el mismo, y acudiendo a nuestro Servicio sólo 40 profesionales, todos ellos con síntomas.

Posteriormente se amplió el estudio a trabajadores del resto del Hospital, teniendo en este momento únicamente resultados preliminares.

De los 40 trabajadores estudiados, se obtienen los siguientes resultados:

### Características demográficas

Por sexo: 6 son hombres (15%) y 24 mujeres (85%). Destaca que todos los hombres encuestados son médicos.

En cuanto a la edad, por orden de frecuencia: 47,5% (19) tenían entre 36 y 45 años, 35% (14) entre 26 y 35 años, 7,5% (3) eran mayores de 46 años y 10% (4) menores de 25.

### Características profesionales

Por categoría profesional, la mayoría son ATS, 52,2% (21), seguidas de 35% de médicos (14) y en menor cuantía auxiliares de enfermería (AE) 12,5% (5).

Doce profesionales (30%) llevaban menos de 5 años, 5 (12,5%) entre 6 a 15 años, 19 (47,5%) de 16 a 25 años y 4 (10%) más de 26 años.

En la Tabla I se muestra que AE y ATS tienen una antigüedad mayor que los médicos.

En la Tabla II se muestra la distribución de las antigüedades sanitarias según el destino laboral.

**Antecedentes personales**

Los antecedentes familiares no aportan datos de interés.

Presentan otras enfermedades seis trabajadores (15%), excluidas las de tipo dermatológico o alérgico.

Catorce pacientes habían presentado anteriormente patología con algún tipo de alérgeno, como muestra la Tabla III.

**Variables relacionadas con el uso de materiales de látex**

Todos los trabajadores encuestados usan guantes de látex y el 90% de ellos usan guantes fuera de su ámbito laboral. En su trabajo tienen que manipular algún tipo de sonda 27 de los 40 encuestados (67,5%) y vías centrales o periféricas 25 (62,5%).

**TABLA I. Distribución de las antigüedades sanitarias según categoría profesional**

Antigüedad sanitaria	Auxiliar de enfermería	ATS	Médico
Antes de 1970	1 (20%)	1 (5%)	2 (14%)
De 1971 a 1980	3 (60%)	12 (57%)	4 (29%)
De 1981 a 1990	0	3 (14%)	2 (14%)
Después de 1991	1 (20%)	5 (24%)	6 (43%)
Totales por categoría	5	21	14

**TABLA II. Distribución de las antigüedades sanitarias según el destino laboral**

Antigüedad en el destino	Planta quirúrgica	Bloque quirúrgico
Antes de 1985	4 (36%)	7 (24%)
Desde 1986	7 (64%)	22 (76%)
Total	11	29

Tanto en los guantes estériles como de no estériles, la frecuencia de uso es diaria en una proporción alta de encuestados (Tablas IV, V y VI). Aunque las distintas categorías tienen que manipular sondas y vías centrales o periféricas, son los ATS los que las manejan con mayor frecuencia.

**Patología relacionada con contacto con látex**

Al contacto con productos de látex presentan asma 2 personas (5%), conjuntivitis 4 (10%), rinitis 6 (15%), dermatitis 38 (95%) y urticaria 3 (7,5%).

La localización de la dermatitis es más frecuente en el dorso de las manos en un 55%, seguido de afectación de dorso y palma en un 30%, afectando a más de un dedo 50% y a todos los dedos en un 25%. Es bilateral en un 67,5% y sólo en el brazo derecho en el 20%, cuando afecta a otras zonas lo más frecuente son los antebrazos (41,2%), las muñecas (29,4%) y la cara (23,6%) (Tabla VII).

**TABLA III. Según agentes alérgicos y número de afectados**

Agentes alérgicos	Afectados	Estudiado con prueba +
Inhalantes:		
Polen	6	4
Ácaros	2	1
Epitelio de animales	1	1
Alimentos	3	0
Fármacos	2	1
Insectos	0	—
Metales	3	3

**TABLA IV. Frecuencia de uso de guantes estériles y no estériles**

Frecuencia	Guantes estériles	Guantes no estériles
Diaria	31 (77,5%)	32 (80%)
4 días/semana	3 (7,5%)	0
3 días/semana	2 (5%)	0
2 días/semanas	2 (5%)	0
1 día/semana	0	0
No contestaron	2 (5%)	8 (20%)

**TABLA V. Distribución de la frecuencia de uso de guantes estériles por categoría profesional**

Frecuencia de guantes estériles	Auxiliar de enfermería	ATS	Médico
Diaria	4 (80%)	17 (81%)	10 (71%)
4 días/semana	0	1 (4,8%)	2 (14%)
3 días/semana	0	1 (4,8%)	1 (7%)
2 días/semana	0	1 (4,8%)	1 (7%)
Total	5	21	14

**TABLA VI. Distribución de la frecuencia de uso de guantes no estériles por categoría profesional**

Frecuencia de guantes no estériles	Auxiliar de enfermería	ATS	Médico
Diaria	4 (80%)	17 (81%)	11 (78,6%)
Total	5	21	14

En cuanto al tiempo transcurrido desde que empezaron a presentar lesiones dermatológicas, en una gran proporción fue mayor de un año y siendo más de cinco años en una cuarta parte de los encuestados.

Treinta y dos de los encuestados (80%) refieren empeoramiento de las lesiones según avanzan las jornadas laborales. Notan mejoría de las lesiones en el fin de semana 35 de los 40 encuestados (87,5%) y mejoran 38 (95%) en vacaciones.

A todos los encuestados se realizaron pruebas específicas para descartar hipersensibilidad a látex, obteniéndose los siguientes resultados:

— *Prick-test*: cinco pacientes tuvieron prueba cutánea positiva frente a extracto de látex. Dos de ellos sólo con *prick by prick* con guante de látex y tres con extracto comercial diluido (no realizando en estos pacientes *prick by prick*).

— IgE específica: fue positiva en todos los casos con pruebas cutáneas positivas, con una clase 1 en tres pacientes y una clase mayor de 1 en los dos restantes.

Por último, se realizaron pruebas cutáneas en el Servicio de Dermatología a 7 de los 40 encuestados, ninguno de los cuales había presentando positividad frente a látex en el Servicio de Alergia.

**TABLA VII. Afectación corporal por orden de frecuencia**

Afectación corporal por orden de frecuencia:	
— Mano sólo	25 (62,5%)
— Mano y extremidades	8 (20%)
— Mano y cara	3 (7,5%)
— Afecta otras zonas y no a manos	2 (5%)
— Mano, cara y extremidades	1 (2,5%)
— No contestado	1 (2,5%)
Dedos afectados por orden de frecuencia:	
— Otros dedos excepto el pulgar	11 (27,5%)
— Todos	10 (25%)
— Más de un dedo incluso pulgar	8 (20%)
— Pulgar	4 (10%)
— Todos excepto el pulgar	1 (2,5%)
— No afecta dedos	6 (15%)
Lado afectado con mayor frecuencia:	
— Ambos	27 (67,5%)
— Derecho	8 (20%)
— Izquierdo	4 (10%)
— No contestado	1 (2,5%)
Zona más afectada por orden de frecuencia:	
— Dorso	22 (55%)
— Ambos	12 (30%)
— Palma	5 (12,5%)
— No contestado	1 (2,5%)
Otra localización:	
— Antebrazo	5 (29,4%)
— Muñeca	4 (23,5%)
— Palpebral	2 (11,8%)
— Cara y antebrazo	2 (11,8%)
— Brazo	1 (5,9%)
— Muñeca y brazo	1 (5,9%)
— Piernas	1 (5,9%)
— Cara y pecho	1 (5,9%)
— No	23 (57,5%)

Se les realizó batería de pruebas GEIDC y en todas fueron negativas.

Dado que en los últimos meses trabajadores de distintos destinos acudieron a nuestro Servicio por presentar sintomatología en contacto con látex, se decidió ampliar el estudio a trabajadores del hospital.

### Características de los trabajadores sensibilizados a látex

Son todas mujeres, en cuanto a sus edades, dos son menores de 25 y otras dos mayores de 40 (de forma detallada, 23, 25, 29, 40 y 44).

Por categoría profesional, son un médico, dos ATS, dos auxiliares de enfermería. Por destino, la mayoría (4) son quirúrgicos (80%) y uno es de planta.

Tienen antecedentes alérgicos cuatro de ellos, siendo a diferentes alérgenos. No hay datos destacables en los antecedentes familiares.

No tienen antecedentes de dermatitis atópica, ni de contacto y han seguido tratamiento dermatológico tres de ellos, de tipo corticoideo.

La frecuencia de uso es diaria tanto para los guantes estériles como de los no estériles. Finalmente, tienen que manipular en su actividad habitual vías o sondas cuatro de las cinco.

La clínica que han presentado tras el uso de productos de látex en la siguiente, todos dermatitis, dos de ellos presentan además conjuntivitis, rinitis o urticaria y un caso presenta asma.

La localización de la dermatitis es mayoritariamente en manos, que en dos pacientes es única, mientras que en una afecta antebrazo también, en otra afecta además cara y anteroz y en uno no se localiza en manos. Casi siempre es bilateral, en uno afecta sólo a la mano izquierda, en tres de cinco pacientes hay afectación del dorso y en el resto afectación palmar.

Cuatro de los trabajadores presentan los síntomas hace más de un año y sólo uno de ellos los presenta hace más de cinco años. Según avanzan las jornadas a lo largo de la semana, la sintomatología empeora en todas, cuatro notan mejoría en el fin de semana y todos mejoran durante las vacaciones.

Detallamos los datos de siete pacientes que consultaron por patología rinoconjuntival y/o respiratoria fuera del área quirúrgica, debido a los cuales decidimos ampliar el estudio.

Por sexo, cinco eran mujeres y dos varones. La edad media fue de 37,7 años (26-58), uno de ellos tenía menos de 30 años, cinco entre 30-40 años y uno más de 50. En cuanto antecedentes familiares no destacan datos de interés.

Respecto a la categoría profesional, cinco son ATS de planta de Medicina Interna, uno trabaja en cocina y uno es celador.

En referencia a la antigüedad de dichos profesionales:

- Uno < 5 años.
- Cinco: 5-15 años.
- Uno > 15 años.

Seis refieren síntomas bronquiales y uno únicamente presenta rinitis.

- Todos presentan *prick* positivo a látex.
- IgE total media: 148,14 (19,4-441 Ku/l).
- IgE específica: negativa en un paciente; positiva clase 2 en un paciente; clase 3 en cuatro pacientes y clase 4 en un paciente.

La sensibilización a alimentos se encontró en cuatro pacientes: dos de ellos presentaron crisis de asma tras la ingesta de castañas, siendo el *prick* a castaña positivo en uno de los pacientes, a plátano en tres y a kiwi en dos (alguno tiene sensibilidad cutánea a más de uno de estos alérgenos). En cuanto a la sensibilización a otros alérgenos, sólo uno presenta *prick* positivo a gramíneas y epitelio de gato.

### DISCUSIÓN

La sensibilización al látex en ambiente sanitario ha sufrido un incremento en los últimos años, comunicándose un número creciente de casos con manifestaciones respiratorias y dermatológicas. En nuestro caso, se realizó un estudio debido a la mayor demanda de cambio de guantes que se observó en el Hospital. Muchas de las manifestaciones se debían a problemas irritativos, no producidas por sensibilización. Pero se observó una alta incidencia de sensibilizaciones, el 12,5%; de los cuales todos presentaban dermatitis y el 60% de estos presentaban además síntomas respiratorios. En nuestro estudio, hemos observado como es más frecuente la aparición de síntomas respiratorios entre los adultos pertenecientes a grupos de riesgo, mientras que en estudios publicados en pacientes pediátricos con espina bífida, parece encontrarse una mayor frecuencia de síntomas dermatológicos como la urticaria de contacto (8). Es posible que la sensibilización ocurrida por diferentes vías de contacto, aérea para los trabajadores de ambientes sanitario y de contacto para los pacientes con espina bífida, de origen no sólo a sensibilizaciones a diferentes antígenos contenidos en el látex, sino también a diferentes tipos de manifestaciones clínicas.

En nuestro estudio se confirma igualmente la mayor prevalencia de sensibilización en el sexo femenino, aun cuando es posible que exista igualmente un mayor número de trabajadores femeninos en el ambiente sanitario. Este punto debe ser confirmado en un estudio que venimos realizando en este momento de prevalencia real de sensibilización en nuestro medio. La constitución

atópica, sin embargo, no ha aparecido con una frecuencia mayor entre los pacientes sensibilizados (9, 10). Tampoco la urticaria de contacto, que se referencia en muchos artículos como el síntoma inicial de la alergia al látex, aparece como síntoma relacionado en nuestros pacientes, ya que solo un 7,5% presentaban este cuadro. Es posible que, por la justificación previa ya explicada, los pacientes con urticaria de contacto no relacionen ésta con el látex y, por tanto, no hayan solicitado cambio de guantes. Sin embargo, tampoco aparecía la urticaria de contacto en los relacionados en último lugar cuya primera manifestación fue respiratoria. Quizás estos datos varíen al finalizar el estudio de incidencia global en todos los ambientes hospitalarios, clínicos y quirúrgicos.

Es importante reseñar que, tanto en los trabajos publicados como en éste, la sensibilización está en clara relación con un mayor tiempo de exposición (mayor tiempo de trabajo, mayor uso de guantes, ...), por lo que el establecimiento de medidas preventivas en ambientes de mayor riesgo así como el control de calidad en la fabricación de productos de látex, sea una necesidad de cumplimiento obligatorio a corto plazo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. NAVARRO ECHEVERRÍA J A, FERNÁNDEZ DE CARRAS DÍAZ-PARDO L. Alergia al látex. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*, 1995; 10, 6; 305-316.
2. FORSTROM L. Contact urticaria from latex surgical gloves. *Contact Dermatitis*, 1980; 6: 33-34.
3. NUTTER A. Contact urticaria to rubber. *Br J Dermatol*, 1979; 101: 597-598.
4. TURJANMAA K, MAKINEN-KILJONEN S, REUNALA T, ALENIUS H, PALOSVO T. *Inmunol Allergy Clin North Am*, 1995; 15: 71-88.
5. THOMAS KIBBY M P H, MICHEL AKL. Prevalence of latex sensitization in a hospital employee population. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1997; 78: 41-44.
6. LEUNG R, HO A, CHAN J, CHOY D, LAI C K W. Prevalence of latex allergy in hospital staff in Hong Kong. *Clinical and Experimental Allergy*, 27: 167-174.
7. ANT MICHAEL T I. Risk factor for latex allergy in patients with spina bifida. *Clin Exp Allergy*, 1996; 26 (8): 934-939.
8. NIETO A, ESTORNELL F, MAZON A, REIG C, NIETO A, GARCÍA-IBARRA F. Allergy to latex in spina bifida: A multivariate study of associated factors in 100 consecutive patients. *J Allergy Clin Immunol*; 98 (3): 501-507.
9. MONERET-VAUNTRIN D A, BEAUDOUIN E, WIDHER S, et al. Prospective study of risk factor in natural rubber latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*, 1993; 92: 668-677.
10. CZUPPON A B, CHEN Z, RENNERT S, ENGELKE T, MEYER H E, HEBER M, BAUR X. The rubber elongation factor of rubber trees (*Hevea brasiliensis*) is the major allergen in latex. *J Allergy Immunol*, 1993; 92: 690-697.
11. AKASAWA A, HSIEH LS, LIN Y. Serum reactivities to latex proteins. (*Hevea brasiliensis*). *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 95: 1196-1205.
12. ALENIUS H, KALKKINEN N, TURJANMAA K, MAKINEN KILJUNEN S, REUNALA Y, PALOSVO T. Significance of the rubber elongation factor as a latex allergen. *Int Arch Allergy Immunol*, 1996; 109: 362-368.
13. ALENIUS H, KURUP V, KELLY K, PALOSVO T, TURJANMAA K, FINK J. Latex allergy: frequent occurrence of Ig E antibodies to a cluster of 11 latex proteins in patients with spina bifida and histories of anaphylaxis. *J Lab Clin Med*, 1994; 123: 712-720.
14. ALENIUS H, PALOSVO T, KELLY K, KURUP V, REUNALA T, MAKINEN-KILJUNEN S. Ig E reactivity to 14 KD and 27 KD natural rubber proteins and latex allergy children with spina bifida and other congenital anomalies. *Int Arch Allergy Immunol*, 1993; 102: 616.
15. ALENIUS H, KALKKINEN N, LUKKA M, REUNALA T, TURJANMAA K, MAKINEN-KILJUNEN S, et al. Proheveina from rubber tree (*Hevea Brasiliensis*) is a major latex allergen. *Clin Exp Allergy*, 1995; 24: 659-665.
16. ALENIUS H, KALKKINEN N, REUNALA T, TURJANMAA K, PASLOSVO T. The main Ig E binding epitope of a major latex allergen, prohevein is present in its N-terminal 43 amino acid fragment, hevein. *J Immunol*, 1996; 156: 1618-1625.
17. BEEZHOLD D, SUSSMAN G, KOSTYAL D, CHAUG N. Identification of a 46 - KD proteins allergen in health care workers. *Clin Exp Immunol*, 1994; 98: 404-413.
18. MAKINEN-KILJUNEN S. Banana allergy in patients with immediate-type hypersensitivity to natural rubber latex: characterization of cross reacting antibodies and allergens. *J Allergy Clin Immunol*, 1994; 93: 990-996.
19. VALLIER P, BALLAND S, HARF R, VALENTA R, DEVILLER P. Identification of profilin as an Ig E-binding component in latex from *Hevea brasiliensis*: clinical complications. *Clin Exp Allergy*, 1995; 25:332-339.
20. TURJANMAA K. *Latex glove contact urticaria*. Thesis University of Tampere 1988. Acto Universitatis Tampereensis serie A, vol 254, 1-86.
21. BLANCO C, CARRILLO T, CASTILLO R, QUIRALTES CUEVAS M. Latex allergy: clinical features and cross reactivity with fruits. *Ann Allergy*, 1994; 73: 309-314.
22. CABRERA SIERRA M, CIMARRA M, MARTÍNEZ-CÓCERA C, VARELA S, ROBLEDO ECHARREN T, JIMÉNEZ TIMÓN S, BARTOLOMÉ J M, CUEVAS M. Asma ocupacional en la industria farmacéutica. *Rev Esp Alergol e Inmunol Clin*, 1997; 12 (2): 129-134.
23. DREBORG S, FOUCARDT. Skin test used in type I allergy testing. Position paper paper subcommittee on skin test of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 1989; 10: 1-59.
24. BOUSGET J, CHANEZ P, CHANAL I, MICHEL F B. Comparison between RAST and Pharmacia CAP Sytem: a new autoated specific Ig E assay. *J Allergy Clin Immunol*, 1990, 85: 1039-1043.

## Estudio de la urticaria alérgica de contacto al látex

Servicio de Alergología  
Fundación Jiménez Díaz. Madrid  
Servicio de Inmunología  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Quirce Gancedo S.

Cuevas Agustín M.

### RESUMEN

La utilización de productos de goma natural, especialmente guantes de látex, es una causa conocida de reacciones cutáneas irritativas y de reacciones alérgicas de hipersensibilidad retardada. Además, en los últimos años se ha descrito un número creciente de reacciones más graves causadas por productos de látex, que van desde la urticaria, rinitis y conjuntivitis a anafilaxia con riesgo vital. Estas reacciones inmediatas son debidas a una respuesta inmunológica mediada por anticuerpos IgE frente a proteínas naturales del látex. Las pruebas cutáneas de punción (*prick test*) con extractos de látex se utilizan para diagnosticar estas reacciones, con la ventaja de su rapidez y su buena sensibilidad. Las pruebas *in vitro*, como la determinación de anticuerpos séricos IgE frente a látex, son seguras pero tienen una menor sensibilidad y especificidad. Las pruebas de exposición o provocación con productos de látex son útiles cuando existen discrepancias entre las pruebas diagnósticas y la historia clínica.

**Palabras clave:** Látex, urticaria de contacto, diagnóstico, pruebas cutáneas, hipersensibilidad inmediata.

### INTRODUCCIÓN

El látex natural es el jugo lechoso que circula por los vasos laticíferos de numerosas especies vegetales, aunque el único látex que se ha explotado comercialmente es el procedente de la *Hevea brasiliensis* o árbol del caucho. El látex está constituido por el citoplasma de las células laticíferas de este árbol y en su composición se encuentra la goma natural (cis-1,4 poliisopreno), que representa del 25 al 45% del contenido, diversas proteínas que suponen del 1 al 1,8%, así como lípidos, carbohidratos, sustancias inorgánicas y agua (1). En el proceso de fabricación de productos de goma, al látex natural se le añaden diversas sustancias químicas para mejorar el procesamiento y para dotar al producto final de las características físico-

### ABSTRACT

The use of latex products, mainly rubber gloves, has been recognized as a cause of irritant and delayed allergic skin reactions. Moreover, in the last years there have been increasing number of reports of more severe health effects associated with the use of latex rubber products, ranging from urticaria, rhinitis and conjunctivitis to life-threatening anaphylactic reactions. These immediate allergic reactions are due to an IgE mediated immune response to naturally occurring latex proteins. Latex extracts have been used to demonstrate immediate hypersensitivity by means of skin prick testing, with the advantage of being sensitive and rapid. *In vitro* testing, such as measurement of serum IgE antibodies against latex, is safe but lacks sensitivity and specificity. Exposure or challenge tests with rubber latex products are useful when there is a discrepancy between diagnostic tests and clinical history.

**Key words:** Latex, contact urticaria, diagnosis, skin prick tests, immediate hypersensitivity.

químicas y mecánicas deseadas. Entre estos aditivos se encuentran los acelerantes, conservantes, antioxidantes y plastificadores. La manipulación y contacto con productos de látex se ha asociado con la aparición de diversas reacciones cutáneas y sistémicas, cuya incidencia, especialmente las que obedecen a un mecanismo de hipersensibilidad inmediata, ha aumentado notablemente en los últimos años (2-7).

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la Tabla I se muestran las principales reacciones adversas que pueden ser causadas por el contacto con productos de látex natural.

**TABLA I. Tipos de reacciones adversas causadas por látex**

- Dermatitis de contacto irritativa.
- Dermatitis alérgica de contacto (hipersensibilidad retardada).
- Reacciones de hipersensibilidad inmediata:
  - Localizadas: urticaria de contacto inmunológica.
  - Sistémicas: rinitis, conjuntivitis, asma, anafilaxia.

La dermatitis de contacto irritativa no se debe a un mecanismo inmunológico y se produce por factores de tipo físico, como la exposición prolongada, la sudación bajo el guante y la maceración cutánea, lo que puede desencadenar una dermatitis o agravar un eczema preexistente. Algunos de los aditivos de la goma o bien las sustancias químicas que se manipulan pueden acumularse en la piel o penetrar el guante, como es el caso del glutaraldehído, causando irritación directa de la piel. En muchos casos, sin embargo, el eczema causado por productos de goma se debe a un auténtico mecanismo de hipersensibilidad retardada tipo IV, que generalmente se produce por los aditivos y aceleradores de la vulcanización, tales como tiurams, carbamatos, y derivados de benzotiazol, tiourea y aminas. No obstante, nuestro grupo describió que el propio látex también puede ocasionar hipersensibilidad retardada (8). Este tipo de dermatitis alérgica de contacto puede diagnosticarse mediante la realización de pruebas epicutáneas o parches. Desde hace unos 20 años, se han comenzado a describir, cada vez con mayor frecuencia, reacciones de hipersensibilidad inmediata frente a los alérgenos del látex, que cubren todo el espectro de la reactividad anafiláctica, desde la urticaria de contacto, a la rinitis, conjuntivitis, asma o anafilaxia sistémica (2-7). Estas reacciones de hipersensibilidad inmediata al látex están mediadas por anticuerpos IgE específicos, que reconocen con gran celeridad aquellos alérgenos que previamente indujeron el proceso de sensibilización. Los alérgenos en el látex natural parecen ser proteínas hidrosolubles que son extraídas durante el proceso de producción. No obstante, debido a la variabilidad de las fuentes de extracción y a las técnicas de procesamiento, existen diversos antígenos en el látex que pueden causar sensibilización de tipo inmediato (7). Dependiendo de la vía de exposición, la concentración de alérgenos en el látex y la susceptibilidad y grado de sen-

sibilización individual pueden aparecer varios tipos de reacciones, localizadas y sistémicas.

### MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

#### Historia clínica

El diagnóstico de la alergia al látex se basa en una detallada y meticulosa historia clínica y en la realización de pruebas de laboratorio. La exposición repetida a productos de goma, bien sea por motivos laborales o por intervenciones quirúrgicas múltiples (especialmente por mielodisplasia), así como la atopia, son los principales factores de riesgo que se han asociado con la sensibilización al látex. Se ha encontrado que los trabajadores sanitarios alérgicos al látex presentan atopia con una prevalencia dos a cuatro veces mayor que los trabajadores no alérgicos al látex (9). El eczema de manos causa una alteración importante de la barrera cutánea, y junto con la atopia, es un importante factor predisponente para la sensibilización al látex (10). La alergia al látex también se ha relacionado con hipersensibilidad a ciertas frutas como plátano, castaña y aguacate (11, 12).

A todos los pacientes se les debe preguntar si han experimentado en alguna ocasión enrojecimiento, picor o hinchazón en la zona de contacto con productos de goma, o si han presentado algún episodio de urticaria o anafilaxia de causa indeterminada, así como sobre una posible exposición ocupacional al látex. Además, a aquellos pacientes pertenecientes a grupos de riesgo se les debe interrogar más detalladamente sobre la aparición de reacciones locales o sistémicas causadas por exposición a productos de goma natural, sobre la presencia de síntomas respiratorios, antecedentes de atopia, eczema de manos y alergia alimentaria a frutas. Aunque la historia tiene una gran importancia no siempre va a permitir identificar a todas las personas alérgicas al látex (13). Los pacientes alérgicos al látex pueden estar incluidos o no en los grupos de riesgo conocidos y pueden presentar síntomas típicos de alergia al contacto con productos de látex o estar aparentemente asintomáticos. En pacientes con xerosis cutánea o dermatitis atópica los síntomas de alergia al látex pueden confundirse con la acción irritativa del propio guante o el polvo que recubre su interior. En niños con espina bífida, la historia clínica parece el método más sensible para detectar los pacientes alérgicos al látex con riesgo de anafilaxia (14), mientras que en niños alérgicos al látex e hipersensibilidad a frutas aso-

**TABLA II. Métodos diagnóstico para la alergia inmediata al látex****Pruebas *in vivo*:**

- Pruebas cutáneas de punción (*prick tests*).
- Pruebas de uso o de provocación:
  - Cutáneas:
    - Uso del guante (dedil o completo).
    - Prueba de frotamiento (*rubbing test*).
  - Provocación nasal, conjuntival, bronquial.

**Pruebas *in vitro*:**

- Determinación de IgE específica sérica (RAST, CAP, ELISA).
- Test de liberación de histamina por los basófilos.
- Inmunodetección de componentes alérgicos.

ciada la historia es negativa en un tercio de los casos.

La historia de alergia al látex siempre debe confirmarse mediante la realización de pruebas *in vivo* o *in vitro* (Tabla II).

**Pruebas cutáneas**

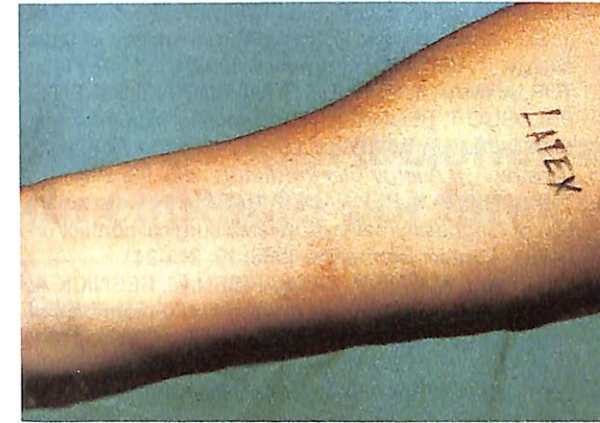
La realización de pruebas cutáneas mediante la técnica de punción o puntura (*prick test*) constituye el mejor método para el diagnóstico de la alergia al látex (15). Aunque se han descrito algunas reacciones anafilácticas con la realización de pruebas en *prick* con látex (16), éstas son excepcionales y la técnica se considera suficientemente segura por la mayoría de los autores. El mayor inconveniente para la realización de pruebas cutáneas es la carencia de un extracto de látex estandarizado y validado. Algunos investigadores (7) han utilizado un extracto obtenido a partir del eluido de un guante de látex, siempre del mismo modelo y marca (Triflex, Baxter), preparando el extracto a una concentración del 20% p/v (1 g de guante troceado en 5 ml de suero salino en agitación durante 15 minutos), que posteriormente se coloca en la piel del antebrazo y se realiza la puntura con una lanceta especial con una punta de 1 mm (ALK a/s, Horsholm, Denmark). Se considera positiva una pápula superior a 3 mm de diámetro respecto al control negativo. Actualmente

está disponible en Europa un extracto de látex estandarizado (Stallergenes, Fresnes, Francia), así como varios extractos no estandarizados (ALK a/s, Abelló, Ifidesa-Aristegui, Leti, Bencard). En un estudio comparativo entre varios de estos extractos en 110 pacientes previamente diagnosticados de alergia al látex, se encontró que la sensibilidad de la prueba cutánea con el extracto de Stallergenes era del 88%, del 54% con el de ALK, del 92% con el de Bencard y también del 92% con el extracto obtenido a partir del guante de látex (17). Aunque los resultados de las pruebas cutáneas son muy fiables y tienen una gran especificidad, algunos de los pacientes sensibilizados no refieren síntomas en el momento de la evaluación.

**Pruebas de exposición o provocación cutánea**

La prueba de provocación cutánea al látex consiste en exponer directamente la piel del paciente al material de látex, habitualmente un guante. Su principal indicación es en aquellos casos en los que las pruebas cutáneas en *prick* son negativas con una historia clínica sugestiva, o cuando existe una discordancia entre los resultados de las pruebas diagnósticas y la historia clínica. Turjanmaa y cols (18) realizan la prueba de exposición mediante un test de uso, humedeciendo previamente ambas manos del paciente, y colocando durante 15 minutos un guante de látex en una mano y un guante de vinilo en la otra como control. La prueba se considera positiva si aparecen lesiones habonosas durante la primera hora, lo que generalmente ocurre a los 15-20 minutos. Para disminuir el riesgo de presentar una reacción grave recomiendan realizar previamente un test de uso con un dedo del guante, y si el resultado es negativo, se procede a utilizar el guante entero (19). Utilizando el guante completo, estos autores observan un 100% de positividades en pacientes alérgicos al látex.

La prueba de frotamiento (*rubbing test*) consiste en aplicar sobre la piel del antebrazo, previamente humedecida, un guante de látex y frotar suavemente durante 30 segundos, observando la aparición de habones a intervalos de 15 minutos en la hora siguiente (Figura 1). En nuestra experiencia esta prueba tiene una gran fiabilidad y no hemos observado reacciones graves (6). No obstante, debe tenerse en cuenta que las pruebas de uso o provocación no están exentas de riesgo, que variará en función del grado de sensibilización del paciente, por lo que siempre deben realizarse de forma controlada y con la adecuada supervisión.



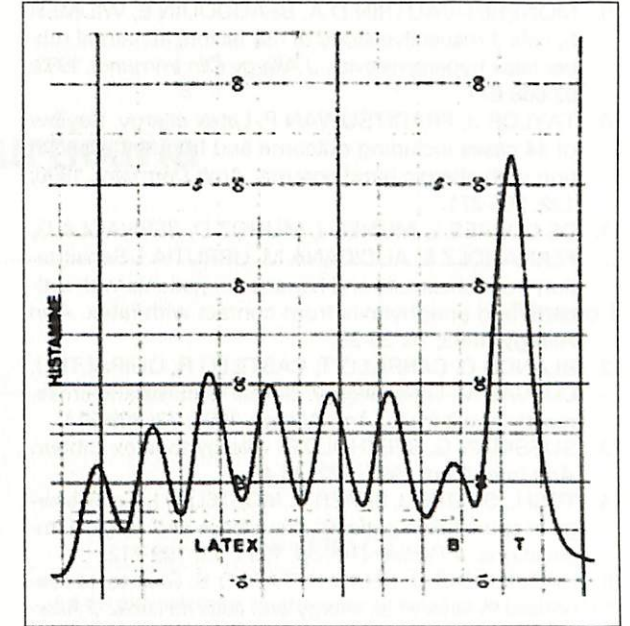
**Figura 1.** Prueba de frotamiento positiva con un guante de látex. La lectura a los 15 minutos muestra la aparición de numerosos habones.

**Determinación de IgE específica sérica**

La determinación de IgE específica se realiza habitualmente mediante técnica RAST, CAP (Pharmacia, Uppsala, Suecia), AlaSTAT o con diferentes tipos de ELISA. También pueden utilizarse otros ensayos que detectan IgE sérica, como inmunoelectroforesis, *immunospot* e *immunoblotting*. Actualmente el método más utilizado es el CAP comercial frente a látex, que tiene una buena sensibilidad (80-90%), pero la especificidad es más pobre, especialmente en niños y en pacientes atópicos y alérgicos a frutas. El AlaSTAT es un método similar al RAST, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100% en pacientes no atópicos. La principal ventaja de estos métodos serológicos es su seguridad y comodidad, y el principal inconveniente es que su rentabilidad diagnóstica dista de ser óptima. Se ha descrito que el *immunoblotting* tiene una sensibilidad del 80% en el diagnóstico de la alergia al látex, pero este método es caro y engorroso para su utilización rutinaria (20).

**Test de liberación de histamina**

Con esta técnica se valora la respuesta de los basófilos mediante la cuantificación de histamina liberada tras la estimulación con el alérgeno sospechoso. Esta prueba *in vitro* se aproxima mejor que los métodos serológicos a la respuesta que se produce *in vivo*, puesto que el alérgeno interactúa con la IgE fijada a los basófilos. Esta técnica ha mostrado tener una buena sensibilidad (superior al 90%) en el diagnóstico de la alergia al



**Figura 2.** Test de liberación de histamina positivo con látex (B: liberación basal, T: contenido total de histamina de los basófilos).

látex (6, 21). En la Figura 2 se muestra un test de liberación de histamina positivo en un paciente con alergia al látex.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. JACOB J L, D'AUZAC J, PREVOT J C. The composition of natural latex from *Hevea brasiliensis*. *Clin Rev Allergy*, 1993; 11: 325-336.
2. NUTTER A. Contact urticaria to rubber. *Br J Dermatol*, 1979; 101: 597-598.
3. CARRILLO T, CUEVAS M, MUÑOZ T, HINOJOSA M, MONEO I. Contact urticaria and rhinitis from latex surgical gloves. *Contact Dermatitis*, 1986; 15: 69-72.
4. SLATER J. Rubber anaphylaxis. *N Eng J Med*, 1989; 320: 626-631.
5. MARCOS C, LAZARO M, FRAJ J, QUIRCE S, DE LA HOZ B, FERNÁNDEZ M, LOSADA E. Occupational asthma due to latex surgical gloves. *Ann Allergy*, 1991; 67: 319-323.
6. LOSADA E, LAZARO M, MARCOS C, QUIRCE S, FRAJ J, DAVILA I, cols. Immediate allergy to natural latex. *Allergy Proc*, 1992; 13: 115-120.
7. TURJANMAA K, ALENUS H, MAKINEN-KILJUNEN S, REUNALA T, PALOSUO T. Natural rubber latex allergy. *Allergy*, 1996; 51: 593-602.
8. LEZAUN A, MARCOS C, MARTÍN JA, QUIRCE S, DIEZ-GÓMEZ M L. Contact dermatitis from natural latex. *Contact Dermatitis*, 1992; 27: 334-335.

9. MONERET-VAUTRIN D A, BEAUDOUIN E, WIDMER S, cols. Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*, 1993; 92:668-677.
10. TAYLOR J, PRADITSUWAN P. Latex allergy. Review of 44 cases including outcome and frequent association with allergic hand eczema. *Arch Dermatol*, 1996; 132: 265-271.
11. DE CORRES L, MONEO I, MUÑOZ D, BERNAOLA G, FERNÁNDEZ E, AUDICANA M, URRUTIA I. Sensitization from chestnuts and bananas in patients with urticaria and anaphylaxis from contact with latex. *Ann Allergy*, 1993; 70: 35-39.
12. BLANCO C, CARRILLO T, CASTILLO R, QUIRALTE J, CUEVAS M. Latex-allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy*, 1994; 73: 309-314.
13. SUSSMAN G, BEEZHOLD D. Allergy to latex rubber. *Ann Inter Med*, 1995; 122: 43-46.
14. TOSI L, SLATER J, SHAER C, MOSTELLO L. Latex allergy in spina bifida patients: prevalence and surgical implications. *J Pediatr Orthop*, 1993; 13: 709-712.
15. HADJILIADIS D, KHAN K, TARLO S. Skin tests responses to latex in an allergy and asthma clinic. *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 96: 431-432.
16. KELLY K, KURUP V, ZACHARISEN M, RESNICK A, FINK J. Skin and serologic testing in the diagnosis of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 1993; 91: 1140-1145.
17. TURJANMAA K, ALENIUS H, MAKINEN-KILJUNEN S, PALOSUO T, REUNALA T. Commercial skin prick test preparations in the diagnosis of rubber latex allergy [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 93: 299.
18. TURJANMAA K, REUNALA T, RASANEN L. Comparison of diagnostic methods in latex surgical contact urticaria. *Contact Dermatitis*, 1988; 19: 241-247.
19. KELLY K J, KURUP V, ZACHARISEN M, RESNICK A, FINK J. Skin and serologic testing in the diagnosis of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 1993; 91: 1140-1145.
20. ALENIUS H, REUNALA T, TURJANMAA K, PALOSUO T. Detection of IgG4 and IgE antibodies to rubber proteins by immunoblotting in latex allergy. *Allergy Proc*, 1992; 13: 75-77.
21. TURJANMAA K, RASANEN L, LEHTO M, MAKINEN-KILJUNEN S, REUNALA T. Basophil histamine release and lymphocyte proliferation tests in latex contact urticaria. *Allergy*, 1989; 44: 181-186.

## Nuevas aportaciones a la urticaria de contacto por látex

Centro de Investigación Clínica  
Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Moneo I.

### RESUMEN

La sensibilización mediada por IgE contra alérgenos derivados del látex de *Hevea brasiliensis* constituye en la actualidad un problema médico de gran envergadura que puede afectar hasta al 10% del personal sanitario. Han sido descritas y caracterizadas un gran número de proteínas alérgicas en látex y se conocen diferentes reacciones cruzadas, principalmente con frutas y diversos pólenes, lo que complica aún más la situación. Por ello, no puede pensarse en la producción de un látex libre de un alérgeno principal que fuera fácilmente eliminable, por ejemplo, por manipulación genética. En los países donde el material de látex se recicla, la prevalencia de sensibilización es sólo una décima parte de la que presentan los países que utilizan material desechable. De acuerdo con estos datos, parece posible disminuir drásticamente la sensibilización a estos alérgenos mediante un correcto procesamiento del látex que evite el contacto de los usuarios con los alérgenos contenidos en el látex crudo.

**Palabras clave:** Látex, IgE, reacción cruzada, alérgenos, *Hevea brasiliensis*.

### ABSTRACT

Allergic reactions to allergens present in the latex from *Hevea brasiliensis* is at present a relevant health problem. Up to a 10% of exposed health care workers can be sensitized to latex proteins. A high number of allergens from latex have been isolated and characterized and cross-reactions with fruits and pollens have been found. Therefore, the production of a latex free of a main allergen (as produced for instance by genetic manipulation) is not a real alternative in this case. In other countries, latex containing products are recycled and this fact leads to a very low prevalence of sensitization. This fact makes one to believe that preventive measures such as the use of latex with a low amount of allergens is the best alternative to reduce the prevalence of sensitization to latex.

**Key words:** Latex, IgE, cross-reaction, allergens, *Hevea brasiliensis*.

### INTRODUCCIÓN

La urticaria de contacto por productos derivados del látex de *Hevea brasiliensis* constituye en la actualidad un problema médico de primera magnitud. La descripción de los primeros casos comienza en 1979 (1, 2) y ya en el año 1982 se describe la realización de tests cutáneos inmediatos para el diagnóstico de esta patología (3). A partir de estas descripciones quedaba claro que el contacto con productos de látex era capaz de inducir dos tipos de patología: la clásica dermatitis de contacto por mecanismo tipo IV bien conocida por todos los dermatólogos y una nueva enfermedad de características peculiares como era la urticaria

de contacto inmediata, que parecía no estar inducida por un mecanismo tipo IV y que recordaba a una reacción inmunológica de tipo I similar a cualquier reacción alérgica. Sin embargo, no había descripciones anteriores y parecía ilógico que tras el procesamiento de un producto como la goma de látex los guantes conservaran algún tipo de alérgenos. Por ello, se especuló incluso que pudiera tratarse de neoalérgenos generados durante la fabricación de los productos. Desde estas primeras descripciones hasta el uso actual de quirófanos libres de látex para realizar intervenciones a sujetos altamente sensibilizados no han transcurrido muchos años, por lo que podemos hablar de la aparición de una epidemia de sensibilización a alérgenos de látex. La Figura 1 muestra el nú-

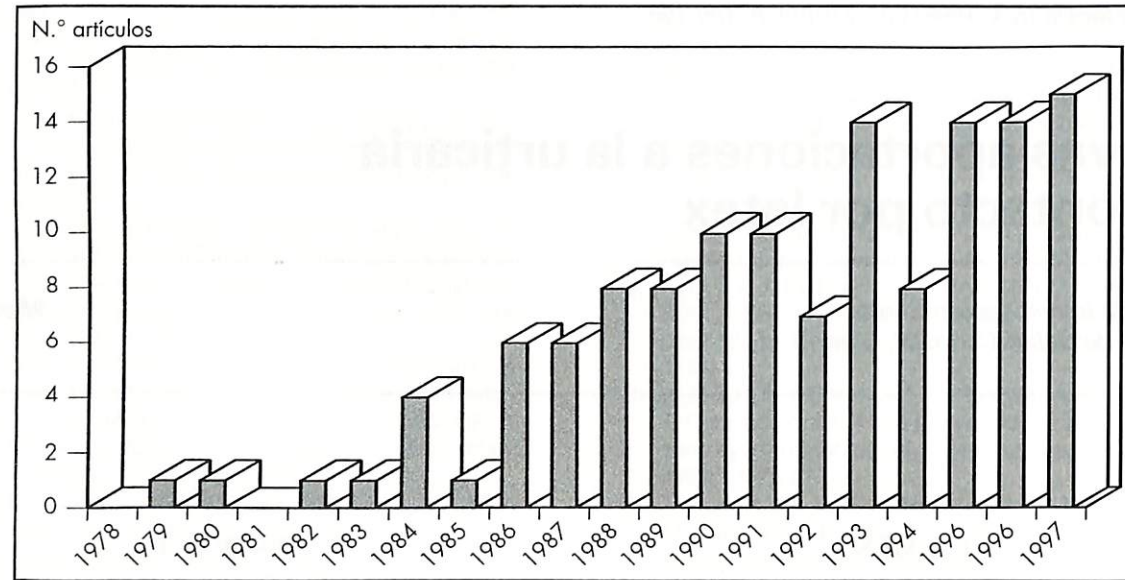


Figura 1. Publicaciones sobre urticaria y látex recogidas en Medline.

mero de publicaciones recogidas en Medline sobre este aspecto, como reflejo de la aparición de esta sensibilización aparentemente nueva para nosotros.

En 1986 nuestro grupo describe una paciente atópica relacionada profesionalmente con el mundo sanitario que presenta urticaria de contacto y rinitis en relación con el uso de guantes así como sensibilización a plátano (4). Sin conocerlo estábamos describiendo el caso más típico de esta enfermedad y sus principales factores de riesgo actualmente conocidos: exposición, atopia y sensibilización a ciertas frutas. En este caso pudo además demostrarse la existencia de IgE específica por liberación de histamina y métodos inmunoenzimáticos y se especuló que el peso molecular del alérgeno era mayor de 30 kDa, así como que era sensible a tripsina, lo que sugería su naturaleza proteica. Todo ello era típico de un mecanismo tipo I mediado por IgE, como posteriormente ha quedado perfectamente aclarado.

#### PREVALENCIA ACTUAL DE LA SENSIBILIZACIÓN A LÁTEX

Existen multitud de estudios epidemiológicos sobre la sensibilización a látex en diferentes grupos de pacientes, sujetos expuestos, etc. El grupo de población que, sin ninguna duda, muestra un mayor porcentaje de sensibilización son los enfermos con espina bífida, en el que están sensibilizados

hasta un 47% de los pacientes (5). Posiblemente, le seguiría a continuación el personal sanitario, donde las cifras podrían oscilar entre un 5 y un 10%, pero lo más preocupante es que recientemente se ha encontrado una prevalencia de sensibilización de un 6,4% en donantes de sangre, que pueden ser un reflejo de la población adulta teóricamente sana (6). Este hecho refleja la enorme importancia sociosanitaria que está adquiriendo la sensibilización a este alérgeno. Incluso ha sido descrito que puede inhalarse alérgenos de látex derivados de los neumáticos de automóvil, lo que haría casi imposible el control ambiental de la sensibilización a estos productos (7).

#### CARACTERIZACIÓN DE UN ALERGENO

En la actualidad, una vez conocida la capacidad alérgica de un producto, es obligada la caracterización del mismo por muy diversas razones. Mediante diferentes técnicas inmunológicas es posible llegar al aislamiento de la proteína o proteínas responsables de la producción de IgE específica e incluso llegar a conocer la secuencia de aminoácidos o su secuencia de ADN. Una vez alcanzado este objetivo, la proteína puede obtenerse mediante ingeniería genética y se puede conseguir introducir mutaciones en la misma para observar su alergenidad. Es posible también obtener especies mutantes carentes de dicha proteína. Este tipo de aproximaciones se han llevado

a cabo en los alérgenos más estudiados que suelen ser los de mayor relevancia social por el número de sujetos sensibilizados, como los ácaros o los pólenes. De esta manera se han conseguido enormes avances en el estudio de los principales alérgenos y conocido las bases bioquímicas de sus reacciones cruzadas. En el caso del látex, un objetivo concreto podía ser la obtención de un árbol manipulado mediante ingeniería genética que produjera un látex libre de alérgeno.

#### CARACTERIZACIÓN DE LOS ALERGENOS DE LÁTEX

Al aplicar estos principios en el estudio de los alérgenos principales del látex, se han obtenido una serie de proteínas bien caracterizadas. Así Alenius y cols encuentran que el factor de elongación de la goma de 14,4 kDa de peso y considerado uno de los alérgenos mayoritarios es reconocido por cuatro sueros de un total de seis enfermos con espina bífida, pero sólo por uno de 30 pacientes alérgicos a látex (8). Slater y cols secuencian Hev b 5, encontrando homologías con una proteína del kiwi y otra de la patata, lo que puede empezar a arrojar alguna luz sobre las posibles causas de las reacciones cruzadas. Al contrario que en el caso anterior, esta proteína es reconocida por el 92% de los pacientes procedentes de personal sanitario (9).

Otras proteínas encontradas en látex presentan también similitudes estructurales con alérgenos y pueden contribuir a la existencia de reacciones cruzadas, habiendo sido incluso caracterizada la función enzimática de alguna de ellas (10, 11).

En cualquiera de los casos, el número de posibles alérgenos es muy elevado y cambiante según el colectivo que se estudie, lo que hace inviable la eliminación de un único alérgeno para disminuir la sensibilización.

#### EXISTENCIA DE REACCIONES CRUZADAS

Para complicar aún más el panorama se encontró una frecuencia de sensibilizaciones a frutas en los pacientes alérgicos a látex que no podía ser explicada por mero azar, por lo que se sospechó la existencia de reacciones cruzadas entre alérgenos de látex y de estas frutas. Algunas de ellas han sido demostradas por experimentos de inhibición de la IgE específica, lo que sugiere que una sensibilización a determinadas frutas lle-

varía como consecuencia una sensibilización asociada a productos de látex. Este hecho es de extraordinaria importancia, ya que implicaría que sin contacto alguno con este producto podría existir una sensibilización que contribuiría a incrementar el porcentaje de individuos con IgE específica.

Con el fin de estudiar la existencia de reacciones cruzadas en la sensibilización a látex, generamos antisueros hiperinmunes en conejo (Figura 2) mediante la inyección en adyuvante de alérgenos de látex y castaña (12). Ambos antisueros reconocieron un gran número de antígenos por immunoblotting tanto en el antígeno con el que habían sido inmunizados como en el que debían reconocer por reacción cruzada. Se obtuvieron inhibiciones totales y parciales que demostraban la amplia existencia de reacciones cruzadas entre látex, castaña y pólenes de gramíneas, olivo y ambrosía. Al mismo tiempo pudo demostrarse que la inmunización con látex producía en el conejo una clase de anticuerpos específicos para látex que sólo se dejaban inhibir por látex. Este hecho demostraba la existencia de reacciones cruzadas en unos casos y la ausencia de las mismas en otros apoyaba la idea de que el estudio de reacciones cruzadas necesita un abordaje bidireccional. La existencia de reacciones cruzadas entre látex y pólenes que había sido encontrada en los antisueros de conejo ha sido recientemente demostrada en pacientes (13).



Figura 2. Estudio bidireccional de inhibición.

## PERSPECTIVAS DE FUTURO

Tanto la existencia de múltiples alérgenos en látex como la presencia de reacciones cruzadas con alérgenos filogenéticamente no relacionados imposibilita la obtención de un látex libre de alérgenos o de bajo contenido alérgico. No queda entonces más remedio que hacer hincapié en todos los aspectos relacionados con la prevención de la sensibilización. Por ejemplo, el uso alternativo de látex de otras procedencias o un correcto lavado de las proteínas alérgicas del látex de *Hevea brasiliensis* ha demostrado poder ser una alternativa eficaz, incluso para sujetos altamente sensibilizados (14). El empleo alternativo de material de látex de bajo contenido alérgico contribuirá sin ninguna duda a hacer descender drásticamente la prevalencia de esta enfermedad (15, 16). En este sentido, Heilman y cols demuestran que el uso de guantes de bajo contenido alérgico reduce en más de diez veces la contaminación ambiental de alérgenos de látex (16).

Por lo tanto, es necesario implantar cuantas medidas que contribuyan a evitar el contacto con alérgenos de látex como arma más eficaz de combatir esta epidemia de sensibilización a un alérgeno aparentemente nuevo, introducido sin duda por nuestro desarrollo económico y nuestra cultura de uso de material desechable. Resulta especialmente alentador que, en países donde el material de látex se reutiliza, la prevalencia de sensibilización a látex en pacientes con espina bífida alcanza sólo al 4,3% de los sujetos y no se encuentran en los mismos pacientes con alergia a frutas (17). Esta cifra supone que la sensibilización es la décima parte de la que se encuentra en nuestro entorno que sería un objetivo fácilmente alcanzable mediante mínimos cambios en nuestro contacto con alérgenos de látex.

## BIBLIOGRAFÍA

1. NUTTER A F. Contact urticaria to rubber. *Br J Dermatol*, 1979; 101: 597-598.
2. FORSTROM L. Contact urticaria from latex surgical gloves. *Contact Dermatitis*, 1980; 6: 33-34.

3. GALINSKY L, KLEINHANS D. Contact urticaria due to rubber gloves. *Derm Beruf Umwelt*, 1982; 30: 118-120.
4. CARRILLO T, CUEVAS M, MUÑOZ T, HINOJOSA M, MONEO I. Contact urticaria and rhinitis from latex surgical gloves. *Contact Dermatitis*, 1986; 15: 69-72.
5. PITTMAN T, KIBURZ J, GABRIEL K, STEINHARDT G, WILLIAMS D, SLATER J. Latex allergy in children with spina bifida. *Pediatr Neurosurg*, 1995; 22: 96-100.
6. OWNBY D R, OWNBY H E, MCCULLOUGH J, SHAFER A W. The prevalence of anti-latex IgE antibodies in 1000 volunteer blood donors. *J Allergy Clin Immunol*, 1996; 97: 1188-1192.
7. WILLIAMS P B, BUHR M P, WEBER R W, VOLZ M A, KOEPKE J W, SELNER J C. Latex allergen in respirable particulate air pollution. *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 95: 88-95.
8. ALENIUS H, KALKKINEN N, YIP E, et al. Significance of rubber elongation factor as a latex allergen. *Int Arch Allergy Immunol*, 1996; 109: 362-368.
9. SLATER J E, VEDVICK T, ARTHUR-SMITH A, TRYBUL D E, KEKWICK R G. Identification, cloning, and sequence of a major allergen (Hev b 5) from natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *J Biol Chem*, 1996; 271: 25394-25399.
10. ROZEBOOM H J, BUDIANI A, BEINTEMA J J, DIJKSTRA B W. Crystallization of heveamine, an enzyme with lysozyme/chitinase activity from *Hevea brasiliensis* latex. *J Mol Biol*, 1990; 21: 441-443.
11. YAGAMI T, SATO M, NAKAMURA A, SHONO M. One of the rubber latex allergens is a lysozyme. *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 96: 677-686.
12. MONEO I, LLAMAZARES A, CURIEL G, MARTÍNEZ J. Characterization of latex and chestnut antigens by immunoblotting. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1995; 75: 440-444.
13. FUCHS T, SPITZAUER S, VENTE C, et al. Natural latex, grass pollen and weed pollen share IgE epitopes. *J Allergy Clin Immunol*, 1997; 100: 356-364.
14. CAREY A B, CORNISH K, SCHRANK P, WARD B, SIMON R. Cross-reactivity of alternate plant sources of latex in subjects with systemic IgE-mediated sensitivity to *Hevea brasiliensis* latex. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1995; 74: 317-320.
15. BAUR X, CHEN Z, RAULF-HEIMSOTH M, DEGENS P. Protein and allergen content of various natural latex articles. *Allergy*, 1997; 52: 661-664.
16. HEILMAN D K, JONES R T, SWANSON M C, YUNGINGER J W. A prospective, controlled study showing that rubber gloves are the major contributor to latex aeroallergen levels in the operating room. *J Allergy Clin Immunol*, 1996; 98: 325-330.
17. CAPRILES-HULETT A, SÁNCHEZ-BORGES M, VON SCANZONI C, MEDINA J R. Very low frequency of latex and fruit allergy in patients with spina bifida from Venezuela: influence of socioeconomic factors. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1995; 75:62-64.

## Alergia al látex en Estados Unidos

Profesor de Medicina (Dermatología)  
Centro Médico de la Universidad de Kansas  
Kansas City, Kansas

Belsito D. V.

## RESUMEN

La epidemia de alergia al látex continúa en los Estados Unidos de América. En este artículo se revisan los estudios norteamericanos en los que se ofrecen detalles sobre la incidencia de hipersensibilidad inmediata al látex no sólo en los trabajadores sanitarios, sino también en sus pacientes y en otros sujetos que se exponen de forma rutinaria al alérgeno del látex. Se revisan varias técnicas para reducir la incidencia de sensibilización al alérgeno del látex. Se comenta el estado actual de las normativas reguladoras sobre el látex que mantiene el gobierno de Estados Unidos. Se ofrecen fuentes de productos médicos y personales que no son de látex, destinados a los sujetos alérgicos al látex y a los médicos que los tratan.

**Palabras clave:** Látex, urticaria, incidencia, prevención, legislación tratamiento.

## ABSTRACT

The epidemic of latex allergy continues in the United States of America. This paper reviews the american studies detailing the incidence of immediate hypersensitivity to latex not only in healthcare workers, but also in their patients and in other individuals routinely exposed to the latex allergen. Various techniques for reducing the incidence of sensitization to the latex allergen are reviewed. The current state of latex regulation by the US government is discussed. Sources of non-latex medical and personal products are provided for latex allergic individuals and their treating physicians.

**Key words:** Latex, urticaria, incidence, prevention, legislation, treatment.

## INTRODUCCIÓN

Sigue existiendo en todo el mundo una epidemia de reacciones alérgicas mediadas por IgE frente a las proteínas del látex. En este artículo se revisarán las tasas de incidencia de hipersensibilidad inmediata al látex en la población general de Estados Unidos, y también en subpoblaciones de profesionales específicos. Desde luego es necesario realizar varias formas de abordaje para reducir la tasa de sensibilización existente en Estados Unidos pero, hasta la fecha, la Federal Drug Administration (FDA) ha establecido pocas normas. Sin embargo, en un futuro próximo se exigirá que los dispositivos médicos que contengan látex lleven una etiqueta con: «Precaución: este producto contiene látex natural de caucho, que puede causar reacciones alérgicas». Sin embargo, no existe ninguna pauta reguladora con respecto

al etiquetado de látex en los dispositivos no médicos. Por consiguiente, el consumidor debe seguir buscando alternativas adecuadas carentes de látex. Afortunadamente, diversas organizaciones han proporcionado abundante información, tanto impresa como a través de Internet.

## INCIDENCIA

Existen pocos estudios buenos y diseñados para ver cuál es la incidencia en Estados Unidos de hipersensibilidad inmediata al látex. En 1996, Ownby *et al.* (1) evaluaron a 1.000 voluntarios donantes de sangre en el sudeste de Michigan. Seleccionaron específicamente a los donantes en los puestos de trabajo móviles, excluyendo todos los correspondientes a centros sanitarios. Se evaluó

la sangre mediante ensayos Ala STAT y los resultados positivos se confirmaron con ensayos CAP. Un paciente se consideró alérgico cuando el título de IgE anti-látex era  $\geq 0,35$  UI/ml; los niveles  $\geq 1,5$  UI/ml se consideraron altamente alérgicos. Estos autores observaron que, en términos generales, el 6,4% de esa población era alérgica al látex. Hay que señalar que el 8,7% de los varones y el 4,1% de las mujeres son alérgicos (diferencia por sexos:  $p = 0,003$ ). Aunque en este estudio se indica una tasa de incidencia notablemente alta de alergia al látex en la población general, puede haberse subestimado la tasa real, ya que se excluyeron de un modo específico los trabajadores sanitarios, así como ciertos grupos de pacientes (desconocidos) atópicos con medicación sistémica. Como se comenta más adelante, en ambas poblaciones excluidas existen unas tasas altas de incidencia de urticaria al látex.

A diferencia del estudio de Ownby *et al.*, en el que probablemente estaba infravalorada la incidencia de alergia al látex en la población general, en la mayoría de los estudios dirigidos a estudiar las tasas de incidencia en grupos específicos de exposición profesional probablemente se sobrevalora la verdadera tasa de incidencia por efecto de la autoselección de los voluntarios. En el personal de hospital la incidencia global de alergia al látex oscila entre el 5,5 y el 30%.

En un estudio de 224 voluntarios autoseleccionados que eran trabajadores sanitarios, Yassin *et al.* (2) observaron que el 17% de los participantes tenían una prueba del punción cutáneo (PPC) positiva frente al extracto de los guantes; entre las enfermeras, el 38% de las participantes tenían una PPC positiva. En otro estudio de 342 sujetos pertenecientes al personal hospitalario con problemas de «alergia al látex», Hunt *et al.* (3) observaron que el 30% eran alérgicos al extracto de los guantes según la PPC. En este estudio los factores de riesgo importantes fueron la utilización frecuente de guantes, la existencia de atopía y la dermatitis de las manos. En los hospitales de la comunidad, en que los pacientes suelen estar menos enfermos y es menos frecuente la utilización de guantes, el número es algo más bajo aunque sigue siendo alarmante.

En un estudio multicéntrico de nueve instituciones en el que se incluyeron 504 voluntarios, Kaczmarek *et al.* (4) observaron que el 5,5% de los sujetos tenían anticuerpos IgE anti-látex. En otro estudio de 135 trabajadores sanitarios de la comunidad, el 8,2% eran positivos según la PPC (5). Al evaluar estas tasas de incidencia es importante tener en cuenta no sólo el proceso de selección de la población, sino también el método de valo-

ración de la alergia. En general, la PPC es mucho más sensible que las pruebas de análisis *in vitro*.

No es sorprendente que los trabajadores sanitarios más afectados por la alergia al látex sean aquéllos con una mayor exposición a los guantes. En un estudio de 101 médicos canadienses, se observó que el 9,9% de ellos eran alérgicos al látex, a diferencia del 3% de los sujetos atópicos de control emparejados según la edad y el sexo (6). De los 101 médicos estudiados, 38 eran atópicos; 9 de los 38 médicos atópicos (23,7 %) eran alérgicos al látex, lo que demuestra una vez más el papel que desempeña la atopía en la adquisición de la alergia al látex. Las tasas de incidencia entre las enfermeras son igualmente altas. En un estudio de 741 RN en un hospital metropolitano de Detroit, Grzybowski *et al.* (7) observaron que el 8,9% eran alérgicos al látex considerando las pruebas de anticuerpos IgE. Se observó una asociación alérgica significativa entre los sujetos alérgicos al látex y al aguacate (*odds ratio* = 9,9), lo cual indica que es posible una reactividad cruzada entre el látex y diversas frutas y frutos secos. Por el contrario, la tasa de incidencia de alergia al látex en el personal de hostelería del hospital parece variar desde el 0% (8) hasta el 8% o más (9). Esta variación puede ser atribuible a los tipos de guantes (látex, caucho sin látex, vinilo, etc.) que se suministran al personal de hostelería, a diferencia de los típicos guantes de látex que emplean los sujetos en contacto directo con los pacientes.

La alergia al látex puede afectar no sólo a los trabajadores sanitarios, sino también a sus pacientes. Esto es especialmente cierto para los sujetos que se han sometido a múltiples cirugías, como los pacientes con espina bífida. Es difícil determinar la incidencia global de alergia al látex en los pacientes con espina bífida. Las tasas de incidencia comunicadas han oscilado entre el 9,7% (10) y el 64,5% (11). Debe considerarse que, incluso dentro del mismo centro médico, la tasa de alergias comunicadas puede variar entre el 9,7 y el 34% (10, 12), lo que pone de manifiesto la dificultad de determinar la incidencia precisa de esta alergia en ausencia de una prueba patrón ideal y de tener acceso a muestras realmente aleatorizadas de los grupos específicos de población que se estudian.

## PREVENCIÓN

Dadas las tasas de incidencia de alergia al látex indicadas anteriormente en los trabajadores sanitarios y en sus pacientes, es obvio que los guantes son una fuente fundamental de sensibili-

zación. Yunginger *et al.* (13) han demostrado una variación de 3.000 veces en el nivel de alérgeno existente en los guantes elaborados por diferentes fabricantes. En general, los guantes de exploración no estériles poseen notablemente más cantidad de látex que los guantes quirúrgicos estériles. Es de un interés especial que los guantes empolvados poseen unos niveles de látex mucho más altos debido a que el polvo de los guantes tiende a concentrar el alérgeno, y los guantes no empolvados se tratan típicamente con cloro (que reduce los niveles de proteínas) durante su fabricación. Yunginger *et al.* (13) también observaron que en 11 de 24 marcas de «guantes hipoalérgicos» existían niveles importantes de alérgeno del látex; esto se debe a que la condición de «hipoalérgico» en Estados Unidos se refiere a la ausencia de hipersensibilidad tardía, sin considerar la urticaria.

Existen varios métodos para disminuir el poder alérgico del látex, eliminando las proteínas residuales. Se ha demostrado que los más beneficiosos son: lavado con agua destilada con o sin calentamiento a 60 °C; cloración (al 0,3% o menos, para evitar que el producto final quede muy quebradizo); amonio 0,59 M (cinco minutos, 25 °C); ácido tricloroacético 0,28 M (tres minutos, 25 °C), y autoclave de vapor (14). Por el contrario, los métodos como el lavado con gel, el lavado de la superficie con estropajo, el autoclave con aire seco y las variaciones en el proceso de vulcanización han producido unas disminuciones del nivel de alérgeno que carecen de importancia clínica (14).

La utilización de guantes no empolvados también disminuye los niveles de alérgeno. Esto se debe en parte a que el procesado sin polvo se caracteriza por precisar cloración (que reducirá los niveles de proteínas), y a que el polvo concentra los alérgenos del látex. Por tanto, el Centro de Dispositivos y Radiología Sanitaria de la FDA elaboró, en septiembre de 1997, un «Informe sobre el polvo de los guantes médicos» (15). En este informe la FDA consideró varias opciones: prohibir inmediatamente la utilización de polvo en los guantes, prohibir los guantes médicos empolvados en algunos puntos concretos en el futuro, o simplemente informar al consumidor sobre el contenido de polvo. Las propuestas que se están considerando en este momento son:

1. Establecer unos niveles máximos permisibles de polvo en los guantes, medidos utilizando una metodología estandarizada.
2. Reducir los niveles de proteína del látex hasta un nivel máximo permisible.
3. Establecer controles en el procesado y garantizar la calidad en los que se refiere a las propiedades de barrera y a la durabilidad de los guan-

tes producidos conforme a los estándares anteriores.

4. Exigir que los guantes estén provistos de una etiqueta en relación con su cantidad de polvo y proteínas.

Si se aplican estas propuestas se verá reforzada la ley de la FDA reguladora del etiquetado, que se publicó en el Registro Federal el 30 de septiembre de 1997. En esta regulación se dicta que en un futuro próximo los dispositivos médicos que contengan látex deben tener una etiqueta con la siguiente frase: «Atención: este producto contiene látex natural de caucho, que puede originar reacciones alérgicas». Así mismo, en la FDA siguen manteniéndose reuniones acerca de la redefinición y los estudios necesarios sobre el problema de la «hipoalergenicidad». Aún no se ha elaborado una regla final sobre la utilización de esta terminología.

En este momento, en Estados Unidos no existe una legislación federal con respecto al látex. La decisión de la FDA es una ley reguladora que se limita estrictamente al etiquetado de los dispositivos médicos. Por consiguiente, todos los productos de caucho no médico en Estados Unidos seguirán careciendo de etiqueta sobre su contenido de látex. Así mismo, esta regulación no ofrecerá ninguna protección a los trabajadores no médicos expuestos al látex, como son los 4/22 (9,1%) de los sujetos del estudio de Orfan *et al.*, que trabajaban en la elaboración de muñecas de látex y en los que la PPC para el látex fue positiva (16).

Dado el vacío legal existente en la actualidad en la normativa Federal de Estados Unidos, en diversos estados ha comenzado a debatirse el problema del látex y recientemente se han introducido propuestas de ley. Estos estados son Nebraska, Wisconsin, Minnesota, Oregon y Nueva York. Si se aplicara la más estricta de estas leyes (la que está considerándose en Oregon), se prohibiría la utilización de productos de látex empolvados en las instituciones sanitarias y se limitarían los niveles de proteínas del látex en los productos médicos. Hay que señalar que todas estas leyes propuestas corresponden solamente al entorno sanitario, es decir, una vez más el látex no sanitario no se ve afectado. Este es un tema preocupante, dado que en algunas publicaciones se indica que los niveles de alérgenos encontrados en los globos son equivalentes a los de los guantes de exploración empolvados (13). Así mismo, existen datos recientes que indican que las partículas de los neumáticos pueden liberar proteínas de látex natural al ambiente (17).

**TABLA I. Alternativas para el látex y otras informaciones**

- OSHA Latex Allergy Web Page - General  
<http://www.osha-slec.gov/SLTC/LatexAllergy/index.html>
- Spina Bifida Association of America - Home and Hospital  
<http://www.sbaa.org&Latex.htm>
- Alert, Inc. - Dental Products  
<http://www.execpc.com/~alert/dentprod.html>
- Latex-Free Alternatives for the Home  
<http://www.latexallergyhelp.com/tablehom.htm>
- Elastic HomePage  
<http://pw2.netcom.com/~ecbdmd/elastic.html>

**TRATAMIENTO**

El tratamiento de la alergia al látex es tan claro como difícil: evitar el alérgeno. Dado que no hay intención de etiquetar el látex no médico, esto tal vez vaya a ser muy difícil y frustrante para el consumidor. Afortunadamente a través de Internet puede disponerse de mucha información sobre alérgenos alternativos. En la Tabla I se proporciona un listado de algunos de las direcciones más útiles de Internet para obtener materiales alternativos y otras informaciones en relación con la alergia al látex. Además de evitar el látex, es importante que los sujetos alérgicos al látex lleven consigo en todo momento una placa de identificación que pueda ser vista ante una urgencia médica. Así mismo, si estos sujetos presentan síntomas respiratorios debe investigarse una posible exposición a través del aire. Dependiendo de su sintomatología, los pacientes alérgicos al látex deben llevar consigo en todo momento antihistamínicos y/o ampollas inyectables de adrenalina. Por último, estos pacientes deben saber que puede existir una reactividad cruzada con diversas frutas y frutos secos, lo cual ha resultado ser problemático en algunos sujetos con alergia al látex (revisado en 18).

**BIBLIOGRAFÍA**

1. OWNBY D R, OWNBY H E, MCCULLOUGH J, *et al.* The prevalence of anti-latex IgE antibodies in 1000 volun-

teer blood donors. *J Allergy Clin Immunol*, 1996; 97: 1188-1192.

2. YASSIN M S, LIERL M B, FISCHER T J, *et al.* Latex allergy in hospital employees. *Ann Allergy*, 1994; 72: 245-249.

3. HUNT L W, FRANSWAY A F, REED C E, *et al.* An epidemic of occupational allergy to latex involving health care workers. *J Occup Environ Med*, 1995; 37: 1204-1209.

4. KACZMAREK R G, SILVERMAN B G, GROSS T P, *et al.* Prevalence of latex-specific IgE antibodies in hospital personnel. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1996; 76: 51-56.

5. KIBBY T, AKL M. Prevalence of latex sensitization in a hospital employee population. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1997; 78: 41-44.

6. ARELLANO R, BRADLEY J, SUSSMAN G. Prevalence of latex sensitization among hospital physicians occupationally exposed to latex gloves. *Anesthesiology*, 1992; 77: 905-908.

7. GRZYBOWSKI M, OWNBY D R, PEYSER P A, *et al.* The prevalence of anti-latex IgE antibodies among registered nurses. *J Allergy Clin Immunol*, 1996; 98: 535-544.

8. DESCIAK E B, MARKS J G Jr. Dermatoses among housekeeping personnel. *Am J Contact Dermat*, 1997; 8: 32-34.

9. SUSSMAN G L, LEM D, LISS G, *et al.* Latex allergy in housekeeping personnel. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1995; 74: 415-418.

10. TOSI L L, SLATER J E, SHAER C, *et al.* Latex allergy in spina bifida patients: prevalence and surgical implications. *J Pediatr Orthop*, 1993; 13: 709-712.

11. YASSIN M S, SANYURAH S, LIERL M B, *et al.* Evaluation of latex allergy in patients with meningomyelocele. *Ann Allergy*, 1992; 69: 207-211.

12. SLATER J E, MOSTELLO L A, SHAER C. Rubber-specific IgE in children with spina bifida. *J Urol*, 1991; 146: 578-579.

13. YUNGINGER J W, JONES R T, FRANSWAY A F, *et al.* Extractable latex allergens and proteins in disposable medical gloves and other rubber products. *J Allergy Clin Immunol*, 1994; 93: 836-842.

14. DALRYMPLE S J, AUDLEY B G. Allergenic proteins in dipped products: factors influencing extractable protein levels. *Rubber Developments*, 1992; 45: 51-60.

15. FDA CENTER FOR DEVICES AND RADIOLOGICAL HEALTH. Medical Glove Powder Report, septiembre 1997. <http://www.fda.gov/cdrh/glvpwd.html>.

16. ORFAN N A, REED R, DYKEWICZ M S, *et al.* Occupational asthma in a latex doll manufacturing plant. *J Allergy Clin Immunol*, 1994; 94: 826-830.

17. WILLIAMS P B, BUHR M P, WEBER R W, *et al.* Latex allergen in respirable particulate air pollution. *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 95: 88-95.

18. Belsito D V. Rubber. En: J D Guin (ed). *Practical Contact Dermatitis*. Nueva York: McGraw-Hill, Inc, 1995; 373-396.

**Látex en España**

Servicio de Dermatología Laboral  
 INMST. Madrid

Guimaraens D.

**RESUMEN**

Se revisa la situación del látex en España recogiendo la información aportada por autores españoles en distintas publicaciones científicas, así como las medidas aplicables o en ejecución frente al aumento de incidencia de sensibilización a las proteínas del látex en los años 90. Se realiza un trabajo de información y seguimiento de esta patología para lograr medidas útiles e intentar reducir este grave problema.

Palabras clave: Alergia al látex, epidemiología, legislación, prevención.

**ABSTRACT**

This article reviews the situation of latex in Spain and recapitulates spanish authors' references. Latex sensitization is increasing in the 1990s. The author sums up information about incidence of sensitization to latex proteins and preventive measures (sources of latex exposure, latex-free products).

Key words: Natural rubber latex, allergy, epidemiology, legislation, prevention.

Desde el año 1500, a través de los descubridores españoles del Nuevo Mundo, tenemos las primeras referencias de una sustancia lechosa con grandes propiedades elásticas. El látex de *Hevea Brasiliensis* es explotado comercialmente desde hace unos 100 años.

En la actualidad, el consumo mundial de látex es de 5,5 millones de toneladas/año; del 10-12% en forma de látex líquido. Existen más de 40.000 productos de uso doméstico, técnico y profesional, sobre todo en el medio sanitario, donde el látex es parte importante de su composición.

Desde 1800, se utilizan guantes de látex de forma habitual en el medio sanitario para prevenir las infecciones. En 1979, con el primer caso de urticaria alérgica de contacto (UACL) por látex de Nutter, comienzan una escalada de reacciones. Tras el primer caso de anafilaxia, en 1984 en un examen ginecológico de rutina, se inicia una cierta alerta sobre todo en el medio sanitario. En 1991 la FDA da la voz de alerta tras 100 reacciones anafilácticas y 15 muertes.

Esto no tiene nada que ver con las reacciones tipo IV por aditivos de las gomas se conocían previamente.

**INCIDENCIA**

En España la primera publicación es de 1986, desde entonces podemos observar en nuestra experiencia en el INMST una progresión ascendente que no se refleja en las publicaciones de autores españoles que hemos podido revisar y que posteriormente comentaremos. El problema esta aquí, aunque no lo llevemos al papel.

Espero que después de este Symposium podamos plantear medios reales preventivistas, tanto desde el punto de vista de disminuir la prevalencia como de los cuidados para evitar reacciones, sobre todo las anafilácticas en las personas sensibilizadas. Con la información actualizada que nos aportan los colegas que participan en el

mismo, tenemos que sacar conclusiones prácticas que nos den una visión real del problema.

En la actualidad, la prevalencia de alergia al látex en los trabajadores sanitarios en España es desconocida. Estamos intentando reunir, a nivel de nuestro país, datos de prevalencia de alergia inmediata al látex. Tenemos en ejecución un mapa de sensibilización al látex en el medio sanitario y el inicio de estudios de detección y seguimiento de sensibilización al látex desde los servicios médicos de empresa.

En España han sido publicados, por dermatólogos, alergólogos y anestesistas y pediátras unos 200 casos de UACL y 7 casos de anafilaxia.

Hay consenso general de que los riesgos de sensibilización al látex son, sobre todo, el uso frecuente de guantes de un sólo uso, dermatitis de manos anterior y/o concurrente y la atopia.

El aumento de UACL parece estar en clara relación con el aumento del consumo de guantes, preservativos, técnicas de exploración y, también, la peor calidad de los guantes.

Las diversas técnicas de fabricación de los productos de látex y la mayor o menor presencia de proteínas extraíbles son factores responsables de la UACL. Los cambios geográficos de la procedencia del látex, cambios de almacenamiento, cambio en la fabricación y facturación de los productos químicos que se emplean para aumentar la cantidad de recolección pueden influir.

Los sistemas extruido o inyección dejan menos cantidades de proteínas extraíbles en el producto acabado. Pero la fabricación de los guantes médicos se realiza con látex líquido y la cantidad de proteínas extraíbles de los guantes es mucho mayor que las presentes en cualquier otro producto de látex fabricado por inyección. El uso de cremas-barrera facilita la extracción de proteínas de los guantes y ayuda a la penetración de las mismas.

Desde 1990 sabemos que el polvo de los guantes favorecen el efecto aerosol del látex, es un aeroalergeno y en el mundo sanitario es un grave problema como contaminante medioambiental.

## LEGISLACIÓN

Existe el Comité Europeo de Normalización (CEN) del que son miembros los organismos nacionales de normalización de muchos países europeos. La Secretaría General está en Bruselas. Se ha elaborado una normativa para los guantes de un sólo uso destinados a uso médico para la protección del paciente y del usuario de cualquier con-

taminación cruzada. Las primeras normas, en cuanto a ausencia de agujeros y propiedades físicas, están en vigor, pero en cuanto a la seguridad biológica todavía sólo disponemos de un borrador. Me ha parecido muy importante que en este borrador se recojan las reacciones adversas que han sido descritas, planteándose métodos para medir y controlar alérgenos que están en desarrollo. Se hace una revisión de test de biocompatibilidad. Se habla de etiquetado: «contiene baja endotoxina». «Cuidado: el polvo de la superficie debe ser retirado asépticamente antes de su uso, para minimizar los riesgos de reacciones adversas».

Se habla de conseguir cifras de proteínas extraíbles, no superiores a 50 µg/g. Por el método de Lowry modificado podría controlarse la cantidad de proteínas extraíbles. Básicamente consiste en: lavado con agua destilada a 37 °C, el extracto se centrifuga por 5' a 3.000 rpm y decantación y cuantificación colorimétrica. Este método se ve modificado por aditivos químicos como los carbamatos.

Numerosas proteínas responsables de las reacciones alérgicas han sido caracterizadas en el nivel de estructura primaria, pero ¿hay posibilidad de verificar la alergenidad de las proteínas?

## PREVENCIÓN

En el momento actual, sin poder esperar a la puesta en marcha de la normativa europea que reduzca el riesgo de sensibilización, siendo conscientes del problema, con la información médica y técnica de que disponemos en España, hemos de divulgar y advertir a la clase médica, todavía incrédula, a la población general y a determinadas profesiones no sanitarias del riesgo de reacciones alérgicas por las proteínas del látex.

Es precisa la información y educación, no se puede sustituir todo el látex, ni parece necesario. El látex tiene importantes cualidades de flexibilidad, duración, almacenamiento, es buena barrera de protección y resiste temperatura y radiación UV, aunque se altera por ciertos minerales y alcohol.

Hemos de exigir al fabricante, sobre todo en los productos sanitarios, mejorar sus procesos para reducir proteínas, esterilización en autoclave es mejor que el óxido de etileno, el lavado repetitivo, tratamientos enzimáticos, clorinación para todo lo que pueda ser material sanitario, guantes, sondas...

En personas de riesgo es conveniente utilizar materiales sustitutos, siempre que sea posible para reducir los tiempos de exposición y evitar el riesgo futuro de sensibilizaciones.

**TABLA I. Prevención de anafilaxia por látex**

- Incluir la pregunta en los cuestionarios básicos o de rutina en la historia de los pacientes.
- Habilitar áreas *non latex devices*.
- *Areas-latex free* en los centros sanitarios.
- Métodos para reducir la alergenidad de los guantes de látex.
- Un período de lavado más largo disminuye el contenido de proteínas.
- Hay menos alérgenos en los guantes sin polvo.

Son muy distintas las normas para reducir riesgos en personas expuestas no alérgicas que en el tratamiento y manejo de los pacientes alérgicos al látex. Es recomendable en las personas alérgicas la utilización de un brazalete de identificación en viajes, deportes de riesgo, ingreso hospitalario, etc. En estos casos, la valoración y cuidados ante cualquier tratamiento quirúrgico o asistencial en una consulta o centro médico debiera ser muy cuidadosa como prevención de anafilaxia al látex (Tabla I).

En Madrid hemos efectuado una teleencuesta con los servicios de las ambulancias con las que un usuario puede contactar directamente para solicitar un servicio y no saben, no conocen, no tienen previsto la posibilidad de reacciones anafiláticas al látex. En los servicios de 061 del INSALUD y SAMUR del Ayuntamiento de Madrid, están informados de esta patología y podrían atenderla.

En España, en diversos centros hospitalarios, se ha precisado preparar un quirófano sin látex siendo todo controlado por anestesistas expertos y el resultado ha confirmado la posibilidad de equipamiento *latex free*. Pero también he tenido información que aun conociendo la existencia de alergia al látex en el paciente quirúrgico y con preparación programada del quirófano, se produjo reacción anafiláctica por alguna mínima exposición, que pudo no ser controlada viales con tapones de goma, concentración en aire del quirófano, válvulas internas de los respiradores...

La conveniencia de premedicación con corticoides y antihistamínicos en los pacientes alérgicos al látex en una intervención quirúrgica no está perfectamente definida y aclarada. Parece claro que nunca será capaz de anular una reacción anafiláctica si la exposición al látex es suficiente.

**TABLA II. Fuentes de exposición al látex**

### Medio sanitario:

Guantes  
Cánulas, sondas  
Mascarillas  
Torniquetes  
Catéteres  
Tubos, intubación traqueal, drenajes  
Balones, enemas bario  
Material odontológico  
Aparatos: tensiómetro, fonendo, respirador

### Usuario, vida privada cotidiana:

Globos  
Gomas elásticas  
Moda, vestimenta, accesorios  
Ropa interior  
Calzado  
Almonadas, colchones, cojines  
Alfombra baño  
Preservativos  
Auriculares  
Balones  
Chupetes, tetinas  
Mordedores  
Accesorios domésticos  
Cintas pasamanos  
Manguera  
*Spandex athletic*  
Mangos, manillas bicicletas  
Máscaras de buceo  
Gafas natación  
Alfombras  
Papel fotocopia  
Pacificadores  
Colas  
Chicles  
Palas pin-pon, raquetas  
Herramientas  
Cojines  
Ropa deportiva

**Alimentos:** plátano, piña, kiwi, castaña, cacahuetes, endivias, aguacates

En la Tabla II se recogen las fuentes de exposición al látex y, en la Tabla III, los materiales que pueden ser sustitutos y de los que disponemos en el mercado español.

TABLA III. Sustitución de alérgenos

- 
- Guantes de vinilo neopreno
  - Material médico-quirúrgico de: polietileno, silicona, vinilo
  - Moda: nada elástico que pueda ser sospechoso
  - Calzado: suelas de cuero o comprobar el indicativo en la etiqueta
  - Almohadones y colchas no látex
  - Chupetes y tetinas, existen de silicona mordedores
  - Evitar lugares de gomas, centros comerciales, metro
  - Suprimir alimentos prohibidos
  - Epinefrina autoinyectable, informados sus familiares cercanos para atenderles
- 

## BIBLIOGRAFÍA

1. TURJANMAA K. Actualización sobre la alergia profesional al látex del caucho natural. *Clinicas Médicas*, 1994; 12; 3: 595-603.
2. CONDE-SALAZAR L, DEL RÍO E, GUIMARAENS D. Type IV allergy to rubber additives: a 10 years study of 686 cases. *J Am Acad Dermatol*, 1993; 29: 166-180.
3. NUTTER A F. Contact urticaria to rubber. *Br J Dermatol*, 1979; 101: 597-598.
4. FÖRSTRÖM L. Contact urticaria from latex surgical gloves. *Contact Dermatitis*, 1980; 6:33-34.
5. KÖPMAN A, HANNUKSELA M. Kumin aiheuttama, kosketusurtiari. *Duodecim*, 1983; 99: 221-224.
6. TURJANMAA K, REUNALA T, TUIMALA R, KARKKAINEN T. Severe IgE mediated allergy to surgical gloves. *Allergy*, 1984;31: 39.
7. FROSCH P, WALH R, BAHMER F, MAASCH H. Contact urticaria to rubber gloves is IgE-mediated. *Contact Dermatitis*, 1986; 14: 241-246.
8. CARRILLO T, CUEVAS M, MUÑOZ T, HINOJOSA M, MONEO I. Contact urticaria and rhinitis from latex surgical gloves. *Contact Dermatitis*, 1986; 15: 69-72.
9. TURJANMAA K. Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel. *Contact Dermatitis*, 1987; 5 :270-275.
10. TURJANMAA K, LAURILA K, MAKINEN-KILJUNEN S, REUNALA T. Rubber contact urticaria allergenic properties of 19 brands of latex gloves. *Contact Dermatitis*, 1988; 19: 362-367.
11. CONDE-SALAZAR L, GUIMARAENS D, GONZÁLEZ M A, ROMERO L, MONEO I. Urticaria de contacto al látex. *Actas Dermosif*, 1987; 78: 725-728.
12. TAYLOR J, EVEY P, HELM T, WAGNER W. Contact urticaria and anaphylaxis from latex. *Contact Dermatitis*, 1990, 23: 277-278.
13. GUIMARAENS D, GONZÁLEZ M A, CONDE-SALAZAR L. Occupational allergic contact dermatitis and anaphylaxis rubber latex. *Contact Dermatitis*, 1992; 26: 268-269.
14. FERNÁNDEZ CORRES L, MUÑOZ D, BERNAOLA G, FERNÁNDEZ E, MONEO I. Sensitization to chestnuts and bananas in patient with contact urticaria from latex. *Contact Dermatitis*, 1990; 23: 277.
15. ROSS B, MCCULLOUGH J, OWNBY D. Partial cross-reactivity between latex and banana allergens. *Clin Immunol*, 1992; 90: 409-410.
16. BLANCO C, CARRILLO T, CASTILLO R, QUIRALTE J, CUEVAS M. Latex allergy: clinical feature a cross-reactivity with frutis. *Ann Allergy*, 1994; 73: 309-314.
17. CRISI G, BELSITO D V. Contact urticaria from latex in a patient with immediate hypersensitivity to banana, avocado and peach. *Contact Dermatitis*, 1993; 28: 247-248.
18. TURJANMAA K, REUNALA T. Condoms as a source of latex allergen and cause of contact urticaria. *Contact Dermatitis*, 1989; 20: 360-364.
19. TURJANMAA K. Contact urticaria from latex gloves. En: M I Maibach, G Mellstrom, J E Walberg (eds). *Protective gloves for occupational use*. Boca Raton: CRC Press, 1994; 241-245
20. WRANGSJO K, WAHLBERG J E, AXELSSON I G. IgE-mediated allergy to natural rubber in 30 patients with contact urticaria. *Contact Dermatitis*, 1988; 19: 264-271.
21. BEAUDOUIN E, PUPIL P, JACSON F, et al. Allergie professionnelle au latex. Enquete prospective sur 907 sujets du milieu hospitalier. *Rev Fr Allergol*, 1990; 30: 157-161.
22. TAYLOR J S, PRADITSUWAN P. Latex allergy. Review of 44 cases including outcome and frequent association with allergic hand eczema. *Arch Dermatol*, 1996; 132: 265-271.
23. SLATER J E. Allergic reactions to natural rubber. *Ann Allergy*, 1992; 68: 203-209.
24. NIGHTINGALE S. Severe adverse reactions to barium enema procedures. *JAMA*, 1990; 264: 2823.
25. SETTIPANEG. Latex allergy: another occupational risk for physicians. *Allergy Proc*, 1992; 13: 71-73.
26. HAMANN C P. Natural rubber latex protein sensitivity in review. *Am J Contact Dermatitis*, 1993; 4: 4-21.
27. MORALES C, BASOMBA A, CARREIRA J, SASTRE A. Anaphylaxis produced by rubber glove contact. Case reports and identification of the antigens involved. *Clin Exp Allergy*, 1989; 19: 425-430.
28. VANDENPLAS O, VANDEZANDE L, HALLOY J, et al. Association between sensitization to natural rubber latex and papain. *Allergy Clin Immunol*, 1996; 6: 1421-1424.
29. VAN REE R, FERNÁNDEZ RIVAS M, CUEVAS M, et al. Pollen-related allergy to peach and apple: an important role for profilin. *Allergy Clin Immunol*, 1995; 3: 726-734.
30. MAIBACH H I, JOHNSON H L. Contact urticaria syndrome: contact urticaria to diethyltoluamide. *Arch Dermatol*, 1975; 111: 726-730.
31. FERNÁNDEZ-RIVAS M, QUIRCE S, HINOJOSA M. Síndrome de urticaria de contacto. *Rev Esp Alergol Immunol Clin*, 1990; 5: 107-117.
32. MARCOS C, et al. Occupational asthma due to latex surgical gloves and glove powder. *Ann Allergy*, 1991; 67: 319-323.
33. LAURENT J, et al. Latex hypersensitivity after natural delivery. *J Allergy Clin Immunol*, 1992; 89: 779-780.
34. SAN MARTÍN O, DE LA CUADRA J. Urticaria de contacto y anafilaxia al látex. *Piel*, 1995; 10: 19-25.
35. LEVY D A, CHARPIN D, PECQUET C, LEYNADIER F, VERVLOET D. Allergy to latex. *Allergy*, 1992; 47: 579-578.
36. MASSMANIAN, A. Severe contact dermatitis due to natural latex. *Contact Dermatitis*, 1995; 32: 364.
37. ORTIZ J R, GARCÍA J, ARCHILLA CRIADO A. Alergia al látex en Anestesiología. *Rev Esp Anestesiología-Reanim*, 1995; 42: 169-174.
38. MENÉDEZ B, PLANAS A, FERNÁNDEZ GUIASOLA J, BARTOLOMÉ A, GARCÍA DEL VALLE S. Anestesia en una paciente con alergia al látex. *Rev Esp Anestesiología-Reanim*, 1995; 175-177.
39. OLIVER LLINARES F J. Alergia al látex en niños con espina bífida. *Cir Pediatr*, 1995; 8: 105-107.
40. AÑIBARRO B; GARCÍA-ARA M C; PASCUAL C. Associated sensitization to latex and chestnut. *Allergy*, 1993; 48: 130-131.
41. LEZAUN A, MARCOS C, MARTÍN J A, QUIRCE S, DIEZ GÓMEZ M L. Contact dermatitis from natural latex. *Contact Dermatitis*, 1992; 27: 334.
42. LOSADA E, LÁZARO M, MARCOS C, QUIRCE S, FRAJ J, DAVILA I, IGEA J M, SÁNCHEZ-CANO M. Alergia inmediata al látex natural: estudios clínicos e inmunológicos. *Allergy Proceedings*, 1992; VI, 6: 8-21.
43. TERCEDOR J, LÓPEZ HERNÁNDEZ B. Alergia al látex: hacia un manejo más seguro. *Piel*, 1995, 10: 94-95.
44. CONDE SALAZAR L, et al. Sensibilización al látex. Incapacitación de los profesionales sanitarios. Peligro para los usuarios. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 1997; 174: 7-16.



# AYUDAS A LA INVESTIGACIÓN 1998 - 1999

La Fundación MAPFRE Medicina convoca Ayudas de Investigación, dotadas con 1.272.000 ptas., de acuerdo con las siguientes bases:

## BASES DE LA CONVOCATORIA

- Los **trabajos de investigación** a desarrollar deberán versar sobre las **áreas** que a continuación se indican:
  - Gestión Sanitaria.
  - Medicina Cardiovascular.
  - Medicina Clínica y del Trabajo.
  - Psicología.
  - Rehabilitación.
  - Traumatología.
  - Neurociencias.
  - Geriatria-Gerontología.
- Las **solicitudes** deberán ser enviadas con el **cuestionario específico**, el **curriculum vitae** de cada investigador y el **proyecto de investigación**.
- El **plazo límite** para presentar las solicitudes concluyen el **31 de octubre**.
- Los resultados de la investigación serán **publicados** en la Revista *MAPFRE Medicina*, en primicia, comprometiéndose los becarios a no realizar publicaciones previas, salvo en este medio.

Los interesados en obtener más información sobre estas becas deben dirigirse a:

FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA  
Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n  
28220 MAJADAHONDA (Madrid)  
Tels.: (91) 626 57 04 - 626 58 52  
Fax: (91) 626 58 25 - 639 26 07  
e-mail: infofmm@mapfremedicina.es  
http://www.mapfremedicina.es

MAPFRE MEDICINA, 1998; Vol. 9 (Supl. I): 119-121

## Metales en Dermatología

Departamento de Dermatología Ocupacional y Medioambiental  
Hospital de la Universidad de Malmö  
Suecia

Bruze M.

### RESUMEN

Los metales y los compuestos metálicos son ubicuos. En el medio ambiente los metales existen en sus formas elementales, en aleaciones, óxidos, y también en compuestos orgánicos e inorgánicos. Ocupacionalmente, metales y compuestos metálicos son muy usados o pueden estar presentes en herramientas. Los metales son también usados en medicamentos, pero esto se tratará con los aspectos toxicológicos de los metales.

Algunos metales, tales como el cromo, el cobalto y el cobre, son incluidos en el sistema enzimático y son esenciales para el metabolismo. Ciertos metales pesados, tales como el plomo, cadmio y mercurio, pueden interactuar con las enzimas y hacerlas disfuncionales, con posibles efectos tóxicos. Los compuestos metálicos pueden ser absorbidos por el tracto intestinal, por las vías aéreas y a través de la piel. Los metales absorbidos sistemáticamente pueden causar cáncer, alteraciones en la pigmentación de la piel, cambios ungueales y alopecia. El espectro de trastornos inducidos por los metales en contacto directo con la piel incluye enfermedades tales como dermatitis de contacto irritativa, quemaduras químicas, dermatitis de contacto alérgica, granuloma, dermatitis de contacto fototóxica, urticaria de contacto, y alteraciones en la pigmentación de la piel. Muchos metales son sensibilizantes pero no ha sido posible predecir la sensibilización desde la posición del metal en la tabla periódica. Para aquellos metales que son sensibilizantes, factores significativos para la sensibilización son: la exposición, el estado de oxidación y la solubilidad.

Palabras clave: Metales, ocupacional, cromo, cobalto, cobre.

### ABSTRACT

Metals and metal compounds are ubiquitous. In the environment metals exist in their elemental forms, in alloys, as oxides, and in organic as well as in inorganic compounds. Occupationally, metals and/or metal compounds are widely used or maybe present in tools. Metals are also used in drugs but this lecture will deal with toxicological aspects of metals.

Some metals such as chromium, cobalt, and copper are included in enzyme systems and they are essential for the metabolism. Certain heavy metals such as lead, cadmium, and mercury may interact with the enzymes and make them dysfunctional with possible toxic effects. Metal compounds can be absorbed from the gastro-intestinal canal, from airways or through the skin. Systemically absorbed metals can cause cancer, discoloration of the skin, nail changes and alopecia. The spectrum of disorders induced by metals in direct skin contact includes diseases such as irritant contact dermatitis, chemical burns, allergic contact dermatitis, granuloma, phototoxic contact dermatitis, contact urticaria, and discoloration. Many metals are sensitizers but has not been possible to predict the sensitization from the position of the metal in the periodic system. For those metals being sensitizers, significant factors for the sensitization are the exposure, the oxidation state and solubility.

Key words: Metals, occupational, chromium, cobalt, copper.

### ASPECTOS GENERALES

Dentro de la tabla periódica existen numerosos metales. En el medio ambiente, los metales se encuentran por todas partes en diferentes formas. Los podemos encontrar en su forma elemental, como minerales y como óxidos metálicos. Existen también otro tipo de compuestos: metales inorgánicos, así como compuestos metálicos orgánicos. Un metal típico presenta algunas propiedades características, el enlace especial entre los átomos metálicos confiere una cierta fuerza y

un típico metal se puede fundir, también es un buen conductor tanto de electricidad como de calor. Debido a sus particulares propiedades los metales se han subdividido en varios grupos, como metales preciosos, metaloides, metales de transición y metales pesados y ligeros. Dado que los metales y los compuestos metálicos son ubicuos, todo el mundo está expuesto a estos compuestos a diario, tanto ocupacionalmente como no ocupacionalmente. Desde un punto de vista ocupacional, los metales se utilizan para varios procedimientos, pero también están presentes en máquinas y en utensilios.

## ASPECTOS TOXICOLÓGICOS

Existe una gran variedad de riesgos para la salud asociados con la exposición a los metales (1). Debido al mecanismo de acción, el daño celular se puede dividir en dos grupos, daño inespecífico y específico. Como consecuencia de sus propiedades físicas y químicas, un compuesto metálico puede tener afinidad por determinadas estructuras biológicas y, al unirse a dichas estructuras, provocar una lesión, o un trastorno funcional de dicha estructura. Las típicas estructuras que se ven afectadas por este tipo de lesiones son el sistema nervioso central, el hígado, el riñón y también la piel. Ejemplos de daños más específicos son las enfermedades alérgicas que pueden afectar a las membranas mucosas y a la piel, pero también pueden ocasionar daños en el DNA, lo cual puede desembocar en cáncer y en trastornos de la reproducción. Muchos de los metales que se califican de metales pesados, como plomo, cadmio y mercurio ejercen sus efectos tóxicos a través de mecanismos semejantes. Estos metales pesados son metales esenciales que se encuentran en trazas, como el zinc, el cobalto y el cobre. En el riñón existe un sistema enzimático que requiere la presencia de zinc para funcionar correctamente. El cadmio también tiene afinidad por esta enzima. Por tanto, cuando el cadmio está presente en sangre a una concentración demasiado elevada (intoxicación), un exceso de cadmio se unirá a la enzima, la cual no funcionará correctamente y el resultado clínico es una lesión renal. Cuando hablamos de los efectos toxicológicos de los metales, también tenemos que considerar los diferentes tipos de captación, que puede tener lugar a través de: a) inhalación por las vías respiratorias, representado por los vapores de mercurio, b) ingestión y acceso al tracto gastrointestinal que es la vía más común de absorción y, finalmente, c) penetración en la piel y posterior absorción. El tetra-etil plomo, que está presente en el petróleo, el metil mercurio y el mercurio metálico, así como el ácido crómico son ejemplos de compuestos metálicos que penetran fácilmente a través de la piel y, posteriormente, mediante absorción sistémica causan lesiones a los órganos por los que tienen una especial afinidad química.

## TRASTORNOS DE LA PIEL, UÑAS Y PELO

A continuación se da un ejemplo de trastornos de la piel, pelo y uñas que pueden aparecer como

consecuencia de la exposición a los metales, tanto sistémica como tópicamente.

**Alopecia** puede ser causada por el **arsénico** y el **talio** y estos metales también pueden causar **trastornos en las uñas**. En un principio, se consideró que las **líneas de Mees** eran un efecto exclusivo de la intoxicación por **arsénico**, pero estas líneas transversales blancas que aparecen en las uñas se pueden desarrollar por otras causas.

También se sabe que la exposición sistémica al **arsénico** causa **lesiones queratósicas**, particularmente en las partes distales de las extremidades. Estas lesiones pueden acabar en el desarrollo de **carcinomas**, pero los carcinomas también pueden aparecer tras la exposición al **arsénico** sin presencia de dichas lesiones queratósicas. Mientras que es sabido que el **arsénico** es un potencial **carcinogénico de la piel**, otros metales como el berilio, el **cadmio** y el **chromato** están más relacionados con el desarrollo de cáncer en las vías respiratorias.

Se puede desarrollar **decoloración y despigmentación** (2) tanto por exposición sistémica como tópica. Ejemplos de metales que causan **decoloración**, a menudo de color azul-grisáceo, son **plata, oro, bismuto y mercurio**. Cuando se trabaja con productos que contienen **hierro y acero** se pueden generar pequeñas partículas que penetran a través de la piel y causan como una especie de **tautaje**. De igual forma, el **mercurio metálico** de las **amalgamas** puede producir **decoloración** de las membranas mucosas de la cavidad oral. Cuando el agua de las cañerías domésticas es dura se puede liberar **cobre** y causar una **decoloración** verde del pelo al lavarse con el agua que contiene cobre.

**Pseudoxanthoma elasticum** es una enfermedad hereditaria poco frecuente de la que también existe un tipo exógeno. Este pseudoxanthoma elasticum exógeno fue descrito por un colega mío en los años 70 (3). El tipo exógeno es causado por un fertilizante que se utilizaba en Suecia en los años 30, **nitrate amónico cálcico**. Cuando se disemina este fertilizante en los días cálidos de la primavera, algo del compuesto se adhiere a la piel descubierta de los brazos, donde origina pequeñas lesiones irritantes. Más tarde, estas lesiones se transforman en lesiones que macroscópicamente y microscópicamente son indistinguibles del tipo hereditario del **pseudo-xanthoma elasticum**. Sin embargo, los pacientes con el tipo exógeno de **pseudoxanthoma elasticum** no presentan manifestaciones internas de la enfermedad.

Muchos metales son irritantes cutáneos por contacto directo. El espectro de reacciones irritantes incluye desde sequedad de la piel hasta el desarrollo de quemaduras químicas. Ejemplo de metales que pueden causar **irritación de la piel**

son el **polvo de aluminio, trióxido de antimonio, compuestos de berilio, cloruro de zinc, trióxido de arsénico, compuestos de mercurio y óxido de bistrubutil estaño**. Una **quemadura química** puede ser causada por el **ácido crómico, el cloruro de berilio** y el **cloruro de zinc**. Dado que muchos metales inducen reacciones irritantes, es obvio que estos compuestos también pueden causar dermatitis irritante de contacto. La dermatitis alérgica de contacto también es común tras la exposición a metales, mientras que las dermatitis fotoalérgica y fototóxica de contacto representan enfermedades raras. Respecto a la dermatitis alérgica de contacto, no ha sido posible predecir el potencial de sensibilización de un metal a partir de su situación en la tabla periódica. Por otra parte, para la sensibilización es importante la exposición al metal, así como su valencia y su solubilidad, sobre lo cual influye el pH, la antigüedad y el tipo de aleación. Los **metales sensibilizantes** descritos con más frecuencia son **níquel, cobalto, cromo, paladio, mercurio y oro**, pero también otros metales como el **circonio, platino, aluminio, sales de berilio, plata y cobre** son sensibilizantes, aunque menos frecuentes. Hace diez años el oro se consideraba como un sensibilizante raro, lo cual se basaba en parte en los resultados de la prueba del parche con el compuesto de oro dicianoaurato potásico en las series de *screening* dental. Sin embargo, cuando otro compuesto de oro, el tiosulfato sódico aúrico, se introdujo en las series de *screening* dental y en las series estándar, se diagnosticó una frecuencia significativamente mayor de alergia de contacto al oro. Por tanto, uno se pregunta si este fenómeno también puede darse con otros metales.

La **dermatitis fotoalérgica de contacto** se ha comentado con respecto a metales como el **cromo** y el **cobalto**. El **sulfuro de cadmio** puede provocar **dermatitis fototóxica de contacto**.

Las **sales de platino** pueden inducir **urticaria de contacto**.

Se han descrito **granulomas** tras la exposición a muchos metales como **berilio, circonio, aluminio, cadmio, mercurio y oro** y según los libros de texto, siempre relacionados con la presencia de hipersensibilidad retardada.

Otra reacción causada por hipersensibilidad retardada es la **reacción liquenoide** en la boca, que puede ser causada por el **mercurio** de los empastes dentales o por el **oro** de los dientes.

Por último, quiero comentar la **dermatitis sistémica de contacto**. Considero que es un área que necesita más investigación científica, especialmente en lo que respecta a la exposición sistémica a los metales. Sabemos, por ejemplo que el mercurio

metálico sistémico puede causar **síndrome del mandril** (Baboom), pero en realidad desconocemos la influencia que la ingesta diaria de metales como el níquel y el cobalto puede tener sobre la aparición de dermatitis de contacto. Junto con dos colegas, hemos realizado un estudio en el que 29 mujeres hipersensibles al níquel se sometieron a la prueba del parche con diluciones de níquel en cuatro lugares distintos de la parte inferior de la espalda durante un período de siete meses. Tras la última prueba, se dejó un intervalo de un mes antes de que las pacientes, divididas aleatoriamente en tres grupos, recibieran, por vía oral, cápsulas de placebo o cápsulas que contenían 3 o 1 mg de níquel. Se realizó un seguimiento de las pacientes y se observaron varios tipos de reacciones de alergia inmediata. En cuanto a las reacciones de la prueba del parche previa, hubo una correlación estadísticamente significativa con la dosis administrada, es decir, no se apreciaron reacciones en los pacientes tratados con placebo, mientras que hubo una correlación dependiente de la dosis en los pacientes que recibieron níquel. Además se observó una relación con el intervalo de tiempo transcurrido entre las reacciones positivas de la prueba del parche previa y la exposición oral, lo que significa que cuanto más corto es el intervalo de tiempo es más probable que el resultado sea una reacción de hipersensibilidad inmediata.

Al analizar la intensidad de las reacciones de la prueba del parche previa, se encontraron resultados interesantes. Las reacciones positivas a la prueba del parche que fueron puntuadas con +++ dieron lugar a reacciones de hipersensibilidad inmediata con más probabilidad, mientras que la probabilidad fue menor cuando a las reacciones de la prueba del parche se les habían asignado las puntuaciones más bajas de la clasificación (++, +, ?), aunque un resultado interesante fue que el 10% de las reacciones negativas al níquel en la prueba del parche también se manifestaron como reacciones de alergia inmediata tras la exposición oral al níquel.

## BIBLIOGRAFÍA

- BURROWS T, ADAMS R M. Metals. En: R M Adams (ed). *Occupational Skin Disease*. Filadelfia: W B Saunders Co, 1990, 2.ª ed, 349-386.
- FISHER A A. Dermatitis and discolorations from metals. En: A Fisher (ed). *Contact Dermatitis*. Filadelfia: Lea & Febiger, 1986; 3.ª ed, 710-744.
- CHRISTENSEN O B. An exogenous variety of pseudoxanthoma elasticum in old farmers. *Acta Derm Venereol*. 1978; 58: 319-321.

## Níquel

Servicio de Dermatología  
Hospital Cínico

Romaguera Sagrera C.

### RESUMEN

El níquel en la tabla periódica de elementos tiene el número atómico de 28 y un peso molecular de 58,69. Sensibiliza como metal y en todos sus estados químicos: sulfatos, cloruros, óxidos e hidróxidos.

En todos los departamentos de alergia es el alérgeno más frecuente sensibilizando entre un 15 y un 20%. Las estadísticas del GEIDC lo hace de un 19 a un 20%, y en nuestro departamento de un 21 a un 22%.

La principal fuente de sensibilización es la bisutería y los complementos metálicos del vestido y del calzado. El acero inoxidable de los utensilios de cocina contiene de un 18 a un 37% de níquel, pudiendo causar o agravar cuadros de sensibilización al mismo. Los detergentes domésticos y los limpiavajillas contienen entre un 0,2 y un 0,7 mg por kg de níquel. Las monedas también son una importante fuente de sensibilización.

La profesión de peluquería tiene un alto índice de sensibilización, así como otras profesiones que lo manipulan directa o indirectamente.

Otras fuentes de sensibilización referidas son: prótesis dentales, prótesis quirúrgicas, dermojets, agujas de acupuntura y agujas de insulina.

El área más frecuente de sensibilización son los lóbulos de las orejas. La manifestación clínica más frecuente es la de un eczema en relación con el contacto del metal con determinada topografía, pudiendo observarse un cuadro generalizado denominado «sarna del níquel». Otros cuadros menos frecuentes son: urticaria, granulomas, eritema polimorfo, acné like, etc.

El *patch test* para demostrar sensibilización al níquel se efectúa con sulfato de níquel al 2,5% en vaselina, aunque hay autores que sostienen que la concentración idónea es la del 5%. En casos claros de intolerancia al níquel, con *patch test* negativo a las 96 horas, se puede efectuar intradermorreacción con sulfato de níquel al 0,0001% y lectura a las 48 horas.

La prevención se basa en la supresión del contacto con objetos portadores de níquel y en caso de desconocimiento practicar el test de la dimetilglioxima.

Palabras clave: Níquel, metales, sensibilidad.

### ABSTRACT

In the periodic table nickel has the atomic number of 28 and an atomic weight of 58.69. It sensitise in all its chemical states: sulphates, chlorides, oxides and hydroxides as well as in its metal state. It does not need to be in salt form to sensitise, as other metals.

In all allergy departments it is the allergen which sensitise with the greatest frequency, normally between 15% and 20%. GEIC statistics show a sensitisation of 19% and in our department of 21%.

The main sources of sensitisation are cosmetic jewellery (earring, brooches, necklaces, bracelets, chains, watches) and metal complements on clothes and shoes (zips, buttons, fasteners, buckles, etc.). Stainless steel kitchen pans and utensils contain quantities of nickel of between 18-37% and the majority of authors agree that these kitchen utensils, when boiled during a certain length of time, liberate enough nickel to cause sensitisation by ingestion. Domestic detergents for washing by hand or for use in dishwashers also contain between 0.2-0.7 mg per kg of nickel. Coins are another important source of sensitisation which provoke clinical pictures of contact in people who handle them from the professional point of view.

Among the hairdressing profession there is a high index of sensitisation to nickel through hairdressing and manicure materials which contain this metal.

Sensitisation have also been found in metallic dental prosthesis, surgical prosthesis, dermojets, acupuncture needles, and insulin needles.

The areas more frequently sensitised are, earlobes by: perforation (traumatise), humidity in the area, (sweat, and the retention of water, shampoos and other cosmetic substances). The clinical manifestations are contact dermatitis and, in extremely sensitive patients, where this eczema is normally produced, there is a frequent clinical picture of generalised eczema called «nickel scabies». Diagnosis is easy due to the simple topography of the lesions and other clinical forms (dishydrosis, eczema numular etc.) are more difficult to diagnose.

The patch test to detect nickel sensitisation is found in all standard patch test series: Nickel sulphate 2.5% in petrol. Some authors question this concentration and use 5% of the same. Intradermal reactions with nickel sulphate at 0.0001% provoke a delayed reaction at 48 hours in sensitised nickel people and are useful in cases with a history of nickel intolerance and a negative patch test result at 96 hours.

Prevention, as in any type of contact dermatitis, is suppression of the allergen. This metal must be avoided in jewellery and costume jewellery, metallic ornamentations on clothes and footwear, change the stainless steel pans and kitchen utensils, use dimethylglyoxime test, and in professional people refrain from contact with metallic objects.

Key words: Nickel, metals, sensitization.

Dentro de la tabla periódica el níquel tiene el número atómico 28 y un peso atómico de 58,69. Sensibiliza en todos los estados químicos, tanto en forma metálica como a través de sus sales (sulfatos, cloruros, óxidos e hidróxidos).

La frecuencia de sensibilización de este alérgeno es la más alta respecto a los demás en cualquier departamento de alergia, normalmente sensibiliza entre un 15 y un 20%. Actualmente los porcentajes de sensibilización del GEIDC son de un 20% y los de la Unidad de Alergia de nuestro Servicio del 22%.

Se ha dicho que la sensibilidad al níquel puede diagnosticarse por teléfono, ya que la principal fuente de sensibilización es la bisutería y los pendientes son una de las primeras causas de provocar la sensibilidad, ya que, por lo general, el primer día del nacimiento, al ser agujereados los lóbulos de las orejas, el níquel ya entra en contacto con la piel. Casi toda la bisutería contiene níquel: pendientes, broches, clips, collares, cadenas, brazaletes, pulseras, cadenas, relojes (cajas, correas y hebillas). De la misma forma, los adornos metálicos de las prendas de vestir y del calzado también son una importante fuente de sensibilización a este alérgeno. La llamada «alta bisutería» utiliza con frecuencia «chapados de oro» que fácilmente dejan pasar iones de níquel subyacente, lo que sucede con mayor frecuencia en épocas de calor, ayudado por el sudor. Los vestidos que contienen embellecedores o cierres metálicos pueden provocar sensibilizaciones a este metal, y actualmente el eczema de contacto periumbilical producido por el botón de la cintura del pantalón tejano femenino ha desplazado al que provocaban los cierres cromados y niquelados de los sujetadores. Por otra parte, la industria de la lencería utiliza broches de plástico o de hierro pintado cada vez con mayor frecuencia.

Las baterías de cocina de acero inoxidable contienen cantidades de níquel que oscilan entre un 18 y un 37% de este metal, estando la mayoría de autores de acuerdo en que estos utensilios cuando están sometidos a ebullición con alimentos ácidos durante cierto tiempo, liberan níquel en cantidad suficiente para sensibilizar o para producir eczema por ingestión en pacientes previamente sensibilizados. En estos casos debería recomendarse el uso de utensilios de cocina fabricados a base de aluminio, teflón o esmaltaados.

Los detergentes domésticos utilizados a mano, en lavavajillas y lavadoras contienen de un 0,2 a 1,7 mg/kg, y en caso de aclarados incompletos, los restos de detergentes pueden quedarse adheridos a las paredes de los recipientes (cacerolas,

ollas, etc.) pudiendo posteriormente ingerirse junto a los alimentos cocinados en ellos.

Las monedas son otra importante fuente de sensibilización, observándose ocasionalmente «pulpitis fisuradas» en cobradores de transportes públicos y de supermercados. También pueden verse, sobre todo en verano, placas de eczema en los muslos donde las monedas contactan a través del bolsillo del pantalón.

Entre las profesionales de peluquería hay un alto índice de sensibilización al níquel, ya que la mayoría son mujeres que contactan con este metal a través de los utensilios de peluquería y de manicura niquelados.

Otros casos de posible sensibilización al níquel y que han sido descritos en la literatura se encuentran los producidos por *dermojets*, agujas fijas o no de acupuntura y agujas de infusión.

En relación a las prótesis quirúrgicas, en situaciones concretas, si se pierde la capa de pasivación del acero inoxidable, puede liberarse níquel, que puede sensibilizar. La pasivación se efectúa con óxido de cromo.

Por último, las prótesis dentales fijas o removibles de metal o metal-resina, también pueden sensibilizar la mucosa oral y la semimucosa labial, por liberación de este metal.

Además de sensibilizar la piel por contacto, el níquel puede ocasionar sensibilizaciones por vía respiratoria (asma o rinitis por níquel) y por vía digestiva a través de la ingestión de níquel que contienen ciertos alimentos (espárragos, judías, ostras, etc.), que además pueden agravar eczemas preexistentes.

Profesionalmente, afecta a través de su contenido en diversos trabajos.

La clínica habitual es la de cualquier eczema, en donde casi siempre existe correlación entre el objeto que contiene níquel y la zona de contacto. La intensidad del eczema depende de la persona y el tiempo de exposición. En personas muy sensibles y que llevan largo tiempo sufriendo eczemas por este alérgeno, se produce con frecuencia un cuadro de generalización del eczema de contacto denominado «sarna del níquel», por su semejanza con esta enfermedad.

En el curso de una alergia al níquel pueden darse diversas formas de urticaria: dishidrosis, eczemas numulares, formas de transición entre dishidrosis y eczema numular, prurigo, eritema polimorfo, granulomas, *acne-like* y prurito genital.

Para detectar la sensibilidad al níquel, se utiliza la prueba epicutánea, que se efectúa con sulfato de níquel al 2,5% en vaselina. Algunos autores utilizan la concentración del 5%, para no perder ningún caso, aunque exista el riesgo de ocasionar

sensibilizaciones activas. La lectura se efectúa a las 96 horas de efectuada la prueba que se levanta, a las 48 horas.

Cuando se sospeche una urticaria provocada por níquel deben efectuarse *opentests* y efectuar la primera lectura a los 20 minutos.

En casos de franca intolerancia al níquel, con una prueba epicutánea negativa a las 96 horas, puede efectuarse intradermorreacción con sulfato de níquel al 0,0001% con lectura a las 48 horas.

En cuanto a los mecanismos de prevención, una vez se ha manifestado la alergia al níquel, en pacientes sensibilizados al mismo, lo más probable es que persista en el paciente el resto de su vida. Por ello debe de cuidarse de evitar el contacto con dicho metal. Debido al elevado índice de personas alérgicas al níquel, se debería concienciar más a las industrias de joyería y bisutería para que fabriquen artículos sin níquel. Es preciso aconsejar cambiar los utensilios niquelados de peluquería por objetos de material plástico o acero inoxidable, o por lo menos que dispongan de mangos forrados de plástico. Debe informarse a las madres que quieran perforar los lóbulos de las orejas de sus hijas, que en el transcurso de las primeras semanas, hasta que el agujero haya epitelizado completamente, deben utilizarse pendientes con metales exentos de níquel. Hay que enseñar a pacientes muy sensibles al níquel a realizar la prueba de la dimetilglioxima, para que así puedan detectar níquel en objetos de uso común, en los que nunca hubieran sospechado de su existencia.

En definitiva, como en cualquier dermatitis de contacto, la supresión del alérgeno es la primera medida y fundamental.

Hay que abstenerse de ingerir alimentos con altos contenidos de níquel (en pacientes muy sensibles entregar impreso con dietas libres de níquel) y hay que cambiar las baterías de cocina de acero inoxidable por otras de aluminio o esmaltadas. Asimismo deben efectuarse aclarados muy completos con agua de los utensilios lavados con detergentes o limpiavajillas y protegerse con guan-

tes de goma forrados de hilo o algodón. En pacientes muy sensibles, sobre todo desde el punto de vista profesional, pueden utilizarse quelantes como ditiocarbamato (1 g/día) o antabus también conocido con el nombre de tetraetiltiuramdisulfuro (100 a 200 mg/día).

#### BIBLIOGRAFÍA

- ADAMS R M. Occupational skin disease. En: F Grune Statton. *A subsidiary of Harcourt Brave Jovanovich*. Nueva York: Publishers, 1983.
- CARLSSON A S, MAGNUSSON B, MOLLER H. Metal sensitivity in patients with metal to-plastic total hip. *Acta Orthopédica Scandinava*, 1980, 51: 57-58.
- CONDE SALAZAR L, ARCHER A, HARTO A, GUI-MARAENS D, ROMERO L V. Tratamiento con Antabus en eczema dishidróico de manos con sensibilidad al níquel. *Actas demofiliográficas*, 1985, 76: 283-288.
- CRONIN E. *Contact Dermatitis*. Edimburgo-Londres-Nueva York: Churchill Livingstone., 1980; 333-336.
- CHRISTENSEN O B, MOLLER H. Nickel allergy and hand eczema. *Contact Dermatitis*, 1975, 1: 29.
- FISHER A A. *Contact Dermatitis*. Filadelfia: Lea & Febiger, 1986; 3.<sup>a</sup> ed, 745-760.
- FOSSEREAU J, BENEZRA C L, MAIBACH A. *Occupational Contact Dermatitis*. Copenague: Munksgaard, 1982.
- GARCÍA PÉREZ A, CONDE SALAZAR L, GIMÉNEZ CAMARASA J M. *Tratado de Dermatitis Profesionales*. Madrid: Eudema, SA, 1987; 143-145.
- GRIMALT F, ROMAGUERA C. *Dermatitis de Contacto*. Barcelona: Fontalba, 1980; 135-140.
- GRIMALT F, ROMAGUERA C. *Dermatitis de Contacto*. Syntex Latino. Barcelona 1987. 143-150
- JORDAN W P, KING S E. Nickel feeding in nickel sensitive patients with hand eczema. *Journal of American Academy of Dermatology*, 1979, 1: 506-507.
- KAABER K, MENNE T, VEIEN N K, HOUGAARD P. Treatment of nickel dermatitis with Antabuse.; a double blind study. *Contact Dermatitis*, 1983, 4: 297-298.
- ROMAGUERA C, GRIMALT F, VILAPLANA J. Profilaxis de los pacientes con sensibilización al cromo y al níquel con un preparado cosmético de utilización tópica. *Medicina Cutánea*, 1983, 2: 139-146.
- ROMAGUERA C, GRIMALT F. *Dermatitis de Contacto Profesionales*. Syntex Ibérica, 1981; 23-26.

## Cromo

Unidad de Dermatitis por Contacto y Profesionales  
Servicio de Dermatología  
Universidad de México  
Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional  
Instituto Mexicano del Seguro Social

Ancona Alayón A.

Blancas Espinosa R.

#### RESUMEN

El efecto nocivo principal del cromo es la dermatitis por contacto alérgica. Su forma hexavalente, soluble, constituye la principal fuente de exposición, aunque la forma trivalente tiene menor absorción percutánea, también es sensibilizante y constituye el hapteno que se une a proteínas tisulares.

Las fuentes de exposición profesionales y no profesionales son muy variadas e incluyen un gran número de procesos industriales y artículos de consumo. Las pruebas del parche son indispensables para el diagnóstico de alergia a este metal, el bicromato de potasio a una concentración de 0,5%, es efectiva para detectar alergia a este metal, requiriendo una interpretación adecuada. La sensibilización a cobalto se asocia a alergia a cromo, este es el caso de individuos con eczema por cemento.

Las reacciones sistémicas por ingestión de este metal no se presentan en todos los individuos sensibilizados y se caracterizan por erupciones dishidrosiformes y reactivación del eczema. El pronóstico de la dermatitis por contacto alérgica a cromato es desfavorable. El diagnóstico oportuno, el conocimiento de otras fuentes de exposición y el establecimiento de medidas preventivas pueden influir en el pronóstico médico y social de estos pacientes.

**Palabras clave:** *Cromo trivalente, cromo hexavalente, cromato, pruebas del parche, profesionales, no profesionales, reacciones sistémicas, prevención.*

El cromo fue descubierto, en 1797, por Vauquelin, a partir de entonces sus aplicaciones industriales numerosas lo llevaron a ser considerado como un elemento importante desde el punto de vista económico. Como consecuencia de su empleo, los efectos adversos de los compuestos con cromo sobre la salud se definieron claramente.

El cromo en su forma metálica no posee propiedades sensibilizantes, las sales divalentes son

#### ABSTRACT

The principal deleterious effect of chromium is allergic contact dermatitis. Both trivalent and hexavalent salts are allergenic, however hexavalent chromium, chromate, is more soluble and represents more risk. Hexavalent chromium is reduced to trivalent form, which constitutes the hapten that binds to tissue proteins.

Occupational and non occupational sources of exposure are numerous. Patch testing is indispensable for diagnosis. Potassium dichromate 0.5% remains the choice concentration, requiring expertise to interpret its relevance. Cobalt sensitization occurs together with chromate sensitivity, mainly in individuals with cement eczema.

Systemic reactions produced by ingestion of traces of chromium may present in certain sensitized individuals, vesicular eruption of the hands and flare-up of previous affected skin have been described.

Chromate allergic dermatitis presents a bad prognosis. Tracing sources of exposure in the environment, as well as an early diagnosis, may help in establishing preventive measures which may influence medical and social prognosis.

**Key words:** *Trivalent chromium, hexavalent chromium, chromate, patch testing, occupational, non occupational, systemic reactions, prevention.*

inestables y no tienen aplicación en la industria. El cromo trivalente (Cr III) tiene baja solubilidad por lo cual atraviesa difícilmente la barrera cutánea. Una vez que lo logra, se liga a proteínas tisulares, principalmente transferrina, por la cual tiene una gran afinidad.

El cromo hexavalente (Cr VI) o cromato tiene mayor solubilidad, lo cual favorece su absorción percutánea. Éste, a su vez, es reducido a cromo

trivalente a través de varias vías metabólicas, el cual constituye la forma antigénica, al combinarse con las proteínas tisulares.

Tanto el cromo hexavalente como el cromo trivalente poseen propiedades antigénicas. Este hecho ha sido demostrado por Fregert (1), al aplicar pruebas del parche con sales trivalentes de cromo a concentraciones elevadas (0,1 M) obteniendo respuestas positivas en individuos sensibilizados.

Los efectos adversos atribuidos a sales hexavalentes de este metal a través del contacto, inhalación o ingestión se puede resumir de la siguiente manera: dermatitis por contacto irritativa y alérgica, úlceras en piel y mucosas, perforación de la porción membranosa del tabique nasal, asma alérgica, carcinoma bronquial, gastroenteritis, insuficiencia hepática y renal.

El cromo tiene implicaciones tanto en la patología como en la fisiología humana. Los valores normales de las reservas de cromo en el organismo varían entre 0,4 y 6 mg, siendo más elevado en el neonato, tendiendo a la depleción en el anciano.

La absorción a través del tubo digestivo es mayor para el cromo orgánico, el cual es parte del factor de tolerancia a la glucosa (FTG), que para el cromo inorgánico. El cromo constituye parte de la molécula de FTG y actúa facilitando la unión de la insulina a sus receptores y amplificando el efecto de la misma sobre el metabolismo de carbohidratos y lípidos (2).

## PRUEBAS DEL PARCHÉ

La concentración estándar para efectuar pruebas del parche con bicromato de potasio es de 0,5% en petrolato. Esta concentración puede producir reacciones falsas positivas, irritativas en algunos sujetos, principalmente atópicos o individuos con síndrome de la piel excitada. Esta situación podría explicar las variaciones en la frecuencia de alergia a bicromato de potasio, observada en diferentes publicaciones.

En un estudio efectuado en 1988 por Andersen *et al.* (3), en el que se comparó la concentración estándar contra una concentración del 0,25%, se observó que se produjeron menos reacciones irritativas; sin embargo, también ocurrieron más reacciones falsas negativas. En un estudio posterior efectuado por el mismo grupo, Burrows *et al.* (1989) (4), se efectuaron pruebas con una concentración de bicromato de potasio al 0,375% contra la concentración habitual de 0,5%. De un total de 134 pruebas positivas con la concentración de 0,5%, 33 se consideraron como irritativas, falsas

positivas. Con la concentración de 0,375%, las reacciones positivas disminuyeron a 83 y el número de reacciones falsas negativas fue de 18. Este estudio concluyó que la disminución en la concentración no resuelve el problema, debiendo permanecer la concentración de 0,5%. La misma situación ha sido observada en Norteamérica (Storrs *et al.*, 1989) (5).

¿Cuál es la solución adecuada del problema? Una historia clínica y el estudio del medio ambiente de trabajo exhaustivos que nos permitan tener un apoyo para la interpretación adecuada de las reacciones a pruebas del parche. La inclusión del bicromato de potasio en la serie estándar nos permiten no sólo corroborar el diagnóstico en casos con fuentes de exposición evidentes, por ejemplo eczema de las manos en un trabajador expuesto a cemento, sino también descubrir fuentes menos evidentes de exposición.

Las pruebas del parche efectuadas con compuestos trivalentes de cromo, tales como el sulfato y tricloruro de cromo, producen un porcentaje elevado de reacciones falsas negativas (Frosch y Aberer, 1988) (6).

Desde el punto de vista experimental, Rasanen *et al.* (1991) (7), en Finlandia, han demostrado la utilidad, como un método diagnóstico adicional, de la prueba *in vitro* de proliferación de linfocitos en pacientes con sensibilidad por contacto a este metal, encontrándola positiva en 6/8 individuos y negativa en ocho controles.

## FUENTES DE EXPOSICIÓN

### Profesionales

El cromato es el alérgeno profesional más frecuente en el sexo masculino; esto se debe a las oportunidades de exposición en diferentes ocupaciones.

La causa más común de alergia a cromato continúa siendo el cemento. Su contenido varía ampliamente: 0,1-5,4 ppm en Estados Unidos de América, en Europa 1-40 microgramos/g, de 1 a 13 ppm en México (8). Su concentración puede variar de acuerdo al contenido de sulfato alcalino presente en el cemento, así como por la adición de compuestos para acelerar o retardar el fraguado. Según su estado físico, ya sea en polvo, concreto fresco o seco y por la adición de compuestos químicos, como sucede con el sulfato ferroso, tal como ha sido demostrado en un estudio sobre el efecto del procesamiento de cemento a concreto (Turk y Rietschel, 1993) (9).

En un estudio experimental *in vitro*, Fullerton *et al.* (10), en Dinamarca, aplicaron suspensiones de cemento Portland común y de aquel al cual se había añadido sulfato ferroso, midiendo el contenido de cromo en las capas de la piel. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el contenido cutáneo de cromo entre la piel expuesta a cemento Portland con y sin sulfato ferroso y la piel no expuesta; sin embargo, la permeabilidad cutánea fue mayor con soluciones con pH de 12,5.

Se observaron niveles elevados de cromo en epidermis y dermis al aplicar cemento Portland al cual se había añadido sulfato de sodio al 20%, lo cual reafirma el concepto de mayor solubilidad de cromato en medio más alcalino.

Tanto trabajadores de la construcción como los de la fabricación de objetos de asbesto-cemento están expuestos al contacto con cemento y, por lo tanto, a sensibilización con cromato. En su conocida tesis doctoral sobre dermatitis por cemento en trabajadores de la construcción (11), Hovding establece que aproximadamente 80% de individuos con dermatitis por cemento son alérgicos a cromato. Clínicamente podemos observar que la dermatitis por contacto alérgica a cromatos se localiza inicialmente a las manos, pudiendo afectar también antebrazos y otros sitios distantes.

La localización en zonas expuestas sugiere la posibilidad de dermatitis por contacto aerotransportada, principalmente a través de polvo de cemento.

Tenería y curtido de pieles se lleva a cabo en la mayor parte de los casos con sulfato de cromo básico, una sal trivalente del metal que en condiciones particulares de exposición tiene propiedades sensibilizantes.

Artículos de cuero, por lo general, no son suficientes para inducir sensibilización pero sí para desencadenar dermatitis en individuos sensibilizados, una excepción podría ser la dermatitis por calzado.

Galvanizado o recubrimiento electrolítico con sales hexavalentes de cromo, las cuales tienen tanto potencial irritante como sensibilizante. Este problema se presenta todavía, principalmente en industrias pequeñas que llevan a cabo este procedimiento en operaciones abiertas sin medidas preventivas adecuadas.

La industria metal-mecánica constituye también una fuente de exposición a cromatos, empleados como antioxidantes en sistemas de enfriamiento por su efectividad para evitar la formación de depósitos insolubles. Aunque en muchos casos han sido sustituidos por otros antioxidantes,

aún constituye un riesgo potencial. En aceites que no contienen cromo como parte de su formulación puede encontrarse cantidades variables de cromo después de cierto tiempo de uso y, que generalmente, proceden del acero de las máquinas o de los metales trabajados.

En las artes gráficas constituye uno de los alérgenos principales, presente en las placas para impresión y en la llamada «solución para la fuente». La dermatitis afecta el dorso de las manos, principalmente los dedos y región periungueal. Existe un gran número de operaciones que se llevan a cabo en forma manual, afectando principalmente a trabajadores menos calificados que llevan a cabo estos procedimientos sin entrenamiento y métodos de protección adecuados.

La aplicación de recubrimientos anticorrosivos o *primers*, formulados a base de cromato de zinc principalmente, constituye también un riesgo importante.

Los vapores de soldadura contienen cromato procedente de los electrodos empleados así como de aleaciones de metales, como el acero inoxidable que puede contener hasta 18% de cromo. Aunque se encuentra en forma trivalente, la temperatura elevada en el proceso de soldadura produce la oxidación de cromo trivalente a hexavalente, pudiendo dar lugar a través de humos a dermatitis por contacto aerotransportada (Fregert y Ovrum, 1963) (12).

En ocasiones, la fuente de exposición a cromato es prácticamente imposible de sospechar, tal y como se ilustra en el estudio de Conde-Salazar (13), en trabajadores que presentaban dermatitis de las manos, usaban guantes de hule, presentaban pruebas negativas a compuestos de hule pero positivas a bicromato de potasio. El análisis de guantes de hule nuevos demostró la presencia de cromo en cantidades variables de 9,6-12,6 ppm, concluyendo que la presencia de cromo no se debía a contaminación accidental.

Existe un número muy grande de posibilidades de exposición laboral a cromato y su pronóstico es desfavorable. Fregert, en su estudio de diez años de dermatitis ocupacional en 1.152 pacientes, muestra que la alergia a cromato se presentó en el 80% de pacientes en las industrias de la construcción, metal-mecánica y curtido, concluyendo que dos a tres años después del diagnóstico y tratamiento solamente el 10% había curado (14).

### No profesionales

El cromato es menos frecuente como alérgeno no profesional y su papel es más importante

como causante de recaídas en pacientes previamente sensibilizados en el trabajo.

En la dermatitis por calzado, elaborado de cuero curtido con sulfato de cromo básico Cr III, se observa especialmente en climas cálidos donde la sudoración juega un papel importante. Actualmente constituye una causa menos frecuente de dermatitis por contacto alérgica por calzado. Por otra parte, se ha observado que individuos alérgicos a cromo a partir de un contacto profesional pueden usar calzado de cuero sin problema (Cronin, 1980) (15).

La sensibilización a cromatos empleados como mordente en ciertos textiles fue reportado por Fregert en 1978, (16) en tres pacientes previamente sensibilizados a cromo a través del cemento. Estos individuos usaban un uniforme militar que contenía un colorante a base de cromo, el cual fue demostrado por métodos analíticos.

Las cabezas de cerillas comunes contienen hasta 20-30% de bicromato de potasio. Clínicamente se han descrito dos manifestaciones principales: otitis externa en individuos que emplean la cabeza de la cerilla para limpiar el conducto auditivo externo y dermatitis de las manos y del muslo, en pacientes previamente sensibilizados a cromatos, quienes guardaban cabezas de cerilla quemadas en los bolsillos.

Las sales de cromo se emplean también para el teñido del fieltro verde con el cual se cubren las mesas de juego y de billar. Fregert *et al.* (1970) (17) demostraron la presencia de cantidades apreciables de cromo en telas verdes de mesas de Bridge y en menor cantidad en fieltro de mesas de billar, estableciendo que esta fuente oculta de exposición constituía la causa de dermatitis crónica de las manos en individuos previamente sensibilizados a las sales de este metal. En 1976, Fisher (18) describió un paciente asiduo a un casino de Las Vegas con el mismo problema, llamándole «enfermedad del Black Jack».

La sensibilización a cromatos a partir de productos para limpieza es rara. En diversos estudios el contenido de sales solubles de este metal es muy bajo y considerado insuficiente para inducir alergia por contacto. Este no es el caso de productos líquidos para blanquear ropa, a los cuales se añadía bicromato de potasio como colorante y estabilizador. Nater (1963) (19) encontró cantidades de cromo que oscilaban entre 9,8 y 31 microgramos/g, en este tipo de productos. En 1980, en un estudio de seguimiento de pacientes alérgicos a diferentes metales, Goossens atribuyó la sensibilización a cromo en amas de casa, al uso de blanqueadores (20).

En una revisión de la literatura sobre la presen-

cia de metales como contaminantes de productos para el consumo, entendiéndose por esto productos para el cuidado personal, agentes de limpieza y aquellos empleados en general en el trabajo doméstico, Basketter *et al.* (1993) demostraron, por métodos analíticos, que los indicios de cromo, cobalto y níquel en estos productos son tan bajos y el tiempo de exposición tan breve que no representan ningún riesgo para inducir sensibilización en individuos expuestos. La concentración máxima aceptada es de 5 ppm y el objetivo sería alcanzar la concentración de 1 ppm (21).

Teniendo en cuenta la posibilidad de que el acero inoxidable pueda ser atacado por ácidos orgánicos, especialmente a la temperatura de cocción, trayendo como consecuencia la liberación de cromo y níquel. Kuligowski y Halperin (22) evaluaron la liberación de estos metales a partir de utensilios de cocina, encontrando que el níquel constituía el mayor producto de la corrosión de acero inoxidable en condiciones ácidas y a temperatura elevada. El cromo también se encontró presente, aunque en mucho menor concentración.

En otro estudio, Wass y Wahlberg (23), en relación al acero cromado y alergia por contacto, desarrollaron un método que permitiera la determinación de cromo liberado a partir de esta fuente de exposición y que permitiera establecer valores umbral límite (TLV). Se aplicaron pruebas oclusivas en pacientes sensibles a cromo, empleando discos cromados, liberando 0,6 microgramos/cm<sup>2</sup>, obteniéndose pruebas positivas en todos los pacientes probados, proponiéndose que la liberación de cromatos a partir de recubrimientos con sales de este metal no debe exceder 0,3 microgramos/cm<sup>2</sup>.

#### REACCIONES DE GRUPO CON OTROS METALES

La sensibilización a cromatos puede asociarse en algunos casos a sensibilidad a cobalto. La fuente principal de esta sensibilización concomitante es el cemento. El óxido de cobalto, en su forma insoluble, se encontró en varias muestras de cemento Portland europeo, oscilando entre 17 y 63 microgramos/g (Fregert y Gruvberger, 1972) (24).

Podría pensarse que dada la poca solubilidad del cobalto éste estuviera desprovisto de potencial sensibilizante, sin embargo la evidencia clínica muestra que el cobalto en el cemento sí se comporta como alérgico, sugiriendo que la piel puede convertir el óxido de cobalto a una forma soluble. Aunque los óxidos de cobalto son prácticamente

insolubles, Fregert y Gruvberger (1972) (25) sugieren que el cobalto forma complejos solubles, principalmente con la cisteína, demostrando que este complejo cobalto-cisteína reproduce pruebas del parche positivas en individuos alérgicos a este metal. Estos mismos autores sugieren que la formación de estos complejos inmunogénicos en piel eczematosa de individuos con dermatitis por cemento pueden explicar la sensibilidad a cobalto. En España, Giménez-Camarasa (1967) (26), en su tesis doctoral, mostró que de 126 pacientes con dermatitis por cemento 86 presentaban sensibilidad a cromo y 76 a cobalto, en tanto que un grupo de 56 pacientes alérgicos a cromo a través de otras fuentes de exposición, ninguno era alérgico a cobalto, lo cual refuerza este concepto.

#### REACCIONES SISTÉMICAS

Igualmente que con el níquel y otros metales, existe una discrepancia en la literatura en relación a la importancia de la ingestión de cromo como un factor importante en la génesis de reacciones sistémicas, incluyendo el agravamiento de dermatitis en aquellos individuos alérgicos a cromatos.

El cromo hexavalente y no el trivalente se absorbe adecuadamente en el intestino. Sin embargo, ya que la acidez del jugo gástrico mantiene la forma trivalente, es poco probable que exista absorción importante en individuos normales. Sin embargo, existen estudios bien documentados en los cuales se demuestra el papel que juega la ingestión de este metal en el origen de reacciones sistémicas. En un estudio experimental, Fregert (1965) (27) administró 50 microgramos de bicromato de potasio a cinco pacientes alérgicos a cromo, dando lugar dentro de las dos horas siguientes a la ingestión, a erupción vesiculosa en las manos y a erupción generalizada en un paciente. En otro estudio, Schleiff (1968) (28) administró, por vía oral, 1-10 mg de bicromato de potasio a 20 pacientes alérgicos a cromo obteniendo reactivación del eczema y de las pruebas del parche positivas en algunos de los pacientes. En otro estudio doble ciego se administró 7,1 mg de bicromato de potasio o placebo a 31 individuos sensibles a cromo. Este experimento produjo reactivación del eczema, entre las 5-24 horas siguientes, en 11 de los 31 pacientes (Kaaber y Veien, 1977) (29).

La presencia de lesiones eczematosas secundarias, con un claro patrón simétrico en los codos con una evolución paralela a la erupción vesiculosa de las manos, se observó en siete pacientes alérgicos a níquel o cromo, después de la admi-

nistración oral de 2,5 mg de bicromato de potasio. Las características clínicas de estas lesiones, así como de lesiones similares pero en pliegues de codos, reportadas anteriormente por Burrows y Calnan (1956) (30), ilustran la dificultad diagnóstica diferencial con otras dermatosis como la psoriasis y la dermatitis atópica respectivamente (Kaaber *et al.*, 1983) (31).

En estudios experimentales en el cobayo, Christensen *et al.* (32) reprodujeron reactivación en los sitios de prueba después de la administración de una dosis única de 55 mg/kg de bicromato de potasio, induciendo por otra parte, falta de respuesta y tolerancia inmunológica con una dosis oral total de 90-115 mg/kg. Aunque con limitaciones, este estudio nos muestra la utilidad de este modelo animal en la creación de tolerancia inmunológica a ciertos alérgenos cuando se administran por vía oral en el hombre.

En conclusión, se puede decir que la ingestión desapercibida de cromo puede ocasionar reacciones sistémicas en algunos individuos sin poder precisar las condiciones que favorecen este tipo de reacciones.

#### PREVENCIÓN

El problema principal en la exposición a cromo es el control de las principales fuentes de sensibilización. La limitación de su uso y la sustitución por otros agentes ha sido posible en algunos procesos industriales, en otros, sus propiedades como anticorrosivo en recubrimientos y en sistemas de enfriamiento que emplean líquidos, ha perpetuado su utilización.

Un ejemplo exitoso en la prevención de sensibilidad a cromatos se muestra en el caso de dermatitis por cemento.

En 1979, Fregert *et al.* (33) diseñaron un método por medio del cual el cromo soluble del cemento podría ser reducido a cromo trivalente, insoluble, por medio de la adición de sulfato ferroso, lo cual reducía la cantidad de cromo a menos de 2 ppm. La adición de este agente reductor no altera las cualidades técnicas del cemento y el incremento de su costo es probablemente inferior a los costos directos e indirectos derivados de la atención de trabajadores con dermatitis por cemento y sensibilización a cromo. A partir de estos estudios, algunos países europeos han adoptado esta estrategia preventiva, su utilidad se muestra en algunos estudios publicados.

Avnstorp (1989) (34), en Dinamarca, llevó a cabo un estudio sobre la prevalencia del eczema por

cemento antes y después de la adición de sulfato ferroso, observando que la prevalencia disminuyó en forma significativa seis años después de reducir el contenido de cromato en cementos daneses.

En un estudio posterior (Avnstorp, 1989) (34) de seguimiento en trabajadores de la industria de artículos prefabricados de concreto, la adición de sulfato ferroso al cemento no tuvo ninguna influencia significativa en la evolución de la dermatitis en individuos sensibilizados previamente a cromato, proponiendo que en estos casos la exposición a cromo pudo continuar bien a través de otras fuentes de exposición diferentes, por ejemplo guantes de cuero.

En conclusión, se puede decir que la dermatitis por contacto alérgica constituye el efecto dañino sobre la salud de mayor importancia. El conocimiento de las propiedades físico-químicas del cromo ha sido determinante para la comprensión de su mecanismo etiopatogénico, así como para el establecimiento de medidas de prevención. La prevalencia de sensibilidad a este metal parece declinar, en contraste con lo que sucede con el níquel.

Un mejor conocimiento de las fuentes de exposición, la reducción de sales hexavalentes en el cemento y algunos otros factores no bien definidos han contribuido a ello. El pronóstico de pacientes con sensibilidad a cromato continúa siendo desfavorable, por lo cual es de suma importancia establecer un diagnóstico y medidas preventivas oportunas.

## BIBLIOGRAFÍA

- FREGERT S, RORSMAN H. Patch test reactions to basic chromium III sulphate. *Arch Dermatol*, 1965; 91: 233.
- DUBOIS F, BELLEVILLE F. Chrome: role physiologique et interet en pathologie humaine. *Pathol Biol*, 1991; 39: 801-808.
- ANDERSEN K E, BURROWS D, CAMARASA J G, et al. Recommended changes to standard series. *Contact Dermatitis*, 1988; 19: 389.
- BURROWS D, ANDERSEN K E, CAMARASA J G, et al. Trial of 0.5% versus 0.375% potassium dichromate. *Contact Dermatitis*, 1989; 21: 351.
- STORRS F J, ROSENTHAL L E, ADAMS R M, et al. Prevalence and relevance of allergic reactions in patients patch-tested in North America - 1984 to 1985. *J Am Acad Dermatol*, 1989; 20: 1038.
- FROSCH P, ABERER W. Chrom-Allergie. *Dermatosen*, 1988; 36: 168.
- RASANEN L, SAINIO H, LEHTO M, et al. Lymphocyte proliferation test as a diagnostic aid in chromium contact sensitivity. *Contact Dermatitis*, 1991; 25: 25.
- ANCONA-ALAYÓN, A. Dermatitis por Cemento. *Rev Mex Derm*, 1975; 45: 125.
- TURK K, RIETSCHER R L. Effect on processing cement to concrete on hexavalent chromium levels. *Contact Dermatitis*, 1993; 28: 209.
- FULLERTON A, GAMMELGAARD B, AVNSTORP C, et al. Chromium content in human skin after in vitro application of ordinary cement and ferrous sulphate-reduced cement. *Contact Dermatitis*, 1993; 29: 133.
- HOVDING G. Cement Eczema and chromium allergy. An epidemiological investigation. Noruega: University of Bergen, 1970 (tesis doctoral).
- FREGERT S, OVRUM P. Chromate in welding fumes with special reference to contact dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, 1963; 43: 119.
- CONDE-SALAZAR L, MARCO CASTANO A, ARROYO VICENTE M. Determination of chrome in rubber gloves. *Contact Dermatitis*, 1980; 6: 237.
- FREGERT S. Occupational Dermatitis in a 10-year material. *Contact Dermatitis*, 1975; 1: 96.
- CRONIN E. Contact Dermatitis. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1980.
- FREGERT S, GRUVBERGER B, GORANSSON K, et al. Allergic contact dermatitis from chromate in military textiles. *Contact Dermatitis*, 1978; 4: 223.
- FREGERT S, HJORTH N, GRUVBERGER B. Chromate in bridgetable felt. *Contact Dermatitis Newsletter*, 1970; 8: 173.
- FISHER A A. Black Jack Disease and other chromate puzzles. *Cutis*, 1976; 18: 21.
- NATER J P. Possible causes of chromate eczema. *Dermatologica*, 1963; 126: 160.
- DOOMS-GOOSSENS A, CEUTERICK A, VANMAELE N, et al. Follow-up study of patients with contact dermatitis caused by chromate, nickel and cobalt. *Dermatologica*, 1980; 160: 249.
- BASKETTER D A, BRIATICO-VANGOSA G, KAESTNER W, et al. Nickel, cobalt and chromium in consumer products: a role in allergic contact dermatitis? *Contact Dermatitis*, 1993; 28: 15.
- KULIGOWSKI J, HALPERIN K M. Stainless steel cookware as a significant source of nickel, chromium and iron. *Arch Environ Contam Toxicol*, 1992; 23: 211.
- WASS U, WAHLBERG J E. Chromated steel and contact allergy. Recommendation concerning a «threshold limit value» for the release of hexavalent chromium. *Contact Dermatitis*, 1991; 24: 114.
- FREGERT S, GRUVBERGER B. Chemical Properties of cement. *Berufsdermatosen*, 1972; 20: 278.
- FREGERT S, GRUVBERGER B. Solubility of cobalt in cement. *Contact Dermatitis*, 1978; 4: 14.
- GIMÉNEZ-CAMARASA J M. Cobalt contact dermatitis. *Acta Dermato Venereologica*, 1967; 47: 287.
- FREGERT S. Sensitization to hexavalent and trivalent chromium. Proceedings of the Congress of the Hungarian Dermatological Society, 1965.
- SCHLEIFF P. Provokation Chromatekzems zu Teszthecken durch in terne Chrom Zufuhr. *Hautarzt*, 1968; 19: 209-210.
- KAABER K, VEIEN N. The significance of chromate in gestion in patients allergic to chromate. *Acta Derm Venereologica*, 1977; 57: 321.
- BURROWS D, CALNAN C D. Cement Dermatitis. Clinical Aspects Trans. *St John's Hosp Derm Soc*, 1965; 51: 27.
- KAABER N, SJOLIN K E, MENNÉ T. Elbow eruptions in nickel and chromate dermatitis. *Contact Dermatitis*, 1983; 9: 213-216.
- CHRISTENSEN O B, CHRISTENSEN M B, MAIBACH H I. Flare-up reactions and desensitization from oral dosing in chromate sensitive guinea pigs. *Contact Dermatitis*, 1984; 10: 277-279.
- FREGERT S, GRUVBERGER B, SANDAHL E. Reduction of chromate in cement by iron sulphate. *Contact Dermatitis*, 1979; 5: 39.
- AVNSTORP C. Prevalence of cement eczema in Denmark, before and since addition of ferrous sulphate to Danish cement. *Acta Dermato Venereologica*, 1989; 69: 151.

## Dermatitis por cobalto

Servicio de Dermatología  
Hospital Universitario de Valladolid  
Servicio de Dermatología  
Hospital Clínico. Valladolid

Miranda-Romero A.

De la Cuadra J.

### RESUMEN

El cobalto es un metal ampliamente distribuido en la naturaleza que posee un gran poder sensibilizante. Es uno de los alérgenos de mayor prevalencia entre los que producen dermatitis de contacto por lo que forma parte de la serie estándar española y europea. En este trabajo realizamos una revisión sobre aspectos epidemiológicos, clínicos, fuentes de exposición profesionales y no profesionales así como otras cuestiones relacionadas con la frecuente asociación de sensibilización con otros metales, la especificidad y relevancia de las reacciones positivas, finalizando con un breve comentario sobre el pronóstico y prevención.

**Palabras clave:** Cobalto, epidemiología, dermatosis profesionales y no profesionales.

### ABSTRACT

Cobalt is a metal widely distributed in nature, which is a strong allergic sensitizer. Cobalt chloride is included in Spanish and European standard series of patch tests because it has a very important prevalence. The aim of the present work was to make a review about epidemiology and clinical aspects as well as the occupational and nonoccupational sources. Also, we discuss the sensitization associated with other metals and the specificity-relevancy of positive patch test to cobalt chloride. Finally, we discuss the prevention and prognosis.

**Key words:** Cobalt, epidemiology, occupational and nonoccupational dermatosis.

### INTRODUCCIÓN

El cobalto es un metal de color gris-plata, sólido, maleable y ferromagnético a la temperatura ordinaria. Está situado entre el hierro y el níquel en la tabla periódica de los elementos y se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza constituyendo del 0,001 al 0,002% de la corteza terrestre.

Posee alta capacidad sensibilizante, ocupando los primeros lugares dentro de los alérgenos de mayor prevalencia. Wahlberg y Boman (1), utilizando el test de maximización de cobayas, encuentran que el cobalto tiene un grado 5 (de una escala de 1 a 5) de poder sensibilizante, produciendo sensibilización en todos los animales. En la serie estándar europea se utiliza el cloruro de cobalto al 1% en vaselina para explorar la sensibilización al cobalto.

### EPIDEMIOLOGÍA

En el primer estudio epidemiológico sobre dermatitis de contacto realizado en España en 1977 (2), era el tercer alérgeno con un 13,39% de reacciones positivas entre 2.806 pacientes estudiados. Serra et al. (3), en 1995, encuentran un 11,4% de pacientes sensibles al cobalto en 800 pacientes. En la Unidad de Alergia Cutánea y Dermatitis Profesionales del Hospital Universitario de Valladolid, el 9% de los últimos 669 pacientes estudiados presentan pruebas positivas al cobalto. Veien et al. (4), en Dinamarca, encuentran un 3% de pacientes sensibles al cobalto entre 6.759 pacientes. En el texto de Fisher, Rietschel y Fowler (5), comentan las diferencias existentes entre los índices de sensibilización en Estados Unidos y Europa respecto al cobalto, rechazando la creencia de una menor sensibilización al cobalto en Estados Uni-

dos, atribuyendo el menor número de reacciones positivas a este metal a la no utilización en la serie estándar del NACDG del cloruro de cobalto, como así lo demuestran los datos, de 1990, del NACDG en los que incluyendo este metal en el estudio de 1.355 pacientes encuentran un 5-2% de reacciones positivas.

### SENSIBILIZACION ASOCIADA CON OTROS METALES

La alergia aislada al cobalto es rara. Frecuentemente se encuentra una sensibilidad combinada del cobalto con el níquel y cromo, sobre todo con el primero. La explicación de este hecho puede estar en relación con el uso conjunto de estos metales para la fabricación de diversas aleaciones o también porque se encuentran asociados en la naturaleza, de tal manera que es muy difícil obtener estos metales a nivel de gran pureza, estando contaminados unos con otros. Otras razones podrían ser la semejanza química entre el níquel y el cobalto (6), y la asociación de estos metales en ciertos productos. Así, la asociación de sensibilidad entre cobalto y cromo en los hombres podría ser por su presencia en el cemento y la de níquel con el cobalto porque estos metales se encuentran en la bisutería causa frecuente de alergia de contacto en las mujeres.

Según Van Joost y Van Everdingen (7), un test positivo al cobalto ocurre 20 veces más frecuentemente en los pacientes alérgicos al níquel respecto a los que no lo son y, además, los pacientes que tienen una prueba positiva intensa al níquel tienen una posibilidad 50 veces mayor de tener una respuesta positiva al cobalto respecto a los que tienen pruebas negativas al níquel.

Rystedt y Fischer (8), en el estudio de 4.034 pacientes, encuentran un 7% (282) de pruebas positivas al cobalto de los que un 1,2 % (50) presentaban sensibilización aislada al cobalto.

En nuestra serie de pacientes estudiados (669), un 9% (60) eran alérgicos al cobalto de los que sólo dos (0,3 %) presentaban una sensibilización aislada. El cobalto se asociaba al níquel en 50 pacientes, de los que 47 eran mujeres, y al cromo en 19, de los que 8 eran varones.

Liden y Wahlberg (9) estudian en cobayas la posible sensibilización cruzada entre diversos metales, encontrando que la reactividad simultánea a níquel-cobalto y cromo-cobalto debe ser por exposición múltiple y sensibilización y no a reacción cruzada.

### CLÍNICA

La clínica de las reacciones cutáneas por sensibilización al cobalto no difieren de las que se producen por el cromo en la construcción o el níquel en la bisutería. Presentarán una clínica más o menos específica dependiendo del lugar anatómico del contacto. Junto a estas formas clínicas comunes, se han descrito otras menos frecuentes que difieren del patrón clínico usual. Camarasa y Alomar (10) describen una fotodermatitis de contacto por el cobalto en un albañil que presentaba una dermatitis crónica en áreas expuestas al sol. El paciente presentaba sensibilizaciones múltiples y una reacción al cobalto que sólo reproducía después de la fotoexposición. Mauciet *et al.* (11) aportan otro caso excepcional de fotodermatitis en un paciente con alergia de contacto que presentaba fotoaggravación inmediata y retardada por cromo y cobalto, demostrada por fototest, en el dorso de los pies debida a la piel del calzado. El cloruro de cobalto puede producir urticaria de contacto, aunque no se conoce en mecanismo patogénico implicado, aunque se sugiere que este metal induce liberación de aminas vasoactivas de los mastocitos a través de mecanismos no inmunológicos (12). Otras manifestaciones cutáneas no frecuentes son: eritema multiforme (13), linfocitoma cutis (14) y linfedema de las manos (15).

### FUENTES DE EXPOSICIÓN

#### Industria del cemento y la construcción

El cobalto se encuentra en pequeñas cantidades en el cemento europeo que son capaces de producir dermatitis en los operarios de esta industria. La clínica se caracteriza por un eczema seco, liquenificado con exacerbaciones agudas, localizado fundamentalmente en cuello, manos y pies. Camarasa (16), en Barcelona, encuentra un alto porcentaje de albañiles con sensibilización al cromo y cobalto, pero observa que esta alta frecuencia de asociación no se produce en pacientes alérgicos al cromo que trabajan en otras ocupaciones. Mueller y Brencker (17) encuentran que en la mayoría de sus 79 pacientes sensibles al cobalto, la causa más frecuente era el cemento y que la asociación con cromo y níquel era por la exposición simultánea. Conde *et al.* (18), en un estudio sobre 449 trabajadores de la construcción, encuentran 84 pacientes sensibles al cobalto, de los que 47 presentaban sensibilización asociada al cromo,

15 con el cromo y níquel y 22 presentaban sensibilidad aislada al cobalto, siendo éste el único responsable de la dermatosis profesional.

#### Amas de casa

El cobalto como sensibilizante en las amas de casa produce un eczema seco, ligeramente descamativo y fisurado de las palmas de las manos, digitopulpitisa seca y fisurada muy visible junto con brotes de dishidrosis. Esta dermatitis está relacionada en la mayoría de las ocasiones con los productos de limpieza del hogar. Diversos autores españoles (19-20) piensan que la pequeña cantidad de cromo, níquel y cobalto presentes en los detergentes y productos de limpieza utilizados en el hogar es suficiente para iniciar y mantener una dermatitis de contacto de las manos del ama de casa.

#### Dermatosis en relación con metales duros

El metal duro es una aleación que se prepara sintetizando el polvo de carburo de wolframio (Widia) con cobalto y otros metales como níquel, cromo, molibdeno y tungsteno. Diversas aleaciones que contienen cobalto son: almico, duraluminio, permalloy, estelita, ticonium y vitalio. El cobalto aporta a estas aleaciones fuerza y dureza para resistir el calor y la humedad. Los metales duros presentan una gran resistencia al desgaste por el uso. Por estas razones se utilizan en perforadoras, máquinas para cortar y extractoras, prensadoras y trituradoras, en partes mecánicas expuestas a deformaciones, etc.

Según Fischer y Rystedt (21), los metales duros contienen alrededor del 10% de cobalto. En un estudio de estos autores (21) sobre 853 operarios de una industria de metales duros, encontraron 62 reacciones positivas al cobalto, relacionando su dermatitis con trabajo de grabado al aguafuerte y al esmerilado. Gawkrödger y Lewis (22) describen un paciente con dermatitis de manos y antebrazos producida por sensibilización única al cobalto presente en la solución electrolítica utilizada en el gravado al aguafuerte. Fregert (23) ha comunicado diversos casos de dermatitis de contacto en operarios que fabrican aleaciones de cobalto producidas por el polvo del metal. En prótesis metálicas y cirugía ortopédica los materiales más utilizados son el acero inoxidable, vitalio, tantalio y titanio. El acero inoxidable de mayor uso es el 316 L con cromo, níquel y molibdeno. La aleación más biocompatible de las utilizadas actual-

mente probablemente sea la de 90% de titanio, 6% de aluminio y 4% de vanadio, llamada Ti-6AL-4V. Las prótesis de metal-metal tienen más facilidad para liberar cromo y cobalto que las de metal-plástico.

Actualmente se acepta que se produce liberación de cantidades variables de metales de los dispositivos implantados que pueden producir respuestas biológicas e inmunológicas en el paciente, aunque las consecuencias de esas respuestas aún no pueden ser evaluadas completamente. Existen numerosas comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad a diversos dispositivos: cánulas, marcapasos, tornillos y otros dispositivos de osteosíntesis, implantes dentales, prótesis completas articulares, etc. La incidencia de reacciones de sensibilidad a los dispositivos metálicos depende de la composición de la aleación y también del nivel de liberación de metales durante su uso normal, no obstante, teniendo en cuenta el extenso uso mundial de dichos dispositivos, el número de reacciones es excepcional. Generalmente, la clínica de estas reacciones se manifiesta como una dermatitis localizada sobre la piel que cubre el área de la prótesis, como una dermatitis generalizada o como una reacción dishidrótica en manos. También puede manifestarse de otras maneras, como el caso descrito por Vicente y España (24), con edema palpebral por sensibilización al cobalto de una prótesis dental. En relación con el área anatómica afectada otra forma de presentación clínica es la estomatitis de contacto por metales. Vilaplana y Romagnera (25) describen varios casos en relación con el cobalto utilizado en diversas aplicaciones dentales.

Merritt y Rodrigo (26) realizan en 22 pacientes a los que se les aplicó una prótesis articular total un test de inhibición de la emigración de leucocitos antes de la intervención (resultado negativo para titanio, cobalto, cromo y níquel), tres meses y un año después. Siete de los pacientes adquirieron sensibilización a algunos de los antígenos: cuatro al titanio, dos al cobalto, cuatro al cromo y uno al níquel, pero sólo uno desarrolló una reacción grave.

#### Resinas de poliéster

El naftenato de cobalto es utilizado en la industria de las resinas de poliéster y del caucho como acelerante. En Gran Bretaña se han descrito dermatitis alérgica de contacto en operarios que manejaban esta sustancia en la síntesis de poliéster (27). También se utiliza en el acabado del mármol. Schena *et al.* (28) comunica un caso de dermati-

tis de contacto linfomatoide en un operario de una fábrica de mármol con prueba positiva al naftenoato de cobalto presente en la resina de poliéster que utilizaba y prueba negativa al cloruro de cobalto.

### Carburos metálicos

Los carburos metálicos se forman por la unión de un metal con el carbono a temperaturas muy elevadas. El cobalto se utiliza como componente común para endurecer y unir todas las variedades de carburos metálicos. En los operarios de esta industria pueden producirse neumoconiosis y reacciones cutáneas por sensibilización al cobalto (29).

### Peluquería

Las peluqueras presentan una alta incidencia de sensibilización al cobalto (30), probablemente por la alta sensibilización al níquel que presentan. Los utensilios metálicos utilizados por las peluqueras pueden liberar níquel y cobalto, sobre todo por la acción de los derivados del ácido tioglucólico de los líquidos de permanente. Otra fuente de sensibilización al cobalto es el nitrato de cobalto utilizado junto con un revelador (pirogalol) para producir tintes del pelo.

### Pigmentos y secantes

Las sales de cobalto se utilizan como pigmentos y secantes en lacas, barnices, pinturas, tintas para imprentas, pigmentos y esmaltes utilizados en la alfarería, cerámica, vidriocrystal, pinturas, artes gráficas, etc.

Pirila (31), en 641 trabajadores de una fábrica de alfarería, encuentra 12 operarios sensibles al cobalto con eczema de flexuras y dorso de manos con el contacto con la arcilla húmeda. El cobalto puede ser añadido a la arcilla para neutralizar el color amarillo producido por las impurezas. Pirila y Geiser (32), en una fábrica de porcelana china diagnostican 56 casos de sensibilización al cobalto relacionados con los tintes que utilizaban. El naftenoato de cobalto y cobaltos —resinados utilizados como secantes en ciertas pinturas— fueron la causa de una serie de casos de dermatitis alérgica en una fábrica de pinturas (33). Kanerva *et al.* (34) describen un caso de un operario que trabajaba en impresión en off-set, con eczema de manos producido por el 2-etilhexoato de cobalto utilizado como secante.

### Joyería

Tanto los operarios de la industria de la joyería y orfebres así como los usuarios de sus productos pueden presentar dermatitis de contacto por el cobalto. De la Cuadra y Gran (35) describen el caso de un paciente, orfebre, con dermatitis disidrótica de las manos por sensibilización al rodio y cobalto.

### Alimentos

Diversos compuestos de cobalto son añadidos a los alimentos para animales como suplementos minerales (36) y se han comunicado casos de dermatitis alérgica en la fabricación y manipulación de esos alimentos (36, 37).

Romagnera *et al.* (38) describen cuadros de fotosensibilización por sales de cobalto en granjeros por el contenido de cobalto en los piensos compuestos.

El cobalto puede ser añadido como aditivo en alimentos, pero no se han descrito reacciones en individuos sensibilizados al cobalto por esta fuente. En relación con esta cuestión, es interesante la experiencia de Veien *et al.* (4) que en nueve pacientes sensibles sólo al cobalto, que presentaban una clínica de dermatitis endógena, realizaron un test de provocación oral con 1 mg de cobalto y aplicaron una dieta baja en cobalto, encontrando que seis pacientes tuvieron reactivación de su dermatitis con el cobalto oral y de éstos, cuatro se beneficiaron de la dieta. Las frutas y vegetales son los alimentos que presentan mayor cantidad de cobalto.

### Cosméticos

Entre otras sales metálicas, el azul cobalto puede ser utilizado en cosméticos como aditivo del color. La cara y, especialmente, los párpados pueden reaccionar con facilidad por su sensibilidad especial, en individuos alérgicos al cobalto. Kelensky y Schwank (39) describen un caso de reacción alérgica al cobalto contenido en una crema utilizada para tratar la hiperhidrosis.

### Tatuajes

El azul cobalto ha sido incriminado como responsable de una reacción alérgica tipo sarcoidea en el área del tatuaje donde había sido aplicado. La prueba del parche al cobalto fue positiva y se

demonstró la presencia del cobalto en las partes afectadas del tatuaje (40).

### Vitamina B12

El cobalto es una parte esencial de la vitamina B12. Price y MacDonald (41) comunican un caso de queilitis recurrente en un paciente alérgico al cobalto que tomaba regularmente tabletas de vitamina B12. Además, el paciente desarrolló una estomatitis cuando se le aplicó una dentadura que contenía una aleación de cobalto-níquel. Fisher (42) describe un paciente con sensibilidad al cobalto que presentaba en el área de la inyección de vitamina B12 una reacción eritematosa y pruriginosa que se reactivaba cuando el paciente tomaba la vitamina oralmente. Además, el paciente presentaba una reacción retardada en las pruebas intradérmicas y por escarificación con la vitamina B12.

### Metralla de un proyectil

Nurnberger y Arnold (43) describen el caso de un paciente con angioedema secundario a alergia al cobalto presente en la metralla de un proyectil localizada en un brazo. La inyección de una mezcla de hierro-cobalto produjo un edema periorbitario bilateral y las pruebas de contacto sólo ofrecieron una reacción positiva al cobalto.

### Miscelánea

Otras fuentes de sensibilización al cobalto en diversos productos y profesiones son los siguientes: componentes metálicos de vestidos y calzados, operarios de la industria del galvanizado, estabilizador de la espuma de cerveza, en la degradación completa del gas de escape de los motores de combustión, en la industria de pieles, conservados de madera, líquidos limpiadores de las lentes de contacto, fabricación de semiconductores, monturas para gafas de plásticos, fabricación de adhesivos, barómetros e higrómetros, catalizadores, máscaras de gases, etc.

### PRONÓSTICO-PREVENCIÓN

Dependerá de las posibilidades que tenga el paciente para evitar su contacto. Los guantes dermoprotectores y aislamiento adecuado en la in-

dustria ayudarán a muchos pacientes. En otras ocasiones, se valorará la sustitución de alérgenos o el cambio de puesto de trabajo. En general deben evitar todos los utensilios que contengan níquel por la posible presencia de cobalto.

### BIBLIOGRAFÍA

1. WAHLBERG J E, BOMAN A. Sensitization and testing of guinea pigs with cobalt chloride. *Contact Dermatitis*, 1978; 4: 128-132.
2. GIMÉNEZ CAMARASA J M, ALOMAR A, BOTELLA R, CONDE L, GARCÍA PÉREZ A, GÓMEZ ORBANEJA J, *et al.* Primer estudio epidemiológico de sensibilidad de contacto en España. Año 1977. *Med Cut I.L.A.*, 1978; 297-304.
3. SERRA-BALDRICH E, LLUCH M, VALERO A, MALET A, GIMÉNEZ CAMARASA J M. Contact Dermatitis: Clinical review of 800 patients tested using the standard european series. *Allergol et Immunopathol*, 1995; 23: 67-72.
4. VEIEN N K, HATTEL T, LAMBERG G. Placebocontrolled oral challenge with cobalt in patients with positive patch test to cobalt. *Contact Dermatitis*, 1995; 33: 54-55.
5. RIETSCHER R L, FOWLER J F. Contact Dermatitis and other Reactions to Metals. En: Rietscher R L, Fowler J F (eds). *Contact Dermatitis Fisher's*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995; 4.ª ed, 835-841.
6. GOEBELER M, MEINARDUS-HAGER G, ROTH J, GÖRDT S, SORG C. Nickel chloride and cobalt chloride, two common contact sensitizers, directly induce expression of intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1) and endothelial leukocyte adhesion molecule (ELAM-1) by endothelial cells. *J Invest Dermatol*, 1993; 100: 759-765.
7. VAN JOOST T, VAN EVERDINGEN J J. Sensitization to cobalt associated with nickel allergy: clinical and statistical studies. *Acta Derm. Venereol*, 1982; 62: 525-529.
8. RYSTEDT T, FISCHER T. Relationship between nickel and cobalt sensitization in hard metal workers. *Contact Dermatitis*, 1983; 9: 195-210.
9. LINDEN C, WAHLBERG J E. Crossreactivity to metal compounds studied in guinea pigs induced with chromate or cobalt. *Acta Derm Venereol*, 1994; 74: 341-343.
10. CAMARASA J G, ALOMAR A. Photosensitization to cobalt in a bricklayer. *Contact Dermatitis*, 1981; 7: 154.
11. MANCIET J R, BARRADE A, JANSSEN F, MOREL P. Contact allergy with immediate and delayed photoaggravation to chromate and cobalt. *Contact Dermatitis*, 1995; 33: 282-284.
12. SMITH J D, ODOM R B, MAIBACH H I. Contact Urticaria from cobalt chloride. *Arch Dermatol*, 1975; 111; 1610.
13. COOK L J. Associated nickel and cobalt contact dermatitis presenting as erythema multiforme. *Contact Dermatitis*, 1982; 137: 469.
14. MIYAMOTO T, IWASAKI K, MIHARA Y, HAGARI Y. Lymphocytoma cutis induced by cobalt. *Br J Dermatol*, 1997; 17; 469.

15. FITZGERALD D A, ENGLISH J S. Lymphoedema of the hands as a complication of chronic allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 1994; 30: 310.
16. CAMARASA J M. Cobalt contact dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 1967; 47: 287.
17. MULLER R, BREUNCKER G. Cobalt as work-dependent eczematogen and as co-allergen with chromium and nickel. *Derm Wochenschr*, 1968; 154: 276.
18. CONDE-SALAZAR L, GUIMARAENS D, VILLEGAS C, ROMERO A, GONZÁLEZ M A. Occupational allergic contact dermatitis in construction workers. *Contact Dermatitis*, 1995; 33: 226-230.
19. QUIÑONES P A, GARCÍA MUÑOZ M. Contact Allergy due to nickel and chrome. Presence of these compounds in detergents used in the household. *Ann Derm Syph*, 1965; 92: 383.
20. VILAPLANA J, GRIMALT F, ROMAGNERA C, MASCA-RO J M. Cobalt content of household cleaning products. *Contact Dermatitis*, 1987; 16: 139-141.
21. FISCHER T, RYSTEDT I. Cobalt allergy in hard metal workers. *Contact Dermatitis*, 1983; 9: 115.
22. GAWKRODGER D J, LEWIS F M. Isolated cobalt sensitivity in an etcher. *Contact Dermatitis*, 1993; 28: 46.
23. FREGERT S. Occupational dermatitis in a 10 year material. *Contact Dermatitis*, 1975; 1: 96.
24. VICENTE J, ESPAÑA A. Palpebral oedema associated with sensitization to cobalt in a dental prosthesis. *Br J Dermatol*, 1997; 136: 971-972.
25. VILAPLANA J, ROMAGNERA C, CORNELLANA F. Contact Dermatitis and adverse oral mucous membrane reactions related to the use of dental prostheses. *Contact Dermatitis*, 1994; 30: 80-84.
26. MERRITT K, RODRIGO J J. Immune Response to Synthetic Materials. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1996; 326: 71-79.
27. BOURNE L B, MILNER F J M. Polyester resin hazards. *Br J Industr Med*, 1963; 200: 100.
28. SCHENA D, ROSINA P, CHIEREGATO C, COLOMBARI R. Lymphomatoid-like contact dermatitis from cobalt naphthenate. *Contact Dermatitis*, 1995; 33: 197-198.
29. MC DERMOTT F T. Dust in the cemented carbide industry. *J Am Ind Hyg Assoc*, 1971; 32: 188.
30. CONDE-SALAZAR L, BAZ M, GUIMARAENS D, CANNAVO A. Contact dermatitis in hair dressers (1980-1993). *Am J Contact Dermatitis*, 1995; 6: 19-23.
31. PIRILA V. Sensitization to cobalt in pottery workers. *Acta Derm Venereol*, 1953; 33: 193.
32. PIRILA V, GEISER L. Uber Kobaltallergie bei Porzellanarbeitern. *Hutartz*, 1964; 15: 491-493.
33. PIRILA V. On occupational diseases of skin among paint factory workers, painters, polishers and varnishers in Finland: clinical and experimental study. *Acta Derm Venereol*, 1947; 27(suppl 16): 1.
34. KANERVA L, JOLANKI R, ESTLANDER T. Offset printer's occupational allergic contact dermatitis caused by cobalt-2-ethylhexoate. *Contact Dermatitis*, 1996; 34: 67-68.
35. DE LA CUADRA J, GRAU-MASSANES M. Occupational contact dermatitis from rhodium and cobalt. *Contact Dermatitis*, 1991; 25: 182-184.
36. BURROUWS D. Contact dermatitis in animal feed mill Workers. *Br J Dermatol*, 1975; 92: 167-171.
37. BREUCKER G, HOEFS W. Kobalthaltiges futtermittel fur wiederkauner als berufliches ekzematogen. *Derm Wochenschr*, 1996; 152: 528-530.
38. ROMAGNERA, LECH M, GRIMALT F. Photocontact dermatitis to cobalt salts. *Contact Dermatitis*, 1982; 8: 383.
39. KALENSKY J, SCHWANK R. Hypersensitivity to cobalt caused by an anthihydrotic cream. *Cesk Derm*, 1962; 43: 423.
40. BJOERNBER A. Allergic reaction to cobalt in light blue tattoo markings. *Acta Derm Venereol*, 1961; 41: 259.
41. PRICE M L, MACDONALD D M. Cheilitis and cobalt allergy related to ingestion of vitamin B12. *Contact Dermatitis*, 1981; 7: 352.
42. FISHER A A. Contact Derrnatitis at home and abroad. *Cutis*, 1972; 10: 719.
43. NURNBERGER F, ARNOLD W. Quincke's edema as a manifestation of a cobalt allergy due to a sensitization of cobaltions shell splinters. *Berufs Dermatosen*, 1969; 17: 21.

## Alergia de contacto al oro

Departamento de Dermatología Ocupacional y Medioambiental  
Hospital de la Universidad de Malmö  
Suecia

Björkner B.

### RESUMEN

El oro ha sido utilizado con fines médicos desde hace siglos y administrado parenteralmente como sales de oro desde los años 20 y actualmente se usa principalmente en el tratamiento de la artritis reumatoidea. Los efectos adversos más frecuentes en el tratamiento con oro son: estomatitis y sarpullido en piel, y dermatitis exfoliativa pruriginosa.

El oro metálico, el oro de joyería y las aleaciones en materiales dentales, se acepta que no son materiales sensibilizantes, los cuales son seguros e inertes en contacto con la piel y la mucosa oral. Esto se basa en el hecho que, a pesar que millones de personas portan joyas usadas o han tenido arreglos dentales con aleaciones de oro, la dermatitis de contacto alérgica o la estomatitis al oro metálico es rara. Esto se cree que es debido a la propiedad inerte de este metal precioso. Sin embargo, las sales de oro pueden ser fuertes sensibilizantes. En la literatura de dermatitis de contacto al oro y a las sales de oro, ha sido reportado como vasculitis o como una reacción de tipo dérmica o epidérmica, o como una reacción de tipo linfomatoide después de penetración de oro. Menos comunes son las reacciones de contacto en la mucosa oral. Inicialmente, para diagnosticar la alergia de contacto al oro han sido usadas varias sales, por ejemplo el tricloro de oro y oro metálico, para past tests sin éxito. En 1991, hemos introducido el tiosulfato sódico de oro (GSTS), al 0,5% en vaselina, en la serie estándar para la investigación de pacientes con enfermedades eczematosas. Para nuestra sorpresa, nosotros encontramos una alta frecuencia de tests positivos; alrededor del 10%, lo que hizo que el oro fuera el segundo alérgico más común después del níquel en nuestro departamento. Hallazgos similares han sido confirmados después por otros.

Palabras clave: Metales, oro, GSTS, pruebas.

### ABSTRACT

Metallic gold, carat jewellery alloys and dental gold alloys are widely accepted as non-sensitizing materials which are safe and inert in contact with the skin or oral mucosa. This is based on the fact that although millions of people wear and have worn jewellery or have had dental restorations made of gold alloys, allergic contact dermatitis or stomatitis to metallic gold are rare. This is believed to be due to the inert property of this precious metal. However, gold salts may be strong sensitizers. In the literature contact dermatitis from gold and gold salts has been reported, as vasculitis or as an epidermal or dermal type of reaction, or as a lymphadenoid type of reaction after gold piercing. Less common are contact reactions to gold on the oral mucosa. Earlier, to diagnose contact allergy to gold several salts, e.g. gold trichloride, and metallid gold have been used in the past for patch testing without success. In 1991 we have introduced gold sodium thiosulphate (GSTS), 0.5% pet, in the standard series for investigation patients with eczematous disease. To our surprise we found a high frequency of positive tests, around 10% which rapidly made gold as second most common allergy after nickel in our department. Similar findings have later been confirmed by others.

Key words: Metals, gold, GSTS, patch-test.

El oro se ha empleado con fines clínicos desde hace siglos y las sales de oro, administradas por vía parenteral, se han utilizado en Medicina desde 1920, sobre todo para la artritis reumatoide. Los efectos secundarios más frecuentes derivados del tratamiento con oro son la estomatitis y las erupciones cutáneas que van desde prurito hasta dermatitis exfoliativa (1, 2).

El oro metálico, las aleaciones de oro en joyas y las dentales están ampliamente aceptadas como materiales no sensibilizantes que son seguros e inertes en contacto con la piel y la mucosa oral. Esto se basa en el hecho de que, aunque millones de personas llevan y han llevado joyas o han tenido

empastes dentales hechos de aleaciones de oro, la dermatitis alérgica de contacto al oro metálico es rara. Se piensa que esto se debe a las propiedades inertes de este metal precioso. Sin embargo, las sales de oro pueden ser sensibilizantes fuertes. En la bibliografía se han descrito dermatitis de contacto causadas por el oro o las sales de oro, que se han manifestado como vasculitis o reacciones dérmicas o epidérmicas, o como la reacción de tipo linfadenoid que aparece después del anillado con oro. Menos frecuentes son las reacciones de contacto al oro en la mucosa oral (3, 4). Al principio, para diagnosticar la alergia de contacto al oro, se utilizaron diversas sales de oro, como el

triclóruo de oro, y oro metálico para las pruebas de parche sin éxito. A menudo se obtuvieron reacciones irritantes y concentraciones demasiado bajas produjeron reacciones de falsos negativos. En la búsqueda de un marcador adecuado para determinar la alergia al oro en las series dentales, encontramos en nuestro departamento el tiosulfato sódico aúrico (TSSA) con un número razonable de análisis positivos en pacientes con problemas intraorales. A mediados de los años 80, Fowler propuso al TSSA al 0,5% en agua como marcador para determinar la alergia al oro (5).

En 1991, introdujimos al TSSA (0,5% pet) en las series estándar de nuestro departamento para la investigación de pacientes con enfermedades eczematosas. Para nuestra sorpresa, encontramos una alta frecuencia de análisis positivos, alrededor del 10%, que convirtieron rápidamente al oro en el segundo alérgeno más común después del níquel en nuestro laboratorio de alergia (6). Otros miembros del Swedish Contact Dermatitis Group obtuvieron resultados similares, que posteriormente fueron confirmados por los grupos del Reino Unido, Estados Unidos, Alemania, Finlandia y Japón.

Anteriormente hemos mostrado las reacciones positivas como una expresión de la verdadera alergia de contacto. Tras someterse a la prueba del parche, obviamente muchos pacientes tienden a sobrevalorar el significado clínico de su alergia al oro, cuando se les informa de su hipersensibilidad, sin embargo, sólo se ha podido demostrar una alergia importante en unos pocos de estos pacientes. Por consiguiente, a la vista de esta alta frecuencia de alergia al oro entre los pacientes eczematosos, la primera cuestión fue averiguar la relevancia clínica. Existen numerosos casos publicados con una evidente dermatitis de contacto producida por el oro metálico. Sin embargo, entre nuestros pacientes con alergia al oro, la mayoría puede tolerar el oro y las joyas. Algunos notificaron el desarrollo de dermatitis transcurrido un período de varios días, mientras que muchos fueron capaces de llevar collares y anillos de oro continuamente sin reacciones cutáneas. En un cuestionario ciego realizado antes de conocer los resultados de las pruebas, se confirmó esta baja relevancia clínica (7). No obstante, se encontró una correlación positiva para los empastes de oro que ha dado origen a un estudio a mayor escala sobre tal correlación, que está en curso. Otros autores han encontrado los mismos resultados (8, 9).

También resultó interesante encontrar, mediante tratamiento estadístico de los datos de nuestro gran número de pacientes con alergia al oro, que presentaban un incremento de la aparición de dermatitis en orejas, dedos y párpados en comparación con otros pacientes estudiados. Sería fácil imaginar que las joyas son las causantes de la dermatitis de contacto en orejas y dedos, pero no es

fácil explicar la dermatitis de los párpados. Sin embargo, entre los pacientes británicos y americanos con alergia al oro se ha apuntado una distribución semejante a la de la dermatitis seborreica.

Algunos de nuestros pacientes, efectivamente, también presentan otras alergias de contacto, pero no existe una covariación estadística con, por ejemplo, la alergia al níquel. La alergia de contacto al oro, sin embargo, es un fenómeno típicamente femenino. Una cuestión primordial fue averiguar la autenticidad de todas estas pruebas positivas al TSSA. A través de la opinión de expertos en la interpretación de dichas pruebas, las reacciones se consideraron claramente como de tipo alérgico, lo cual se confirmó mediante estudios histológicos e inmunohistoquímicos (10). Que se trataba de una verdadera alergia de contacto se pudo corroborar aún más mediante ensayos con diluciones seriadas y mediante reacciones positivas a otras sales de oro monovalentes, como el tiomolato sódico aúrico (TMSA) y el dicianoaurato potásico (11). También se observaron pruebas positivas mediante ensayos intradérmicos con TSSA, un hallazgo regular en la hipersensibilidad retardada.

Existe un problema particular con el TMSA y es que necesita una concentración mucho mayor para obtener una prueba del parche positiva. Sin embargo, si se administra por vía intradérmica, concentraciones equimolares de GST y TMSA dan lugar a concentraciones de análisis de la misma potencia (11). Esto parece indicar una diferencia en la absorción percutánea. Es preciso señalar que la concentración de la prueba intradérmica debe ser baja (nosotros siempre utilizamos 0,55 mM en solución salina), ya que concentraciones más elevadas como las utilizadas en otros países han producido reacciones granulomatosas persistentes.

Las reacciones positivas al TSSA con frecuencia se desarrollan tarde, en ocasiones tan tarde que pueden pasar desapercibidas si las pruebas se leen el tercer día o no se repite la lectura. Los pacientes pueden incluso notificar la aparición de una respuesta positiva dos o tres semanas después de la aplicación (12, 13). En efecto, esto plantea la cuestión de una posible sensibilización mediante el procedimiento del ensayo, denominada sensibilización activa. En un estudio en el que se llevó a cabo la prueba del parche y al prueba intradérmica en una población de pacientes con reacción conocida al TSSA, pudimos demostrar que la aparición retardada y la duración a largo plazo es un signo «innato» de la prueba cutánea del TSSA, que no indica necesariamente que exista sensibilización activa (12). Como consecuencia, hemos adquirido la costumbre de leer todas las pruebas de parche, viz los días 3 y 7 para abarcar todas las posibles reacciones tardías, incluyendo las de neomicina, corticosteroides, etc.

En realidad, la aparición tardía de las reaccio-

nes a las sales de oro en la prueba del parche puede ser análoga a la aparición tardía de las reacciones clínicas al oro metálico. La mayoría de los pacientes con alergia de contacto al oro, tienen que llevar sus joyas de oro durante 10 a 14 días, antes de que aparezcan signos visibles de dermatitis. El metal tiene que ionizarse en primer lugar para alcanzar capacidad alérgica, por lo que se retrasa la respuesta eczematosa.

Algunas sales de oro entre ellas TSSA y TMSA (Myocrisin®) se han utilizado en la terapia de la artritis reumatoide y muchas otras enfermedades. Los efectos secundarios son frecuentes, especialmente en la piel, y se han descrito diferentes patrones clínicos. Con objeto de estudiar el efecto de un alérgeno de contacto administrado por vía sistémica, se expuso a una inyección intramuscular de TMSA a los pacientes con alergia de contacto al oro. El resultado fue un enérgico brote de parches antiguos, que aparecieron ya entre las cuatro y seis horas y adquirieron un carácter dérmico, edematoso. Se apreció una especificidad de los parches que reaccionaron: solamente se reactivaron los parches con las sales de oro, no los correspondientes a otros alérgenos a los que el paciente resultó ser alérgico. Además, muchos pacientes presentaron una erupción de tipo toxicodérmico, así como fiebre elevada pero transitoria. Estos signos y síntomas espectaculares se desarrollaron tras la administración de 10 mg de TMSA, un quinto de la dosis terapéutica normal para los pacientes con artritis reumatoide (13-16).

Mediante histopatología e inmunohistoquímica de rutina se comprobó que el brote de las pruebas del parche fue muy similar a las reacciones de las pruebas del parche habituales. Sin embargo, el infiltrado inflamatorio se extendió más profundamente en la dermis. Durante el brote de las reacciones cutáneas y generales, en muchos casos fue posible observar la liberación en sangre de la proteína-C reactiva y varias citoquinas como IL-1, IL-6 e Inmunoferrón-gamma, así como proteí-nas asociadas con leucocitos polimorfonucleares (17). Esto podría aportar un mayor conocimiento sobre la patogénesis del brote en general.

La determinación de la frecuencia de la alergia de contacto al oro se basa, por consiguiente, en el empleo de TSSA 0,5% pet como agente del ensayo. Sin embargo, no se ha demostrado que esta sal y su concentración sean el material de análisis óptimo. De hecho, recientemente hemos encontrado que incrementando la concentración del ensayo se diagnostican más casos de alergia al oro sin que aparezcan reacciones irritantes al ensayo.

La alergia de contacto al oro, aparentemente, es común entre los pacientes con enfermedades eczematosas y está sobre-representada en los que tienen oro dental. Sin embargo, la dermatitis alérgica de contacto y/o la estomatitis al oro metálico

o a sus sales se observa menos raramente. En este contexto sería oportuno acentuar las diferencias entre la alergia de contacto y la dermatitis alérgica de contacto, que confunden, como parece, incluso a dermatólogos experimentados. La fuente sensibilizante normalmente es desconocida, pero los pacientes son muy sensibles a los antígenos ionizados administrados exógenamente en la piel o en las mucosas así como endógenamente en la circulación (7, 14, 17).

## BIBLIOGRAFÍA

- SVENSSON Å, THEANDER J. Skin rashes and stomatitis due to parenteral treatment of rheumatoid arthritis with sodium aurothiomalate. *Ann Rheum Dis*. 1992; 51: 326-329.
- GOLDERMANN R, SHUPPE H-C, GLEICHMANN E, KIND P, MERK H, RAU R, et al. Adverse immune reactions to gold in rheumatoid arthritis: lack of skin reactivity. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1993; 73: 220-222.
- WIESENFELT D, FERGUSON M M, FORSYTH A, MACDONALD D G. Allergy to dental gold. *Oral Surg*. 1984; 57: 158-160.
- LAELIENDECKER R, VAN JOOST T. Oral manifestations of gold allergy. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30: 205-209.
- FOWLER J F. Selection of patch test materials for gold allergy. *Contact Dermatitis*. 1987; 17: 23-25.
- BJÖRKNER B, BRUZE N, MÖLLER H. High frequency of contact allergy to gold sodium thiosulfate. An indication of gold allergy? *Contact Dermatitis*. 1994; 30: 144-151.
- BRUZE M, EDMAN B, BJÖRKNER B, MÖLLER H. Clinical relevance of contact allergy to gold sodium thiosulfate. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31: 579-583.
- FLEMING C, LUCKE T, FORSYTH A, REES S, LEVER R, WRAY D, ALDRIDGE R, MACKIE R. A control study of gold contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis*. 1998; 38: 137-139.
- EOW Y-H, NG S-K, GOH C-L. A preliminary study of gold sensitization in Singapore. *Contact Dermatitis*. 1998; 38: 169-170.
- MÖLLER H, LARSSON Å, BJÖRKNER B, BRUZE M. The histological and immunohistochemical pattern of positive patch test reactions to gold sodium thiosulfate. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1994; 74: 417-423.
- BRUZE M, BJÖRKNER B, MÖLLER H. Skin testing with gold sodium thiomalate and gold sodium thiosulfate. *Contact Dermatitis*. 1995; 32: 5-8.
- BRUZE M, HEDMAN H, BJÖRKNER B, MÖLLER H. The development and course of test reactions to gold sodium thiosulfate. *Contact Dermatitis*. 1995; 33: 386-391.
- MÖLLER H, LARSSON Å, BJÖRKNER B, BRUZE M, HAGSTAM Å. Flare-up of contact allergy sites in gold-treated rheumatic patients. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1996; 76: 55-58.
- MÖLLER H, BJÖRKNER B, BRUZE M. Clinical reactions to systemic provocation with gold sodium thiomalate in patients with contact allergy to gold. *Br J Dermatol*. 1996; 135: 423-427.
- MÖLLER H, SVENSSON Å, BJÖRKNER B, BRUZE M, LINDROTH Y, MANTORPE R, THEANDER J. Contact allergy to gold and gold therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Derm Venereol (Stock)*. 1997; 77: 370-373.
- LARSSON Å, MÖLLER H, BJÖRKNER B, BRUZE M. Morphology of endogenous flare-up reactions in contact allergy to gold. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1997; 77: 474-479.
- MÖLLER H, OHLSSON K, LINDER C, BJÖRKNER B, BRUZE M. Cytokines and acute phase reactants during flare-up of contact allergy to gold. *Am J Contact Dermatitis*. 1998; 9: 15-22.

## Vanadio y paladio

Servicio de Dermatología  
Hospital del Mar. Barcelona  
Servicio de Dermatología  
Hospital Clínico. Santiago de Compostela

Serra-Baldrich E.

Fernández-Redondo V.

### RESUMEN

El paladio pertenece al grupo del platino, encontrándose combinado con el oro, platino y cobre. Se utiliza como catalizador de muchos procesos químicos y en varias industrias, y formando parte de la producción de terminales eléctricas y sistemas de telecomunicación. Además se ha incrementado en los últimos años su uso en joyería fina y en el ámbito dental para la fabricación de prótesis.

El vanadio pertenece al grupo de metales de transición, perteneciendo al grupo VIII de la tabla periódica, pero de estructura muy similar a la del titanio. Existen diferentes sales de este metal. Su uso principal es la aleación con el acero en forma de ferrovanadio o como acero al vanadio, posee muy escasa acción tóxica.

En este artículo revisamos los dos metales en el aspecto de dermatología laboral.

**Palabras clave:** Vanadio, paladio, dermatitis, epicutánea, toxicidad.

### ABSTRACT

Palladium belongs to rare metals of the group VIII, with platinum. It is used extensively in industry in alloys, as a catalyst in hydrogen purifications and in dental inlays with platinum and gold.

In dentistry, palladium is a very common component of dental casting alloys of all types, and its use has increased over the past several years in response to the increased cost of gold.

Palladium allergy almost always occurs in individuals who are sensitive to nickel.

Vanadium is the least basic of the subgroup VB metals, and exhibits variable valence from 2 to 5. Its used extensively in the steel industry to increase hardness, malleability and resistance of various metals. Also vanadium is used in photography, dyes, insecticides, inks, paints and varnish dyes. We comment these metals in laboral pathology.

**Key words:** Vanadium, palladium, dermatitis, patch test, toxicity, alloys.

### VANADIO

El vanadio es un metal de poco interés en el ámbito toxicológico. Posee una estructura química muy parecida a la del titanio, pero pertenece al grupo VIII de la tabla periódica, que incluye al niobio y tantalio (1).

Es un metal duro, de color gris acero, muy resistente a la corrosión y agresiones de tipo químico. Su na es 23, pa 50,94; val 2 a 5 y punto de fusión 1.915°.

Sus principales minerales son la patronina (mezcla de complejos sulfuros VS<sub>4</sub>), la vanadinita [Pb<sub>5</sub>(VO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>Cl] y la caronita [K(UO<sub>2</sub>)(VO<sub>4</sub>).1,5 H<sub>2</sub>O]. Habitualmente se extrae de la caronita como sub-

producto de la extracción de uranio. Su uso principal es la aleación con el acero (80% de su consumo), en dos formas siendo acero al vanadio o ferrovanadio, que le confiere elasticidad y resistencia a las vibraciones. Existen además combustibles ricos en V, que producen unos gases de V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, agentes contaminantes atmosféricos.

El pentóxido de vanadio, pues, es la forma más frecuente que se encuentra en el ámbito industrial.

El óxido de vanadio, que es prácticamente insoluble en agua, se emplea para catalizar la oxidación de numerosos compuestos orgánicos, por ejemplo en la manufactura de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y ácido ftálico. Asimismo se usa en la reducción de alquenos e hidrocarburos aromáticos por hidrógeno.

Se usa también en la industria fotográfica, fabricación de insecticidas, tintes, tintas, pinturas y secantes de barnices.

La toxicidad del vanadio metálico es escasa, pues se trata de un metal inerte. Sus vapores metálicos, que suelen ser óxidos son irritantes para los tejidos, pudiendo ocasionar lesiones cutáneas o bien alteraciones respiratorias.

Este metal es esencial para el crecimiento de hongos y algas, estimulando la fotosíntesis en las plantas superiores y transportando oxígeno en algunos invertebrados.

En el personal expuesto profesionalmente a humos de vanadio se puede producir a veces la precipitación del anión oxovanadato en la mucosa oral, con la aparición de tatuajes de color verde, que suelen ser más intensos en la lengua.

El vanadio compite con el Fe en su unión con la transferrina —en el ser humano—, de modo que antiguamente se describía un efecto antianémico tras su administración.

Este metal posee acciones metabólicas peculiares, pudiendo disminuir los niveles de colesterol y ejercer un efecto hipoglucemiante; en este último caso, quizás en relación con su interferencia en el empleo de fosfato. Sin embargo, estos efectos terapéuticos se producen a niveles casi tóxicos del elemento.

Sus niveles en sangre total oscilan entre 0,024-0,939 ng/mL en personas no expuestas laboralmente y entre 1-1,8 ng/mL en trabajadores expuestos.

Ciertos estudios en animales y en humanos han demostrado que la toxicidad del vanadio está en función de la vía de administración o de exposición. Las sales de vanadio se consideran altamente tóxicas cuando se administran por vía intravenosa o subcutánea. La mayor parte de los compuestos de vanadio se absorben muy pobremente por el tracto gastrointestinal, lo que indica un bajo grado de toxicidad vía oral. Por inhalación las formas solubles del metal pueden ocasionar una toxicidad moderada (2).

Desde el punto de vista industrial, los compuestos de vanadio más importantes son el pentóxido, el trióxido, el ferrovanadio, el carburo y el vanadato sódico y amónico. Muchos procesos metalúrgicos implican la producción de vapores que contienen pentóxido de vanadio, que se condensa.

La mayor vía de exposición no industrial procede del agua y la comida, así que entra por el aparato digestivo. Otra fuente deriva del fuel-oil que se consume para generar electricidad.

En el pasado se había usado vanadio para propósitos medicinales. En los inicios del siglo veinte se daba vanadio para la anemia, la clorosis, la

tuberculosis y la diabetes. Asimismo era utilizado como antiséptico, espiroquetida y tónico reconstituyente activador del apetito. También se ha administrado oralmente para modificar los niveles de colesterol sanguíneos.

En referencia al contacto cutáneo, se conoce que la aplicación de metavanadato sódico en la piel del conejo produce una irritación importante. En la piel humana puede desarrollar sensibilidad, aunque la piel parece ser una vía menor en la penetración del metal.

Sjoberg y Ringer, en 1956, hipotetizaron que la alergia podía jugar un papel importante en el desarrollo de eczema y neumonitis tras una exposición a vanadio (3).

El método más sensible desarrollado para determinar la exposición a vanadio es la cuantificación de cistina de las uñas. Parece ser que un descenso en el contenido de cistina se correlaciona con un aumento de los niveles de vanadio en orina (4).

Las alteraciones bioquímicas de la exposición a este metal incluyen la depresión de la síntesis o un catabolismo aumentado de la cistina y cisteína, con descenso de los grupos sulfidril o séricos. Los niveles de ácido ascórbico en suero se hallan disminuidos (quizás por la insuficiencia de cisteína para mantener el estado oxidativo), por lo que el recambio del hierro desde la ferritina no se ve facilitado. Así que la síntesis de hemoglobina se ve reducida y puede manifestarse como una anemia que acompaña a la exposición crónica por vanadio.

El coenzima A también se encuentra reducido, lo que implicaría otras anomalías metabólicas. En cuanto al potencial teratogénico, carcinogénico y mutagénico de este metal todavía debe ser determinado.

Las reacciones sistémicas por toxicidad incluyen:

1. Síntomas respiratorios: irritación y epistaxis, bronconeumonía química, síndrome obstructivo agudo ocasional.
2. Irritación de las conjuntivas y piel.
3. Coloración negruzca de la lengua.
4. Trastornos nerviosos: estado depresivo y temblores de la mano.

Como medidas de prevención es necesario evitar polvo y humos, ventilando en lo posible los lugares de trabajo y usando aparatos de protección respiratoria.

El BAL se considera como el quelante más eficaz en caso de intoxicación por vanadio.

Se ha propuesto controlar asimismo los niveles de vanadio en orina, con un TLV biológico provisional de 50 pg/g de creatinina (5).

## PALADIO

El paladio pertenece al grupo VIII de los metales junto con el platino. Se utiliza ampliamente en la industria dental, como catalizador de la purificación del hidrógeno y como aleación de otros metales. Una forma coloidal se había usado terapéuticamente contra la tuberculosis, la gota y la obesidad. No existen datos sobre un efecto tóxico al Pd en uso industrial, pero sí en cuanto a envenenamiento por uso terapéutico (6).

El paladio forma sales di- y tetravalentes que son solubles en agua.

Se ha asociado la existencia de dermatitis de contacto, especialmente ligada a la forma metálica del Pd y al cloruro de Pd (7).

Los trabajos existentes referidos a alergia frente al paladio se centran especialmente en pacientes afectados de sintomatología oral, provocada por una sensibilización de contacto frente al paladio en las aleaciones dentales. Se ha descrito la presencia de dolor recurrente en las mejillas, estomatitis crónica y reacciones liquenoides.

Las reacciones locales y sistémicas relacionadas con la absorción de metales utilizados en la cavidad oral son infrecuentes. Van Ketel *et al.* (8) describieron una paciente joven afectada de dolor de la mucosa de las mejillas en el punto donde le habían colocado un puente metálico. Este dolor se acompañaba de un prurito generalizado. Su sintomatología se había iniciado seis meses después de reemplazar algunos molares con puentes fabricados con oro, plata, platino, paladio, cobre, zinc, magnesio, bismuto y estaño. Las pruebas epicutáneas realizadas con las series del ICDRG mostraron reacciones positivas al níquel y dudosa al cobalto. Las sales de los metales presentes dieron como respuesta al paladio 2% agua, siendo los restantes negativos. Una vez sustituido el paladio desaparecieron los síntomas en pocas horas.

Las opiniones acerca de la alergia al paladio son controvertidas, pero sí es cierto que cada vez más aparecen publicaciones de nuevos casos en los que se implica como responsable de la dermatitis de contacto.

La alergia al paladio se ha descrito junto con la sensibilización al níquel y/o al cobalto (9). Hackel *et al.* (10) confirmaron la posibilidad de presentación combinada de sensibilizaciones al paladio y otros metales.

La mayoría de los pacientes con epicutáneas positivas a PdCl<sub>2</sub> poseen parches positivos a sulfato de níquel, siendo algo aún no explicado (11, 12).

La prueba epicutánea se realiza al 1% en vaselina (Trolab®).

Se han publicado algunos trabajos experimentales estudiando la capacidad alergizante del paladio, particularmente los efectos de las sales de mercurio, paladio y platino en la síntesis de IgE/IgG séricas en ratas previamente inmunizadas (13).

Todavía faltan muchos estudios de investigación para saber si la sensibilidad al paladio es independiente de la alergia al níquel, contando siempre con que las epicutáneas comerciales estándar habituales son prácticamente puras (conteniendo menos de 2 ppm de níquel en la jeringa de cloruro de paladio).

Los trabajos del EECRDRG apuntan hacia un índice de sensibilización frente a este metal del 1,8%, y en la zona austríaca, donde se utiliza en lugar del oro y del mercurio, este índice ya ha aumentado hasta el 8,3% (14).

Por ello, este metal a pesar de no demostrar una relevancia clínica clara, deberá tenerse en cuenta en el futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. CLARK R J H. *The chemistry of titanium and vanadium*. Amsterdam: Elsevier, 1969.
2. GOYER R A., MEHLMAN M A. Toxicology of trace elements. En: *Advances in modern toxicology vol.2 1977*, chapter 6.
3. SJOBERG S G, RINGER K G. *Nord Hyg Tidskr (Stockholm)*, 1956; 37: 217.
4. MOUNTAIN J T, STOCKELL F R, STOKINGER H E. *Am Med Assoc Arch Ind Health*, 1955; 12: 494.
5. BUCHET J P, LAUWERYS R, DE MAERE E, DESLOOVERE J, CASIER P. Evaluation de l'intensité d'exposition au vanadium de trois groupes de travailleurs par le dosage du vanadium urinaire. *Cahiers de Médecine du Travail*, 1985; 22: 247.
6. CAMARASA J G, GIMÉNEZ ARNAU A. Relevancia clínica de la sensibilización por paladio. *Actualidad Dermatológica*; 559-563.
7. TODD D J, BURROWS D. Patch testing with pure palladium metal in patients with sensitivity to palladium chloride. *Contact Dermatitis*, 1992; 26: 327-333.
8. VAN KETEL W G, NIEBBER C. Allergy to palladium in dental alloys. *Contact Dermatitis*, 1981; 7: 331.
9. CAMARASA J G, SERRA-BALDRICH E, LLUCH M, MALET A, GARCÍA CALDERÓN P. Recent unexplained patch test reactions to palladium. *Contact Dermatitis*, 1989; 20: 388-389.
10. HACKEL H, MILLER K, ELSNER P, BURG G. Unusual combined sensitization to palladium and other metals. *Contact Dermatitis*, 1991; 24: 131-132.
11. CAMARASA J G, SERRA-BALDRICH E. Palladium contact dermatitis. *Amer J Contact Dermatitis*, 1990; 19: 114-115.
12. SANTUCCI B, CANNISTRACI C, CRISTAUDO A, PICARDO M. Multiple sensitivities to transition metals: the nickel palladium reactions. *Contact Dermatitis*, 1996; 35: 283-286.
13. MURDOCH R D, PEPYS J. Enhancement of antibody production by mercury and platinum group metal halide salts. kinetics of total and ovoalbumin-specific IgE synthesis. *Int Arch Allergy Immunol*, 1980; 80: 405-411.
14. ABERER W, HOLUB H, STROHAL R, SLAVICEK R. Palladium in dental alloys-the dermatologists' responsibility to warn? *Contact Dermatitis*, 1993; 28: 164-165.

## DERMATOSIS POR METALES

MAPFRE MEDICINA, 1998; Vol. 9 (Supl. I): 143-145

## Nuevas tendencias en bisutería, joyería y materiales dentales

Hospital Clinic  
BarcelonaVilaplana J.  
Romaguera C.

## RESUMEN

En este trabajo se hace un repaso de los nuevos materiales y aleaciones que se han presentado recientemente y que sus inventores lo han hecho con la premisa de que no causen alergia y sean biocompatibles.

En ellas se intenta eliminar el níquel, aluminio, manganeso, rodio, cobalto y se introducen metales como el paladio, vanadio, titanio, magnesio, etc.

**Palabras clave:** Titanio, paladio, zirconio, wolframio, niobio, iridio, berilio, indio, estroncio, cromo, cobalto, níquel.

## ABSTRACT

This paper reviews new materials and alloys that have been recently introduced and which are claimed by their inventors to be non-allergenic and biocompatible.

The nickel, aluminium, manganese, rhodium and cobalt is removed from these alloys and metals, such as palladium, vanadium, titanium, magnesium, etc., are introduced.

**Key words:** Titanium, palladium, zirconium, tungsten, niobium, iridium, beryllium, indium, strontium, chrome, cobalt, nickel.

Una de nuestras obligaciones principales en la investigación en dermatitis de contacto debe consistir en la puesta al día de nuestras baterías de estudio de pacientes, para que no nos pasen desapercibidos cuadros de dermatitis de contacto por no disponer de los alérgenos correctos.

Por este motivo hemos revisado las principales novedades que en estos campos han aparecido recientemente. Debemos remarcar que nos ha alegrado ver que en las patentes de estos últimos dos años ya aparecen, aunque no siempre bien empleadas las palabras: «antialérgico», «hipoalérgico», «no alérgico», «para evitar alergias», etc. y que los fabricantes ya han tomado conciencia del gran problema que supone el níquel; sin embargo, no se tienen en cuenta metales altamente sensibilizantes como el paladio y el cobalto y, al respecto, ésta quizás sea una labor pluridisciplinaria en la que nosotros debemos jugar un papel primordial en su difusión.

En primer lugar destacamos la patente (wo 9717479 A1 970515-9725\*JA) en la que se muestra la manera de fabricar un metal para relojería, y ornamentación a base de titanio y aluminio y del

que se resalta su dureza y el no tener capacidad alérgica.

Otra patente nos muestra la manera de fabricar un material apto para prótesis, implantes dentales, anillos, brazaletes, correas de reloj, etc. a base de un metal noble como (Pd, Pt, etc.) y el tratamiento de su superficie con titanio a altas temperaturas, formando una capa de óxido de titanio, la cual previene el que el metal subyacente pueda provocar alergia (JP 09125223 A 970513).

Para prevenir la alergia a los metales en los pendientes, en la patente (JP 09075116 A 970325) se cubre la parte decorativa y el cierre que contacta con el lóbulo de la oreja con una resina acrílica o una resina de silicona.

Para personas alérgicas a los metales, en la patente (JP 09070305 A 970318) se propone el recubrir el oro como material base con selenio.

Muy interesante nos parece la patente (JP 09053159 A 970225) en la que se propone fabricar cajas de relojes, cadenas de relojes y gafas por medio de inyección pulvimetalúrgica con cromo, molibdeno, titanio, niobio, vanadio, circonio y hierro. En la patente (EP 751231 A 970114) se propo-

ne una aleación sin capacidad de producir alergia a base de aluminio, magnesio, hierro y cobre con la suficiente dureza y brillo para ser utilizada en la fabricación de collares, relojes, etc.

La patente (DE 19625807 A1 970102) nos explica como la adición de pequeñas cantidades de titanio a una aleación cuaternaria a base de Au, Ag, Cu, Zn y que además puede contener pequeñas cantidades de Ir, Ru, Si, B e In, le confiere gran dureza y brillantez suficiente como para ser empleada en la manufacturación de artículos de joyería de gama alta con una composición aproximada:

Au: 58,5;  
Ag: 5 a 10;  
Cu: 15 a 25;  
Zn: 10 a 20;  
Ti: 0,1 a 1.

En joyería se describe la forma de cubrir mediante electrodeposición cualquier superficie con una mezcla de fosfato cálcico y plata que se depositan uniformemente sobre la superficie a tratar y consiguiendo, además de brillo, color, buena apariencia, etc., asegurándose en esta patente (JP 08120496 A 960514) que la mencionada superficie posee propiedades antibacterianas y que es segura para los humanos, incluyendo el que no produce alergia.

Otra patente digna de mención (JP 08066210 A 960312) es la que propone la creación de artículos de joyería mediante una base de titanio cubierta por diferentes capas de óxidos de este metal mediante electrodeposición. Se asegura que cuando la luz UV incide sobre las piezas, penetra a través de las citadas capas reaccionando con los óxidos de titanio y generando iones positivos y negativos. Los iones positivos reaccionan con el oxígeno atmosférico formando radicales hidróxido los cuales, a su vez, descomponen los productos químicos en hidrógeno y gas de dióxido de carbono, permitiendo la autoesterilización por descomposición de ciertas sustancias químicas fétidas y permite la realización de piezas (pendientes, alfileres, etc.) de gran belleza y diferentes colores.

En joyería, la patente (JP 08013132 A 960116) nos asegura que se puede prevenir la alergia a los metales con la fabricación de las piezas en acero inoxidable o en latón cubriéndolas, mediante electrodeposición, con una fina capa de una aleación que contiene: 94% de oro; 3% de hierro y 3% de paladio.

En (EP 693261 A1 960124) se nos explica la manera de fabricar piezas ornamentales como brazaletes, cinturones, pendientes, cremalleras, corchetes, etc., con apariencia de níquel sin contener níquel; y ello se logra sobre una base de zinc me-

diante el electrodeposición de capas de cobre, zinc y, finalmente, cromo. Se asegura que se consigue una apariencia de níquel, previniendo la posibilidad de producir alergia, siendo además muy resistente a la corrosión.

En ocasiones hemos observado como la unión o soldadura del cierre del pendiente presentaba una superficie rugosa y oxidada debido a fallos en la soldadura del pendiente y, con el consiguiente, aumento de las posibilidades de liberación de iones metálicos, fundamentalmente de níquel. En la patente (CH 68616136 A5 960115) se propone una aleación a base de: Au 70%; Mn 6%; Cu 2%; Ag 10% y el 12 % restante a base de Zn, Ga e In. Se señala que es una soldadura ideal para usar en contacto con la piel con la ventaja de que no contiene níquel y así no haber la posibilidad de causar alergias y tener además un color muy semejante al oro.

Nos parece interesante la patente (EP 678586 A1 951025) en la que se propone una aleación basada en cobre y que contiene además: 10 a 20% de Mn, 5 a 10 % de Zn y 0,5 a 2,5% de Al que se puede trabajar en frío mediante estampación y permite la fabricación de hebillas huecas, botones, baterías de cocina, taladros y cualquier pieza de bisutería que deba estar en contacto con la piel como broches, cierres, cremalleras, etc. poseyendo gran resistencia a la corrosión y sin causar dermatitis de contacto.

Menos acertada por contener paladio en su superficie nos parece la patente (JP 0 7188945 A 950715) y en la que sobre la base de una aleación de Cu-Sn se propone un baño por deposición electrolítica de paladio y se asegura que tienen propiedades antialérgicas.

En la patente (EP641868 A1 950308) se propone una aleación no magnética, resistente a la corrosión, libre de níquel, que puede trabajarse con facilidad y que se usa para objetos que deban contactar con la piel como cajas y cadenas de relojes, gafas, material para implantes y artículos de cocina, etc. con una composición aproximada que puede presentar ligeras variaciones en porcentajes de los metales base y siendo el resto de la composición hierro:

Cr: 20;  
Mn: 30;  
Co: 35;  
C: 0,5;  
N: 0,5;  
Si: 2;  
W: 5;  
Mo: 5;  
V: 3;  
Y: 0,5;

Nb: 1;  
Ti: 1;  
Al: 1;  
S: 0,2;  
Se: 0,2;  
Te: 0,2;  
Zr: 0,2;  
Ca: 0,2;  
Pb: 0,2;  
Ag: 2.

En la patente (AT 9201393 A 931215) se nos propone una aleación para contactar con la piel con bajo contenido de níquel y con una composición aproximada de:

C: 0,10;  
S: 1;  
Mn: 11<sup>a</sup>2, 5;  
Cr: 10, a20;  
Mo: 1,6;  
N: 0,5;  
V: 1;  
Nb: 1;  
Ta: 1;  
W: 1;  
Al: 1;  
Ti: 1;  
Cu: 1;  
B: 2;  
Fe: resto.

Y en donde se garantiza que el contenido de níquel es menor del 0,5% y esta aleación se recomienda para la fabricación de cajas y cadenas de relojes, gafas, prótesis y se asegura que no causa reacciones alérgicas.

Para la industria eléctrica y de la joyería se ha investigado la patente (WO 9703227 A1 970130) en

la que se propone un nuevo método de obtención de piezas lacadas sin tener que utilizar un cromado previo y así evitar en la industria el efecto tóxico de los materiales empleados en el cromado, siendo un método sencillo y barato consistente en tratar la superficie de la aleación con NaOH al 10% durante 15 minutos a una temperatura de 55 °C, luego se trata la superficie con HNO<sub>3</sub> y, finalmente, se pasiva con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

En lo que respecta a las prótesis dentales metálicas, las novedades que nos han parecido más interesantes son las propuestas por C H Lloyd en *Journal of Dentistry*, vol 25, 1997. Y en donde explica que debido al alto punto de fusión del titanio (1.660 °C) lo que supone una gran desventaja a la hora de trabajarlo y mediante la adición del 25% de cobalto se logra bajar el punto de fusión a (600 °C) pero se pierde gran parte de la resistencia a la corrosión; hecho que puede suprimirse mediante la adición de un 5% de níquel; pero este metal posee mala reputación desde el punto de vista biológico. La ya clásica aleación Ti<sub>6</sub>Al<sub>4</sub>V se está cuestionando por los posibles efectos tóxicos del aluminio y del vanadio y, por tal motivo, se están ensayando dos aleaciones alternativas, una a base de (Ti, Zr, Nb, Ta y Pd) y otra a base de (Ti, Sn, Nb, Ta, y Pd); desde el punto de vista dermatológico la adición de paladio a estas aleaciones puede provocar en el futuro próximo el que veamos más sensibilizaciones debidas a este metal.

Referente a las aleaciones metálicas para ser unidas con resinas se sigue proponiendo las de Ni-Cr y las de Ni-Cr-Be chorreadas con arena a gran presión para que las rugosidades que se formen ayuden a retener la resina.



# MAPFRE MEDICINA

## Boletín de Suscripción

La FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA distribuirá su Revista a todas aquellas personas o entidades que soliciten recibirla, para lo cual deberán cumplimentar el boletín de suscripción adjunto y remitirlo a:

Revista MAPFRE MEDICINA  
Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n  
28220 MAJADAHONDA (Madrid)

### A/A. Secretaría de Redacción

Nombre: ..... Fecha: .....  
Apellidos: .....  
Dirección: .....  
Población: ..... Provincia: .....  
C.P.: ..... Teléfono: .....

Centro de Trabajo: .....  
Cargo: .....  
Dirección: .....  
Población: ..... Provincia: .....  
C.P.: ..... Teléfono: .....

- Nueva Suscripción  
 Cambio de domicilio



## CONVOCATORIA DE BECAS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS EN JOHNS HOPKINS UNIVERSITY

La Fundación MAPFRE Medicina convoca becas de estudio para postgraduados españoles, con el objetivo de facilitar su formación especializada, durante un período de seis meses de duración máxima, en la School of Hygiene and Public Health de la Johns Hopkins University

### B A S E S

Estas becas están destinadas a profesionales que reúnan los siguientes requisitos:

1. • Licenciados en Medicina, con más de tres años de ejercicio profesional.  
• Titulación específica en las áreas en que se convocan las becas.  
• Disponer del certificado de suficiencia en el examen TOEFL, en vigor.  
• Aceptar la realización de las pruebas que el Comité de Valoración de estas becas, junto con el Comité de Admisión de la Universidad Johns Hopkins, consideren oportunas, antes de emitir el fallo de esta convocatoria.
2. Las becas se convocan en las áreas de:  
• Prevención y rehabilitación de lesiones y traumas.  
• Prevención y control de patología cardiovascular.
3. Las becas incluyen todos los gastos de matrícula e inscripción en actividades y cursos docentes en la Johns Hopkins University, así como una aportación adicional de 600.000 pesetas para sufragar los gastos de desplazamiento y manutención durante el período de formación de cada becario.
4. Los candidatos deberán remitir curriculum vitae con certificación académica y de especialidad, adjuntando el certificado de examen TOEFL, y una memoria en la que se expongan los objetivos que se pretenden y

las posibilidades futuras de aplicación de los conocimientos adquiridos, mediante estas becas.

5. El plazo límite para presentar las solicitudes concluye el día 30 de septiembre de 1998. La incorporación de los becarios a la Universidad Johns Hopkins se producirá en el momento oportuno, según los programas docentes de la Universidad.
6. Los becarios recibirán la consideración de «estudiantes especiales» en la Universidad Johns Hopkins y dispondrán de acceso a todos los recursos disponibles en Johns Hopkins para los estudiantes.
7. Las actividades de los becarios serán tuteladas por consejeros de la Facultad, que orientarán en la selección de cursos y actividades académicas o de investigación, realizando el seguimiento de las labores realizadas por los becarios.
8. La Fundación MAPFRE Medicina se reserva el derecho a dar por canceladas las becas, en caso de que el rendimiento académico fuera insuficiente.

### INFORMACIÓN

FUNDACIÓN MAPFRE MEDICINA  
Ctra. de Pozuelo a Majadahonda, s/n  
28220 MAJADAHONDA (Madrid)  
Tels.: (91) 626 57 04 - 626 58 52  
Fax: (91) 626 58 25 - 639 26 07  
e-mail: infofmm@mapfremedicina.es  
http://www.mapfremedicina.es



# FUNDACION MAPFRE MEDICINA

Becas de Investigación

Traumatología

Cursos

Rehabilitación

Reuniones Científicas

Medicina Clínica y del Trabajo

Becas de Formación

Medicina Cardiovascular

Libros

Gestión Sanitaria

Revistas

Integración de Minusválidos

Base de Datos Bibliográfica

Tercera Edad

*¡¡Bienvenidos a nuestro Web!!  
¿Qué podemos hacer por usted?*

**FUNDACION MAPFRE MEDICINA**

Carretera de Pozuelo a Majadahonda, s/n  
28220 Majadahonda (Madrid) - ESPAÑA

Teléfono: (+34 1) 626 57 04

Fax: (+34 1) 626 58 25

Correo electrónico:

[infofmm@mapfremedicina.es](mailto:infofmm@mapfremedicina.es)

<http://www.mapfremedicina.es>