



Libros
Virtuales
IntraMed



Capítulo X

COLORANTES, PRESERVATIVOS Y ANTISÉPTICOS

Dra. Sara E. Fantín

Carboximetilcelulosa

Descripción

La carboximetilcelulosa sódica es un material de alta viscosidad usado como agente de suspensión en preparaciones farmacéuticas con el objetivo de promover la disolución de los componentes que poseen escasa solubilidad en agua y de mejorar el flujo de las suspensiones (enemas de bario, corticoides, lágrimas artificiales, lubricantes oculares, geles dentales) y también en otros productos médicos como protección mecánica para prevenir lesiones (prótesis para hernioplastias).

Incidencia

Es poco frecuente: menos de 2/1.000.000.

Se han publicado casos con el uso de enemas de bario (diferenciar de otros ingredientes: metil-parabenos, látex, carragenina) y de corticoides (cortivazol, acetato de prednisolona, acetonide de triamcinolona).

Manifestaciones clínicas

Se puede producir shock anafiláctico, broncoespasmo, prurito, urticaria, angioedema.

Métodos Diagnósticos

Se realizan por medio de test cutáneos:

- ❖ Prick test: 5 mg/ml
- ❖ Intradermorreacción: dilución de 1/100.000 a 1/10.000.
- ❖ Scratch-test: positivo con el medicamento y con carboximetilcelulosa.

Se realizan también:

- ❖ IgE específica, por enzimoimmunoensayo (ELISA).
- ❖ Liberación de histamina de leucocitos descrita en 2 casos.
- ❖ CAST (liberación de sulfidoleucotrienos).

Mecanismos

Puede presentar hipersensibilidad mediada por la IgE.

Manejo

Es extremadamente difícil evitarla, debido al uso tan extendido de la carboximetilcelulosa en drogas y alimentos.

Las reacciones adversas se han descrito sólo con el uso parenteral, por lo que se debe prestar mucha atención con el uso IV en pacientes sensibilizados.

Se ha descrito tolerancia oral en un paciente con anafilaxia por vía parenteral.

Bibliografía

- Muroi N, Nishibori M, Fujii T, Yamagata M, Hosoi S, Nakaya N, et al. Anaphylaxis from the carboxymethylcellulose component of barium sulfate suspension. *N Engl J Med* 1997;337:18:1275-7.
- Patterson DL, Yunginger JW, Dunn WF, Jones RT, Hunt LW. Anaphylaxis induced by the carboxymethylcellulose component of injectable triamcinolone acetate suspension (Kena-log). *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:2:163-7.
- Montoro J, Valero A, Elices A, Rubira N, Serra-Baldrich E, Amat P, Malet A. Anaphylactic shock after intra-articular injection of carboxymethylcellulose. *Allergol Immunopathol* 2000;28:332-3.
- Schuster C, Wüthrich B, Hartmann K, Kuhn M. Anaphylaxis to E-466. *Allergy* 2000;55:3:303-4.
- Beaudouin E, Kanny G, Gueant JL, Moneret-Vautrin DA. Anaphylaxis caused by carboxymethylcellulose: report of 2 cases of shock injectable corticoids. *Allerg Immunol* 1992. 24;9:333-5.
- Oppliger R, Hauser C. Anaphylaxis after injection of corticosteroid preparations: carboxymethylcellulose as a hidden allergen. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004;2:11:928-30.
- Bigliardi PL, Izakovic J, Weber JM, Bircher AJ. Anaphylaxis to the carbohydrate carboxymethylcellulose in parenteral corticosteroid preparations. *Dermatology* 2003;207:1:100-3.
- Muroi N, Mori S, Ono S, Takahashi HK, Fujii T, Hosoi S, Henmi K, Nishibori M. Allergy to carboxymethylcellulose. *Allergy* 2002;57:12:1212-3.
- Mori S, Muroi N, Ono S, Takahashi HK, Nishibori M. Analysis of sensitization to carboxymethylcellulose: identification of high risk group using ELISA and histamine release experiment. *Inflamm Res* 2004;53:4:164-9.
- Bircher AJ, Izakovic J. Oral tolerance of carboxymethylcellulose in patients with anaphylaxis to parenteral carboxymethylcellulose. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:580-1.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel M. *Drug Allergy*. Editions de Condé, Paris France, 2008

Clorhexidina

Descripción

Antiséptico y desinfectante contra un amplio espectro de bacterias, hongos, micobacterias y algunos virus. Perteneció al grupo químico de las biguanidas, y es la más efectiva por su poder antiséptico.

Es comúnmente usada como acetato o gluconato.

Extensamente utilizada en soluciones tópicas y ungüentos para heridas, quemaduras, soluciones antisépticas peri y postoperatorias, gotas nasales y oculares, en las superficies de dispositivos médicos para reducir la colonización bacteriana, también en enjuagues bucales, pastas dentales y geles anticonceptivos. Su uso está generalizado en cosméticos.

Incidencia

Los casos informados no representan una gran incidencia si se tiene en cuenta su uso generalizado en aplicaciones médicas y no médicas, aunque se informó un aumento de reacciones de hipersensibilidad inmediata. En cosméticos, los eventos adversos que se han documentado están en disminución.

Factores de Riesgo

Puede producir reacciones anafilácticas en pacientes con dermatitis de contacto por clorhexidina y en pacientes con úlceras en las piernas.

Se observaron antecedentes de atopía en trabajadores de la salud.

Manifestaciones Clínicas

Puede aparecer shock anafiláctico y reacciones anafilácticas aun en aplicaciones tópicas.

También, anafilaxia perioperatoria.

La presencia de reacciones anafilácticas fueron informadas con posterioridad a la colocación de catéteres urinarios, catéteres de drenajes, aplicaciones tópicas en el vendaje de quemaduras, en gotas oftálmicas y en catéteres para medición de presión venosa central.

También, broncoespasmo, asma, alergia ocupacional. Y en otras ocasiones, pueden presentar prurito, eritema, urticaria, dermatitis de contacto, dermatitis por fotosensibilidad, eritema fijo.

Métodos de Diagnóstico

Test cutáneos

- ❖ Prick test: dilución: al 0,5%.
 - ▶ Intradermorreacción: 0,02 ml en concentraciones de 0,0002% a 0,002%.
- ❖ Patch-test (en dermatitis de contacto): Dilución para diagnóstico al 1%.
 - ▶ IgE específica (RAST).
 - ▶ Test de liberación de histamina.
 - ▶ Test de activación de basófilos.
 - ▶ Test de liberación de sulfidoleucotrienos (CAST).

Mecanismos

Hipersensibilidad mediada por IgE.

Manejo

Debe evitarse en pacientes con hipersensibilidad.

No debe utilizarse clorhexidina en mucosas.

Debe usarse bajas concentraciones de soluciones bactericidas (0,05%) en heridas.

Bibliografía

- Krautheim AB, Jermann TH, Bircher AJ. Chlorhexidine anaphylaxis: case report and review of the literature. *Contact Dermatitis* 2004;50:3:113-6.
- Beaudouin E, Kanny G, Morisset M, Renaudin JM, Mertes M, Laxenaire MC Immediate hypersensitivity to chlorhexidine: literature review. *Allerg Immunol.* 2004;36:4:123-6.
- Hasan T, Rantanen T, Alanko K, Harvima RJ, et al. Patch test reactions to cosmetic allergens in 1995-1997 and 2000-2002 in Finland: a multicentre study. *Contact Dermatitis* 2005;53:1:40-5.
- Thong BY, Yeow-Chan. Anaphylaxis during surgical and interventional procedures. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:6:619-28.
- Garvey LH, Roed-Petersen J, Husum B. Anaphylactic reactions in anaesthetised patients: four cases of chlorhexidine allergy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1290-4.
- Visser LE, Veeger JH, Roovers MH, Chan E, Stricker BH. Anaphylaxis caused by chlorhexidine following cystoscopy or urethral catheterization. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:15:778-80.
- Jayathillake A, Mason DF, Broome K. Allergy to chlorhexidine gluconate in urethral gel: report of four cases and review of the literature. *Urology* 2003;61:4:837.
- Okuda T, Funasaka M, Arimitsu M, Umeda T, Wakita K, Koga Y. Anaphylactic shock by ophthalmic wash solution containing chlorhexidine. *Masui* 1994;43:1352-5.
- Stephens R, Mythen M, Kallis P, Davies DW, Egner W, Rickards A. Two episodes of lifethreatening anaphylaxis in the same patient to a chlorhexidine-sulphadiazine-coated central venous catheter. *Br J Anaesth* 2001;87:306-8.
- Sato K, Kusaka Y, Suganuma N, Nagasawa S, Deguchi Y. Occupational allergy in medical doctors. *J Occup Health* 2004;46:165-70.
- Waclawski ER, McAlpine LG, Thomson NC. Occupational asthma in nurses caused by chlorhexidine and alcohol aerosols. *Brit Med J* 1989;298:929-930.
- Goon AT, White IR, Rycroft RJ, McFadden JP. Allergic contact dermatitis from chlorhexidine. *Dermatitis* 2004;15:45-7.
- Beltía JM, Moreno A, Minués G, De la Parte B, Rubio M, De Barrio M. Urticaria aguda por clorhexidina. *Allergol Inmunol Clin* 2001;16:351-54.
- Pons-Guiraud A, Vigan M. Intolerance to cosmetics. Pons-Guiraud A. *Allergies and Cosmetics.* 2004; Expansion Scientifique Francaise.
- Moghadam BK, Drisko CL, Gier RE. Chlorhexidine mouth-

wash-induced fixed drug eruption. Case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:4:431-4.

• Ohtoshi T, Yamauchi N, Tadokoro K, Miyachi S, Suzuki S, Miyamoto T, Muranaka M. IgE antibody-mediated shock reaction caused by topical application of chlorhexidine. *Clin Allergy* 1986;16:155-61.

• Ebo DG, Bridts CH, Stevens WJ. Anaphylaxis to an urethral lubricant: chlorhexidine as the "hidden" allergen. *Acta Clin Belg* 2004;59:6:358-60.

• Pham NH, Weiner JM, Reisner GS, Baldo BA. Anaphylaxis to chlorhexidine. Case report. Implication of immunoglobulin E antibodies and identification of an allergenic determinant. *Clin Exp Allergy* 2000;30:7:1001-7.

• Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koepfel M. *Drug Allergy*. Editions de Condè, Paris France, 2008

Clorobutanol

Descripción

Es un preservativo antibacteriano, antiséptico, que posee además otras propiedades farmacológicas (anestésico local, ansiolítico, hipnótico y bloqueante de los canales de sodio). Se usa en muchos productos oftalmológicos, óticos, nasales y en varias soluciones nebulizables, también en drogas inyectables (vasopresina, heparina, oxitocina).

Como se trata de una neurotoxina, su uso en grandes cantidades no sería apto para el consumo humano.

Incidencia

Es poco frecuente que existan reacciones adversas y se ha informado una muerte.

Manifestaciones Clínicas

Puede producir manifestaciones generales, como shock anafiláctico, broncoespasmo.

Y también manifestaciones cutáneas: prurito, erupción maculopapular.

Métodos de Diagnóstico

Test cutáneos

- ❖ Intradermorreacción: cuando se usa clorobutanol al 0,5%. (Se informó una respuesta positiva en un paciente con erupción maculopapular)
- ❖ Scratch test: positivo en un paciente con shock anafiláctico.
- ❖ Prueba de Provocación: positiva en un paciente con 1 ml de solución IV.

Mecanismo

No están determinados.

Manejo

Debe evitarse el uso de drogas que contienen este preservativo en los pacientes con reconocida hipersensibilidad.

La inhalación de hasta 5 mg/ml de clorobutanol no presenta efecto clínicamente significativo en pacientes con asma estable.

Bibliografía

- Asmus MJ, Sherman J, Hendeles L. Bronchoconstrictor additives in bronchodilator solutions. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:(2 Pt 2):S53-60.
- Dux S, Pitlik S, Perry G, Rosenfeld JB. Hypersensitivity reaction to chlorbutol-preserved heparin. *Lancet* 1981;17:1:8212:149.
- Hofmann H, Goerz G, Plewig G. Anaphylactic shock from chlorobutanol-preserved oxytocin. *Contact Dermatitis* 1986;15:4:241.
- Maycock EJ, Russell WC. Anaphylactoid reaction to Syntocinon. *Anaesth Intensive Care*. 1993;21:2:211-2.
- Summers QA, Nesbit MR, Levin R, Holgate ST. A non-bronchoconstrictor, bacteriostatic preservative for nebuliser solutions. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31:2:204-6.
- Windom H, Burgess C, Crane J, Beasley R. The airways effects of inhaled chlorbutol in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1990;3:6:725-7.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel M. *Drug Allergy*. Editions de Condè, Paris France, 2008

Cremofor E. L.

Descripción

Es un surfactante no iónico. Polioxietilato de aceite de castor o de ricino, usado para disolver drogas insolubles en agua.

Incidencia

Presenta reacciones adversas entre 1//23.000 y 1/29.000 dosis

Las reacciones adversas fueron descritas con numerosas drogas

- ▶ Propofol
- ▶ Miconazol
- ▶ Vitamina K
- ▶ Diazepam: reformulado sin cremofor E.L
- ▶ Ciclosporina
- ▶ Paclitaxel, docetaxel
- ▶ Tenipósido

Manifestaciones Clínicas

Éstas son de tres clases:

- ❖ Generales: shock anafiláctico.
- ❖ Respiratorios: broncoespasmo.
- ❖ Cutáneas: urticaria, eritema.

Métodos de Diagnóstico

Test cutáneos: se han descrito pruebas cutáneas intradérmicas con concentraciones de 0,2 a 20 mg/ml.

No se ha descrito el hallazgo de la IgE específica.

Mecanismos probables

Se conocen hipersensibilidad mediada por la IgE e hipersensibilidad no mediada por la IgE (IgG 4). Se determino la activación del complemento y la liberación no específica de histamina.

Manejo

Debe evitarse su uso como excipiente si es posible.

En el caso de ciclosporina IV, debe mezclarse apropiadamente durante la preparación de a infusión y debe evitarse polivinil-cloruro en el sistema. Esto puede extrapolarse a otros medicamentos que contienen cremofor E.L.

Bibliografía

- Mounier P, Laroche D, Divanon F, Mosquet B, Vergnaud MC, Esse-Comlan A, Piquet MA, Bricard H. Anaphylactoid reactions to an injectable solution of a cremophor-containing solution of multivitamins. *Therapie* 1995;50:6:571-3.
- Pereira SP, Williams R. Adverse events associated with vitamin K1: results of a worldwide postmarketing surveillance programme. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1998;7:3:173-82.
- Huttel MS, Schou Olesen A, Stoffersen E. Complement-mediated reactions to diazepam with Cremophor as solvent (Stesolid MR). *Br J Anaesth* 1980;52:1:77-9.
- Volcheck GW, Van Dellen RG. Anaphylaxis to intravenous cyclosporine and tolerance to oral cyclosporine: case report and review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:2:159-63.
- Pereira SP, Williams R. Adverse events associated with vitamin K1: results of a worldwide postmarketing surveillance programme. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1998;7:3:173-82.
- Kuiper RA, Malingre MM, Beijnen JH, Schellens JH. Cyclosporine-induced anaphylaxis. *Ann Pharmacother* 2000;34:7-8:858-61.
- Ebo DG, Piel GC, Conraads V, Stevens WJ. IgE-mediated anaphylaxis after first intravenous infusion of cyclosporine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:3:243-5.
- Szebeni J, Muggia FM, Alving CR. Complement activation by Cremophor EL as a possible contributor to hypersensitivity to paclitaxel: an in vitro study. *J Natl Cancer Inst* 1998;18:90:4:300-6.
- Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a new class of drug-induced acute immune toxicity. *Toxicology* 2005;15:216:2-3:106-21.
- Szebeni J, Alving CR, Savay S, Barenholz Y, Prieu A, Danino D, Talmon Y. Formation of complement-activating particles in aqueous solutions of Taxol: possible role in hypersensitivity reactions. *Int Immunopharmacol* 2001;1:4:721-35.
- Price KS, Castells MC. Taxol reactions. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:3:205-8.
- Michaud LB. Methods for preventing reactions secondary to Cremophor EL. *Ann Pharmacother* 1997;31:11:1402-4.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel M. *Drug Allergy*. Editions de Condè, Paris France, 2008

Eritrosina

Descripción

La eritrosina es una eosina usada como colorante en alimentos y drogas.

Contiene una estructura común a la tetraiodofluoresceína y pertenece a la clase de agente de colorantes sintéticos. Es soluble en agua, se une fuertemente a las proteínas séricas in vitro y presenta escasa toxicidad.

Incidencia

Es poco común.

Manifestaciones Clínicas

Puede detectarse las siguientes:

- ❖ Generales: shock anafiláctico, enfermedad del suero.
- ❖ Cutáneas: urticaria crónica, angioedema, fotosensibilización, dermatitis de contacto.
- ❖ Respiratorias
- ❖ Asma: caída del VEF 1 del 25% en un ensayo clínico.
- ❖ Rinitis crónica: empeoramiento subjetivo de síntomas.

Métodos de Diagnóstico

Puede utilizarse:

Test cutáneos

- ❖ Intradermorreacción: con solución acuosa a una concentración de 1,5mg/ml. Dieron resultados positivos entre el 35% y el 75% de los pacientes.

Anticuerpos IgE (RAST) en el 70% de las reacciones inmediatas.

Anticuerpos precipitantes en pacientes con enfermedad del suero.

Prueba de Provocación doble ciego placebo controlada con 5 mg.

Mecanismos

Puede verse una reacción de hipersensibilidad inmediata mediada por la IgE en la mayoría de los casos y también, una reacción de hipersensibilidad mediada por complejos inmunes ha sido implicada en pacientes con enfermedad del suero.

Probable mecanismo Tipo IV mediado por linfocitos T

Manejo

Valorar los resultados de prueba de provocación en conjunto con test cutáneos y RAST.

Para manifestaciones cutáneas, debe mantenerse una dieta de eliminación seguida por la reintroducción del agente colorante encapsulado para dar resultados claros e irrefutables.

Bibliografía

- Ibero M, Eseverri JL, Barroso C, Botey J. Dyes, preservatives and salicylates in the induction of food intolerance and/or hypersensitivity in children. *Allergol Immunopathol* 1982;10:4:263-8.
- Weber RW, Hoffman M, Raine DA Jr, Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:1:32-7.
- Mikkelsen H, Larsen JC, Tarding F. Hypersensitivity reactions to food colours with special reference to the natural colour annatto extract (butter colour). *Arch Toxicol Suppl* 1978;1:141-3.
- Worm M, Ehlers I, Sterry W, Zuberbier T. Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2000;30:3:407-14.
- Weber RW, Hoffman M, Raine DA Jr, Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:1:32-7.
- Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Rini GB, Corrocher R. Monosodium benzoate hypersensitivity in subjects with persistent rhinitis. *Allergy* 2004;59:2:192-7.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel M. *Drug Allergy*. Editions de Condè, Paris France, 2008

Etilendiamina

Descripción

La etilendiamina se utiliza como agente ligante en numerosos productos (cremas, gotas oftálmicas, enemas, aminofilina) otorga mayor solubilidad y reduce la alcalinidad de la droga.

Es irritante al contacto con la piel y las mucosas; la inhalación de sus vapores produce sensación de quemazón, ardor, tos y dolor de garganta.

La aminofilina es un complejo de dos moléculas de teofilina y una molécula de etilendiamina.

Pueden ocurrir reacciones alérgicas tanto con aminofilina IV, como son formulaciones orales o supositorios.

Incidencia

La etilendiamina representa uno de los más frecuentes sensibilizantes de las dermatitis de contacto.

Manifestaciones Clínicas

Se observan las siguientes manifestaciones:

- ❖ Generales: shock anafiláctico, fiebre, cefalea, mialgias.
- ❖ Respiratorios: broncoespasmo, asma, asma ocupacional en sujetos expuestos a vapores de etilendiamina.
- ❖ Cutáneos: prurito, urticaria, rash maculopapular, angioedema, edema periorbitario, eritrodermia, dermatitis de contacto (ocupacional en farmacéuticos), dermatitis exfoliativa.

Métodos de Diagnóstico

Pueden realizarse las siguientes pruebas:

Test cutáneos.

- ▶ Intradermoreacción: dilución de etilendiamina del 0,1% al 1%, aminofilina 1%.
- ▶ Patch-test: etilendiamina 1%, aminofilina 1%.
- ▶ Los resultados son discutidos.
- ▶ Se sugieren pruebas de provocación y desafío oral.
- ▶ No se ha detectado IgE específica.

Mecanismos

Es posible una hipersensibilidad inmediata mediada por la IgE.

Produce reacción de hipersensibilidad tipo IV.

La sensibilización a la etilendiamina es particularmente común con drogas tópicas.

La acetilación es una de las mayores vías metabólicas para la etilendiamina.

Manejo

Los pacientes con sensibilidad a la etilendiamina pueden desarrollar alergia a medicamentos que contienen el grupo piperazina (antihelmínticos, cetirizina, hidroxicina), a medicamentos antihistamínicos que tienen el grupo etanolamina (clemastina, carbinoxamina, difenhidramina) y a la trietanolamina que está presente en cremas.

Usar teofilina libre de etilendiamina.

Bibliografía

- Zuidema J. Ethylenediamine, profile of a sensitizing excipient. *Pharm Weekbl Sci* 1985;23:7:4:134-40.
- Thompson PJ, Gibb WR, Cole P, Citron KM. Generalised allergic reactions to aminophylline. *Thorax* 1984;39:8:600-3.
- Asakawa H, Araki T, Yamamoto N, Imai I, Yamane M, Tsutsumi Y, Kawakami F. Allergy to ethylenediamine and steroid. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000;10:6:372-4.
- Nakazawa T, Matsui S. Ethylenediamine-induced late asthmatic responses. *J Asthma* 1990;27:4:207-12.
- Yoshizawa A, Araki Y, Kobayashi N, Kudo K. A case of aminophylline hypersensitivity reaction due to ethylenediamine. *Alerugi* 1999;48:11:1206-11.
- Urbani CE. Urticarial reaction to ethylenediamine in aminophylline following mesotherapy. *Contact Dermatitis* 1994;31:3:198-9.
- Walker SL, Ferguson JE. Systemic allergic contact dermatitis due to ethylenediamine following administration of oral aminophylline. *Br J Dermatol* 2004;150:3:594.
- Leonart R, Abadias M, Mones O, Jane F, Olive A, Cistero A. Hypersensitivity reactions to ethylenediamine. *Rev Clin Esp* 1991;188:9:463-5.
- Simon PA, Terzian CG. Skin reactions to topical aminophylline *JAMA* 1995;14:273:22:1737-8.
- Terzian CG, Simon PA. Aminophylline hypersensitivity apparently due to ethylenediamine. *Ann Emerg Med* 1992.
- Kradjan WA, Lakshminarayan S. Allergy to aminophylline: lack of predictability by skin testing. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:7:1031-3.
- Lew BL, Haw CR, Lee MH. Cutaneous drug eruption from cetirizine and hydroxyzine. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:6:953-6.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel M. *Drug Allergy*. Editions de Condè, Paris France, 2008

Parabenos

Descripción

Se designan con este nombre los ésteres metil, etil, n-propil y n-butil del ácido hidroxibenzoico.

Son ampliamente utilizados como preservativos en alimentos, cosméticos y medicamentos por sus propiedades antimicrobianas y antifúngicas, y son más efectivos contra gérmenes Gram +.

Por su diferente espectro de actividad y solubilidad, son comúnmente combinados entre sí.

Están presentes en concentraciones de 0,1% a 0,8% en cosméticos y de 1% a 5% en medicaciones tópicas.

Su toxicidad, carcinogenicidad, teratogenicidad y mutagenicidad han sido extensamente revisadas, y los autores consultados concluyen que no hay consecuencias tóxicas cuando son usados en las cantidades administradas corrientemente en medicamentos, cosméticos, dietas y otros usos habituales.

Incidencia

Es desconocida en la población general, aunque sensiblemente baja por su uso tan extendido.

Porcentajes que corresponden a las reacciones:

- ❖ del 0,5% al 1,6% de las reacciones a preservativos en general.
- ❖ del 0,9% de las alergias a drogas.
- ❖ del 0,3% al 1% de las alergias a cosméticos.
- ❖ del 5,7% de los pacientes que padecen úlceras venosas.

Factores de Riesgo

Son los siguientes:

Sensibilización previa a sustancias que contienen la función amino libre en el grupo para del anillo bencénico: ácido paraaminobenzoico (benzocina, procaína), para-fenilendiamina (PPD), sulfamidas, colorantes tipo azoicos, antidiabéticos orales, hidroclorotiazida, procainamida, ya que se ha documentado reactividad cruzada. Para otros autores la reactividad cruzada parece ser extremadamente rara y no pudo ser probada.

Los individuos sensibilizados a los parabenos toleran parabenos aplicados en la piel sana, por ejemplo a través de los cosméticos, fenómeno conocido como "paradoja de los parabenos".

La presencia de dermatitis irritativa o piel inflamada predispone al desarrollo de dermatitis de contacto por parabenos.

Los parabenos de cadena corta (metil y propil parabenos) son metabolizados por esterasas de los queratinocitos y son los más reactivos. La piel dañada alteraría el metabolismo de los parabenos y facilitaría una mayor absorción y penetración.

Manifestaciones Clínicas

Se observan:

- ❖ Urticaria por parabenos presentes en anestésicos.
- ❖ Urticaria crónica en medicaciones tópicas.
- ❖ Dermatitis de contacto.
- ❖ Broncoespasmo en una infusión de hidrocortisona.
- ❖ Con relación al asma, se ha vinculado con su empeoramiento, aunque su papel no ha sido evaluado.

Métodos de Diagnóstico

Se pueden realizar los siguientes métodos:

Test cutáneos

Test de parche: mezcla de parabenos al 16% (4% de cada uno de los parabenos), aunque algunos autores recomiendan testificar cada uno de los parabenos por separado. Intradermorreacción: al 5% de metil, etil, propil y butil parabenos. Se observan resultados positivos en pacientes con reacciones inmediatas.

Para vencer la barrera dérmica normal y evitar reacciones falsas negativas, es necesario utilizar altas concentraciones.

Desafío oral: dosis de 5mg a 50 mg. Reacción positiva en el 12% de los sospechosos.

Doble ciego placebo controlado. Estos son resultados discutidos.

Mecanismo

Se sospecha de un mecanismo de hipersensibilidad inmediata mediada por la IgE (respuesta positiva a la reacción de Prausnitz-Kustner); sin embargo, no se identificaron anticuerpos específicos IgE.

La hipersensibilidad mediada por células es la responsable de las dermatitis de contacto.

Manejo

Las dermatitis de contacto son frecuentemente iatrogénicas, y su diagnóstico es dificultoso.

Es difícil de evitar por su uso extendido.

Bibliografía

- Sasseville D. Hypersensitivity to preservatives. *Dermatol Ther* 2004;17:3:251-63.
- Jacobsen DW, Adverse reaction to benzoatos y parabens. *Food Allergy. Adverse reactions to foods and foods additives Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA. Blackwell Science*1997.
- Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food Chem Toxicol* 2005;43:7:985-1015.
- Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ. Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study. *Br J Dermatol* 1998;138:3:467-76.
- Marks JG Jr, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Fransway AF, Maibach HI, Mathias CG, Pratt MD, Rietschel RL, Sherertz EF, Storrs FJ, Taylor JS; North American Contact Dermatitis Group. North American Contact Dermatitis Group patch-test results 1998-2000. *Am J Contact Dermat* 2003;14:2:59-62.
- Pons-Guiraud A. Itolerance to cosmetics. *Allergies and Cosmetics. Expansion Scientifique Francaise. Annik Pons-guiraud, Martine Vigan* 2004.
- Cashman AL, Warshaw EM. Parabens: a review of epidemiology, structure, allergenicity, and hormonal properties. *Dermatitis* 2005;16:2:57-66.
- Suárez Fernández R, García P, Chavarría E, Lázaro P. Allergic contact eczema caused by henna tattoo. *Allergol Immunopathol* 2002;30:5:292-4.
- Mowad CM Allergic contact dermatitis caused by parabens: 2 case reports and a review. *Am J Contact Dermat* 2000;11:1:53-6.
- Oiso N, Fuka K, Ishii M. Allergic contact dermatitis caused by parabens in a compress. *Contact Dermatitis* 2004;50:5:317.
- Soni MG, Burdock GA, Taylor SL, Greenberg NA. Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol* 2001; 39:6:513-32.
- Krob HA, Fleischer AB Jr, D'Agostino R Jr, Haverstock CL, Feldman S. Prevalence and relevance of contact dermatitis allergens: a meta-analysis of 15 years of published T.R.U.E. test data. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:3:349-53.
- Ibero M, Esverri JL, Barroso C, Botey J. Dyes, preservatives and salicylates in the induction of food tolerance and/or hypersensitivity in children. *Allergol Immunopathol* 1982;10:263-268.
- Wolf R, Brenner S. Another "paraben paradox". *Int J Dermatol* 1995; 34:1:21-2.
- Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Oral challenge with parabens in paraben-sensitive patients. *Contact Dermatitis* 1996;34:6:433.
- Verhaeghe I, Dooms-Goossens A. Multiple sources of al-

lergic contact dermatitis from parabens. *Contact Dermatitis* 1997;36:5:269-70.

- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koepfel M. *Drug Allergy. Editions de Condè, Paris France, 2008*

Sulfitos

Descripción

El dióxido de sulfuro (SO₂), sulfito de Na, bisulfito de Na (NaHSO), metabisulfito de Na (Na₂S₂O₅), metabisulfito de K (K₂S₂O₅) y bisulfito de K (KHSO₃) son ampliamente utilizados en la industria farmacéutica y alimenticia por sus propiedades antioxidantes y antibacterianas, con el propósito de inhibir el crecimiento de microorganismos, prevenir el amarronamiento enzimático y no enzimático, como agente blanqueador, y para inhibir la formación de

nitrosaminas en los productos panificados. En la industria farmacéutica, se utilizan en preparaciones orales, inhalatorias, oftálmicas y en muchos productos parenterales (anestésicos locales, gentamicina, doxiciclina, complejo vitamínico B) algunos de ellos utilizados en emergencias (epinefrina, dexame-tasona, norepinefrina, fenilefrina, procaína).

Factores de Riesgo

Se genera considerable cantidad de sulfitos por la acción catabólica normal del sulfuro presente en aminoácidos y otros componentes. Los sulfitos son convertidos en sulfatos por acción de la enzima sulfito-oxidasa. El déficit de esta enzima puede causar empeoramiento o aun reacción adversa a los sulfitos externos.

Los sulfitos pueden reaccionar con tiamina. Los alimentos como la carne son importantes fuentes de tiamina, por ello en algunos países, está prohibido su uso en estos alimentos.

Los alimentos que contienen sulfitos incluyen productos desecados, bacalao, frutas secas, uvas, vegetales, jugos de frutas y de vegetales, caramelos, cervezas, vinos, sidras, camarones, harina de maíz. Las altas concentraciones de sulfitos en alimentos (500ppm a 1000 ppm) fueron prohibidas por la FDA en 1986.

Aunque la exposición primaria es alimentaria, graves reacciones ocurrieron luego de la administración oral, inhalatoria, parenteral y oftálmica de los sulfitos presentes en medicamentos.

Los medicamentos que contienen sulfitos incluyen aminoglucósidos, anestésicos locales, corticoides, cremas antimicóticas y otros medicamentos utilizados en asmáticos.

Las soluciones broncodilatadoras de isoetarina, isoproterenol, epinefrina racémica y productos multidosis de epinefrina, cuyas concentraciones varían del 2,5mg al 5 mg/ 0,25 ml aún se encuentran disponibles en el mercado.

Las reacciones producidas por medicamentos aparecen antes que las producidas por alimentos.

Incidencia

Aparece en menos del 2% de la población general.

Son sensibles a los sulfitos entre un 4% y un 8% de los asmáticos. La sensibilidad es más frecuente en los asmáticos corticoide-dependientes.

Aumenta con la edad en los asmáticos graves.

Se presenta en un 1,7% de las pruebas de parche positivas en las dermatitis eczematosas.

Manifestaciones Clínicas

A pesar de que muchas de las reacciones no se documentaron por pruebas diagnósticas apropiadas, se informaron las siguientes:

- ❖ Urticaria y angioedema.
- ❖ Shock anafiláctico y edema laríngeo.
- ❖ Dermatitis de contacto.
- ❖ Prurito nasal y rinorrea.
- ❖ Tos, sibilancias y broncoespasmo.
- ❖ Asma y asma corticoide-dependiente.
- ❖ Distress abdominal, dolor torácico, rubor, hormigueos, prurito, hipotensión.
- ❖ Vasculitis.
- ❖ Riesgo potencial de reacciones fatales.

Métodos de Diagnóstico

Puede realizarse:

Test cutáneos

- ❖ Prick test (de 1 mg/ml a 10 mg/ml), intradermorreacción (5 mg/ml) y prueba de parche con solución de 1% a 2%; no son siempre positivas. Esta última es útil en el diagnóstico de la alergia de contacto.

Pruebas de provocación:

- ❖ Desafío oral: 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg en 20 ml de solución neutra, solución de ácido cítrico al 0,5% o en cápsulas.
- ❖ Los resultados positivos se deben confirmar con procedimientos a doble-ciego.
- ❖ Prueba de provocación bronquial.

Mecanismos

Varias hipótesis sugieren diferentes mecanismos posibles:

- ❖ Hipersensibilidad mediada por la IgE (prick test positivos, I.D. reacción positivas, prueba de Prausnitz-Kustner positiva con abolición de la respuesta a 56° C durante 30'), aunque la IgE específica no fue detectada.
- ❖ Liberación directa de histamina de mastocitos y basófilos.
- ❖ Reflejo colinérgico (la inhalación de atropina fue exitosa al bloquear la respuesta de la vía aérea a los sulfitos, igual efecto protector se encontró con la doxepina).

También se demostró la estimulación de los receptores B2 de bradikina, la cual puede subsecuentemente activar mecanismos reflejos colinérgicos.

- ❖ Déficit de la enzima sulfito-oxidasa.
- ❖ Inhalación de los ácidos posteriores a la deglución.
- ❖ Posible papel de las prostaglandinas (efecto protector de la respuesta de la vía aérea con indometacina y clorhidrato de lisina).

Manejo

Debe evitarse los alimentos tratados con sulfitos en más de 10 ppm de SO₂ y debe prohibirse el uso de agentes farmacéuticos que contengan sulfitos.

Muchas de las medicaciones han sido reformuladas sin sulfitos.

Se aconseja a los pacientes evitar comidas en los restaurantes y se los debe instruir en la lectura de las etiquetas y de los prospectos de los productos.

Existe escasa evidencia con agentes que puedan bloquear la reacción a sulfitos (cromoglicato, atropina, doxepina, cianocobalamina).

Los pacientes con antecedentes de desafío oral positivo a sulfitos pueden presentar riesgo aumentado para que se desarrollen reacciones a sulfitos parenterales.

Reacciones a sulfitos contenidos en soluciones parenterales usadas en emergencia

Las drogas de uso parenteral frecuentemente usadas en emergencias contienen sulfitos en la composición del vehículo. Entre ellas, se encuentran incluidas la epinefrina, dexametasona, dobutamina, dopamina, norepinefrina, fenilefrina, procainamida y fisostigmina. Se publicaron reacciones asmáticas y anafilácticas asociadas al uso de anestésicos locales, gentamicina, metoclopramida, doxiciclina y complejo vitamínico B, que en todos los casos contenían sulfitos. Las reacciones difieren de aquéllas causadas por alimentos, son de aparición rápida, no tienen predilección por asmáticos corticoideo-dependientes y,

generalmente no coinciden con una prueba de provocación oral positiva. El mecanismo es desconocido, es dosis dependiente, y pueden estar involucrados receptores simpáticos y parasimpáticos de las membranas.

Los pacientes que tengan antecedentes de prueba oral positiva entre 5mg y 10 mg de sulfitos pueden tener un alto riesgo de desarrollar una reacción ante la administración parenteral.

A pesar de la extensa documentación sobre reacciones a sulfitos, no se informaron casos en los que esté en riesgo la vida. Existen preparados libres de sulfitos como alternativa disponible para estos pacientes.

Bibliografía

- Smolinske SC. Review of parenteral sulfite reactions. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30:4:597- 606.
- Jacobsen DW, et al. Sulfite oxidase deficiency and cobalamin protection in sulfite- sensitive asthmatics. *J. Allergy Clin Immunol* 1984;73:135.
- Bush RK, et al. Adverse reactions to food and drug additives. *Allergy. Principles and Practice*. Middleton et al. Charper 84;1183-1198.
- Asmus MJ, Sherman J, Hendeles L. Bronchoconstrictor additives in bronchodilator solutions. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:(2 Pt 2):S53-60.
- Bush RK, et al. The prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatics. *Am J Med* 1986;81:816-820.
- Boner AL, et al. Metabisulfite oral challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:479-483.
- Peroni DG, et al. Sulfite sensitivity. *Clin Exp Allergy* 1995; 25:680-681.
- Hernández García J, García Selles J, Negro Álvarez JM, Pagan Alemán JA, López Sánchez JD. Incidence of adverse reactions to additives. Our experience over 10 years. *Allergol Immunopathol* 1994;22:233-42.
- Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. Inactive Ingredients in Pharmaceutical Products. *Pediatrics* 1997;99:268-278.
- Belchi-Hernández J, Florido-López JF, Estrada-Rodríguez JL, Martínez-Alzamora F, López- Serrano C, Ojeda-Casas JA Sulfite-induced urticaria. *Allergy* 1993;71:230-2.
- Habernicht HA. Sensitivity to ingested metabisulfites: cause of bronchospasm and urticaria. *Inmunol Allergy Prac* 1983;5:25-27.
- Prenner GM, et al. Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite. *Ann Allergy* 1976;37:180-182.
- Sokol WN, Hydick IB. Nasal congestion, urticaria and angioedema caused by an IgE mediated reaction to sodium metabisulfite. *Ann Allergy* 1990;65:233-237.
- Vena, et al. Sulfite contact allergy. *Contact Dermatitis* 1994;31:172-175.
- Worm M, Ehlers I, Sterry W, Zuberbier T. Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2000;30:407-14.
- Baker GJ, et al. Bronchospasm induced by metabisulfite-containing foods and drugs. *Med J Aust* 1981;2:614-616.
- Stevenson DD, et al. Sensitivity to ingested metabisulfites in asthmatics subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:26-32.
- Sannz J, et al. Intolerance to sodium metabisulfite in children with steroid-dependent asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992;2:36-38.
- Schwartz HJ. Sensitivity to ingested metabisulfite: variations in clinical presentation. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:487-489.
- Tsevat J, et al. Fatal asthma after ingestion of sulfite-containing wine. *Ann Intern Med* 1987;107:236.
- Wuthrich B, Kagi MK, Hafner J. Disulfite-induced acute intermittent urticaria with vasculitis. *Dermatology* 1993;187:4:290-2.
- Boxer MB, et al. The laboratory evaluation of IgE antibody to metabisulfites in patients skin test positive to metabisulfite. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:622-626.
- Simon RA. Oral challenges to detect aspirin and sulfite sensitivity in asthma. *Allerg Immunol* 1994;26:216-218.
- Hein H, Kirsten D, Jorres RA, Magnussen H. Oral testing for sulfite asthma. *Pneumologie* 1996;50:394-8.
- Bush RK, et al. Diagnosis of sulfite and aspirin sensitivity. *Clin Rev Allergy* 1990;8:159-
- Taylor SL, Bush RK, Nordlee JA, Sulfites. Metcalfe DD, Sampson HG, Simon RA. *Food Allergy: Adverse reaction to foods and food additives*. Blackwell Science 1997;339-359.
- Simon R, Goldfarb G, Jacobsen D. Blocking studies in sulfite-sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:136.
- Mansour E, Ahened A, Cortés A. Mechanisms of metabisulfite-induced bronchoconstriction: evidence for bradykinin B2-receptor stimulation. *J Appl Physiol* 1992;72:1831-1837.
- Simon RA. Sulfite sensitivity. *Ann Allergy* 1986;56:281-288.
- Delohery J, Simmud R, Castle WD. The relationship of inhaled sulfur dioxide reactivity to ingested metabisulfite sensitivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:1027-1032.
- Wang M, Wiseniewski A, Pavord I. Comparison of three inhaled non-steroid antiinflammatory drugs on the airway response to sodium metabisulfite and adenosine 5'- monophosphate challenge in asthma. *Thorax* 1996;51:799-804.
- Bellotiore S, Caltagirone F, Pennisi A. Neutral endopeptidase inhibitor, thiorphan, increases airway narrowing to inhaled sodium metabisulfite in normal subjects. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;150: 853-856.
- Miyata M, Schuster B, Schellenberg R. Sulfite-containing Canadian pharmaceutical products available in 1991. *CMAJ* 1992;147:9:1333-8.
- Anibarro B, Caballero MT, García- Ara MC. Asthma with sulfite intolerance in children: a blocking study with cyanocobalamin. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:103-109.

Tartrazina

Descripción

La tartrazina es un colorante sintético (FD&C: yellow 5) que pertenece a la categoría de los colorantes azoicos.

Se utiliza en alimentos y medicamentos que incluyen antibióticos, antihistamínicos, corticoides, antidepresivos, con el propósito de otorgar apariencia distintiva e identificable e impartir un color uniforme a la preparación.

Incidencia

La prevalencia de sensibilidad a la tartrazina y a otros colorantes se estimó en entre un 0,01% y un 0,12% de la población general.

Abarca entre un 1% y un 2% de la población atópica, un 3,8% de los pacientes que utilizan drogas psicotrópicas.

Incide en un 2,4% de reacción cruzada entre aspirina y tartrazina.

Manifestaciones Clínicas

Se producen las siguientes manifestaciones:

- ❖ Generales: anafilaxia.
- ❖ Respiratorias: asma, rinitis.
- ❖ Cutáneas: urticaria, angioedema, urticaria crónica, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, púrpura, eritema fijo.
- ❖ Gastrointestinales: náuseas, vómitos.
- ❖ Otras: Migrañas, trastornos de conducta e hiperreactividad en niños, aunque los estudios controlados no reflejan esta posible asociación.

Métodos de Diagnóstico

Las pruebas cutáneas no han demostrado utilidad.

No existe prueba de laboratorio útil para su diagnóstico, el cual depende enteramente de la historia clínica y de la respuesta al desafío oral doble ciego, a dosis de 0,1mg a 50 mg en intervalos cada 30'.

Mecanismos

Si bien se desconoce el mecanismo, existe documentación de liberación de histamina y leucotrienos en plasma y en orina.

Factores de Riesgo

En el pasado, fue común asociar la intolerancia a la aspirina y a la tartrazina en la inducción del asma. Estos estudios fueron

observacionales y fueron realizados en pacientes con asma, quienes habían sido seleccionados por su intolerancia a la aspirina.

El estudio de Stevenson, que incluyó asmáticos tolerantes a la aspirina y pacientes sensibles a la aspirina, falló en demostrar intolerancia a la tartrazina en algún paciente cuando fueron investigados con estudios doble ciego controlados con placebo.

Utilizando la misma metodología, pocos autores identificaron más de un caso de asma por tartrazina en pacientes sensibles a la aspirina.

Con la evidencia disponible, actualmente, no fue posible proveer firmes conclusiones sobre el efecto de la tartrazina en el asma.

No se descarta una reacción cruzada con colorantes azoicos, pero existen pocos datos respecto de este punto.

Manejo

Debe realizarse una dieta libre de alimentos con tartrazina y deben evitarse todas las drogas que la contengan.

Si los síntomas mejoran, se puede introducir el agente. La reaparición de los síntomas es suficiente prueba de hipersensibilidad. En casos dudosos debe realizarse un desafío oral doble ciego controlado con placebo.

No es necesario evitar la tartrazina en pacientes alérgicos a la aspirina, a menos que una reacción adversa haya sido corroborada en un desafío oral.

La exclusión de tartrazina no beneficia a la mayoría de los pacientes asmáticos a excepción de los que presentan sensibilidad demostrada.

Bibliografía

- Bhatia MS. Allergy to tartrazine in psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:7:473-6.
- Fuglsang G, Madsen C, Saval P, Osterballe O. Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:3:123-9.
- Young E, Patel S, Stoneham M. T_f reaction to food additives in a survey population. *J R Coll Physicians Lond* 1987;21:241-47.
- Virchow C, Szczeklik A, Bianco S. Intolerance to tartrazine in aspirin-induced asthma: results of a multicenter study. *Respiration* 1988; 53:20-23.
- Desmond RE, Trautlein JJ. Tartrazine (FD&C Yellow #5) anaphylaxis: a case report. *Ann Allergy* 1981;46:81-82.
- Trautlein JJ, Mann WJ. Anaphylactic shock caused by yellow dye (FD&C No 5 and FD&C No 6) in an enema (case report). *Ann Allergy* 1978;41:28-29.
- Stevenson DD, Simon RA, Lumry WR, Mathison DA. Adverse reactions to tartrazine. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:182-191.
- Supramaniam G, Warner JO. Artificial food additive intolerance in patients with angioedema and urticaria. *Lancet* 1986;2:907-909.

Timerosal

Descripción

El timerosal, tiomersal o Merthiolate (síntesis de ácido tiosalicílico y cloruro de etilmercurio) se utiliza como preservativo en bajas concentraciones en vacunas, cosméticos, medicaciones oftalmológicas y otorrinolaringológicas, como antiséptico tópico y en preparaciones de corticoides tópicos e intramusculares y es uno de los alérgenos más comunes presentes en estas preparaciones.

Actúa como agente bacteriostático contra bacterias Gram + y Gram -, contra hongos y levaduras.

A continuación, se incluyen las posibles fuentes de timerosal en concentraciones de 0,001% a 0,1%:

- ❖ Vacunas: difteria, tétano, pertussis, hepatitis B, influenza, estafilococo, salmonela, meningococo A.
- ❖ Inmunoglobulinas: RhoD
- ❖ Productos sanguíneos y plasma.
- ❖ Medicaciones tópicas: oculares, nasales, dermatológicas.
- ❖ Soluciones para el mantenimiento y la limpieza de lentes de contacto.
- ❖ Desinfectantes cutáneos.
- ❖ Cremas y lociones cosméticas, pastas dentales, enjuagues bucales.

Incidencia

Representa de un 1% a un 20 % de los patch-test positivos en pacientes con alergia de contacto, y un 10% de los pacientes con prueba de parche positiva al timerosal presentan reacción adversa al timerosal que está presente en vacunas.

Factores de Riesgo

Los adultos jóvenes parecen ser los más expuestos.

Manifestaciones Clínicas

Se detectan las siguientes manifestaciones:

- ❖ Reacciones locales persistentes por vacunas.
- ❖ Reacción generalizada y urticaria.
- ❖ Dermatitis de contacto.
- ❖ Urticaria de contacto.
- ❖ Queratoconjuntivitis, otitis externa.
- ❖ Obstrucción laríngea, asma.

Métodos de Diagnóstico

Se realiza prueba de parche con timerosal 0,05%, tiosalicilato ácido 0,1% y cloruro de etilmercurio 0,05%.

Se deben considerar 3 grupos:

- ❖ Positivo al timerosal y negativo al tiosalicilato ácido y los mercuriales.
- ❖ Positivo al timerosal y al tiosalicilato ácido y negativo a los mercuriales.
- ❖ Positivo al timerosal y a los mercuriales pero negativo a los tiosalicilatos ácidos.

Mecanismos

Los radicales etilmercuriales y el ácido tiosalicílico parecen ser los determinantes antigénicos.

Manejo

Se demostró fotosensibilidad cruzada entre tiosalicilatos y productos que producen fotosensibilidad (sensibilización al timerosal con fotosensibilización al piroxicam).

La hipersensibilidad al timerosal no implica alergia al mercurio.

Una prueba de parche positiva al timerosal puede representar un hallazgo sin significación clínica relevante.

Debe reemplazarse por soluciones salinas, libres de preservativos en el uso y en el cuidado de las lentes de contacto.

La historia personal de sensibilidad ocular al timerosal no predice ni excluye la reacción a vacunas.

El 90% de los pacientes con patch test positivos toleran la aplicación intramuscular, razón por la cual las vacunas que contienen timerosal resultan habitualmente bien toleradas.

Los pacientes sensibilizados a la fracción tiosalicilato ácido deben evitar el piroxicam.

Bibliografía

- Slodownik D, Ingber A. Thimerosal-is it really irrelevant? *Contact Dermatitis* 2005;53:6:324-6.
- Heidary N, Cohen DE. Hypersensitivity reactions to vaccine components. *Dermatitis* 2005;16:3:115-20.
- Van Joost T. Sensitization to thimerosal (Merthiolate) is still present today. *Contact Dermatitis* 1994;31:5:293-8.
- Krob HA, Fleischer AB Jr, D'Agostino R Jr, Haverstock CL, Feldman S. Prevalence and relevance of contact dermatitis allergens: a meta-analysis of 15 years of published T.R.U.E. test data. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:3:349-53.
- Audicana MT, Muñoz D, del Pozo MD, Fernández E, Gastaminza G, Fernández de Corres L. Allergic contact dermatitis from mercury antiseptics and derivatives: study protocol of tolerance to intramuscular injections of thimerosal. *Am J Contact Dermat* 2002;13:3-9.
- Lee-Wong M, Resnick D, Chong K. A generalized reaction to thimerosal from an influenza vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:1:90-4.
- Lebec H, Bachot N, Gaspard I, Kerdine S, Guinépain MT, Laurent J, Pallardy M. Mechanisms of drug-induced allergic contact dermatitis. *Cell Biol Toxicol* 1999;15:57-62
- Goncalo M, Figueiredo A, Goncalo S. Hypersensitivity to thimerosal: the sensitizing moiety. *Contact Dermatitis* 1996;34:3:201-3.
- De Castro JL, Freitas JP, Brandao FM, Themido R. Sensitivity to thimerosal and photosensitivity to piroxicam. *Contact Dermatitis* 1991;24:3:187-92.
- Trujillo MJ, de Barrio M, Rodríguez A, Moreno-Zazo M, Sánchez I, Pelta R, Tornero P, Herrero T. Piroxicam-induced photodermatitis. Cross-reactivity among oxicams. A case report. *Allergol Immunopathol* 2001;29:133-136
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel M. *Drug Allergy*. Editions de Condè, Paris France, 2008