

Dermatitis de contacto por medicamentos

M.^a Ángeles Gonzalo Garijo¹, Gabriel Gastaminza Lasarte²

¹Servicio de Alergia. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

²Servicio de Alergia. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria.

Concepto

La dermatitis de contacto es una reacción inflamatoria de la piel producida por el contacto directo con agentes externos¹.

Epidemiología

La dermatitis de contacto inducida por fármacos de aplicación tópica era muy frecuente hace unos años y es todavía común en nuestros días. De hecho, es la patología cutánea más frecuente dentro de las dermatitis inducidas por fármacos^{2,3}.

Su incidencia varía considerablemente de un país a otro dependiendo de los hábitos de prescripción locales, del número de fármacos incluidos en las series estándar de diagnóstico y de las características clínicas de los pacientes testados^{2,4}.

El tipo de fármacos implicados en estas reacciones ha variado a lo largo del tiempo. Mientras que la dermatitis inducida por fármacos tópicos muy usados hace unos años (penicilinas, sulfonamidas, preparados de mercurio, prometazina, etc) ha disminuido o incluso desaparecido, sin embargo, ha ganado significación la atribuida a fármacos introducidos recientemente^{2,3}.

De todos los casos de dermatitis alérgica de contacto, el 14-40% son causados o complicados por alergia a preparados tópicos².

Los problemas de la dermatitis de contacto afectan en particular a pacientes con dermatitis eczematosa debida a otras causas, a individuos con otras dermatosis (especialmente dermatitis de estasis y úlceras en las piernas), a los trabajadores del medio hospitalario y a los empleados de la industria farmacéutica^{2,3}.

Factores que favorecen el desarrollo de la dermatitis de contacto

La aparición de dermatitis de contacto en respuesta a la aplicación de fármacos tópicos depende de varios factores:

Uno de los más importantes es el **potencial intrínseco de sensibilización** que tenga el fármaco. A este respecto hay que señalar, sin embargo, que sensibilizantes potentes pueden tener una incidencia de sensibilización baja a causa de su infrecuente uso (por ejemplo, el mercurio); por el contrario, una incidencia de sensibilización alta puede asociarse a sensibilizantes más débiles pero muy empleados (por ejemplo, la neomicina).

Con el fin de aumentar la absorción percutánea y así la actividad terapéutica del principio activo, éste se emplea con frecuencia a **altas concentraciones** o en **vehículos**, como el dimetilsulfóxido, capaz de inducir cambios estructurales o químicos en la capa barrera de la epidermis. Ello también aumenta la probabilidad de inducir irritación o alergia de contacto.

Asimismo, los **vendajes oclusivos** empleados a veces con las preparaciones tópicas, que aumentan la penetración del principio activo por un factor de 10 o más, podrían también favorecer el desarrollo de la dermatitis².

Sin embargo, el factor más importante que favorece la dermatitis de contacto por los fármacos tópicos es el **estado de la piel**, asociado con mucha frecuencia a patología cutánea y caracterizado por la pérdida de la integridad de la barrera cutánea. Esto es atribuible a varios factores, como a la lesión de la piel por ácidos o álcalis, o a la inflamación cutánea exógena o endógena presente en varias enfermedades cutáneas. Por estas razones, la dermatitis de contacto por fármacos tópicos se presenta con más frecuencia asociada a dermatosis preexistentes y, en particular, a situaciones en las que la barrera epidérmica está ausente, como en el caso de dermatitis erosivas, ulcerativas o traumáticas.

La dermatitis de contacto inducida por fármacos se puede desarrollar en cualquier **localización cutánea**. Sin embargo, ciertas áreas tienen mayor riesgo que otras. Esto se debe probablemente a la aplicación más frecuente de fármacos en esas localizaciones, a la existencia de lesiones cutáneas persistentes en esas zonas y al grado de oclusión o semioclusión de la piel en áreas específicas^{2,3}.

La zona más vulnerable es la parte inferior de la pierna en relación con el eczema crónico de estasis preexistente o úlceras de tipo arterial o mixto. La incidencia de dermatitis alérgica de contacto producida por preparaciones tópicas oscila entre el 40% y el 90% según las series (con una media del 60%). Los alérgenos responsables con mayor frecuencia son neomicina, benzocaína, parabenos, alcoholes de la lana y bufexamac⁵.

Otras localizaciones de alto riesgo son las zonas perianal y perineal en ambos sexos. Los fármacos implicados con más frecuencia son neomicina, benzocaína y etilendiamina. En algunas series la incidencia de alergia a fármacos en el eczema perianal es del 22,8%. Esta elevada vulnerabilidad se debe probablemente a la facilidad con que se desarrollan lesiones erosivas en esta zona con lo que se facilitaría la absorción percutánea de los alérgenos. Sin embargo, hay que tener en cuenta otros factores, como la anatomía específica de la zona, su alta humedad, el grosor de la capa submucosa y el frotamiento mecánico⁶.

Zonas de riesgo más o menos moderado son las orejas y los párpados, debido a la existencia de patología previa, como la otitis externa crónica, y al frecuente uso de colirios. En las preparaciones oftálmicas el timerosal y la fenilefrina aparecen implicados con cierta frecuencia como causas de dermatitis alérgica de con-

tacto. En algunos trabajos en pacientes con sospecha de reacciones adversas por medicamentos oftálmicos, los antibióticos neomicina y gentamicina son los alérgenos más relevantes (13,9% para el primero y 9,3% para el segundo)⁷.

Algunos autores han realizado pruebas con el fin de valorar el riesgo de dermatitis alérgica de contacto en localizaciones cutáneas concretas y en determinados grupos de pacientes. Las manos son una localización de muy bajo riesgo. Por otro lado, los pacientes con dermatitis atópica y psoriasis no desarrollan fácilmente dermatitis de contacto (a pesar del uso frecuente de preparaciones tópicas)².

Formas clínicas

El contacto con fármacos tópicos aplicados sobre la piel o las mucosas puede inducir diferentes cuadros clínicos con patogenia variable (tabla I), que implican tanto mecanismos inmunológicos (tipos I, III y IV) como no inmunológicos².

Dermatitis de contacto irritativa

Es producida con frecuencia por agentes químicos usados con fines médicos, los cuales lesionan directamente la piel en el lugar de contacto (tabla II).

La intensidad de la reacción depende de la concentración del agente, de la

TABLA I Dermatitis de contacto eczematosa y no eczematosa inducida por medicamentos tópicos
Cuadros clínicos
Dermatitis de contacto eczematosa Dermatitis de contacto (irritativa, alérgica, fotoalérgica, fototóxica) Dermatitis de contacto "airborne" (irritativa, alérgica, fotoalérgica, fototóxica) Urticaria de contacto Urticaria por fotocontacto
Dermatitis de contacto no eczematosa Erupciones eritema multiforme-like Dermatitis de contacto liquenoide Dermatitis de contacto purpúrica Acné-foliculitis Prurito (irritación subjetiva) Decoloración de la piel Dermatitis de contacto linfomatoide Dermatitis de contacto pustular alérgica "Halogenosis" de contacto Necrosis Efectos colaterales

TABLA II
Medicamentos tópicos que causan con frecuencia dermatitis de contacto irritativa

Agentes oxidantes		
Peróxido de hidrógeno	Peróxido de benzoilo	Cantaridina
Hipoclorito	Permanganato potásico	Bromo
Yodo libre	Povidona yodada	
Agentes desnaturalizantes		
Formaldehído	Cloruro de mercurio	
Fármacos queratolíticos		
Acido salicílico	Resorcinol	Pirogalol
Solventes orgánicos		
Alcoholes	Propilenglicol	Eter etílico
Cloroformo		
Otros medicamentos		
Alquitrán	Ditranol (antralina)	Timerosal
Violeta de genciana	Hexaclorofeno	Compuestos mercuriales
Clorhexidina	Cápsico	AINEs
Tretinoína	Derivados del amonio cuaternario	

duración de su acción, de sus propiedades químicas, de la susceptibilidad individual del sujeto expuesto y de factores endógenos muchos de ellos desconocidos^{2,8}.

La dermatitis de contacto irritativa inducida por medicamentos tópicos es sobre todo de tipo agudo. Las lesiones se desarrollan tras la primera exposición a las pocas horas del contacto. Aunque es raro, pueden aparecer después de días o meses de exposición repetida (dermatitis de contacto irritativa crónica), dependiendo de las propiedades químicas de la sustancia en cuestión y de las características estructurales y funcionales de la piel afectada.

Las manifestaciones cutáneas en la forma aguda de la dermatitis de contacto irritativa, aunque variables, consisten generalmente en intenso eritema e importante edema con ampollas de tamaño variable. En algunos casos pueden desarrollarse quemaduras y ampollas de gran tamaño. Al cesar el contacto la lesión evoluciona con ruptura de las ampollas, formación de costras, descamación y reparación del epitelio. En algunos casos, el cuadro puede estar complicado por infecciones bacterianas secundarias con desarrollo de pústulas, linfangitis o linfadenitis^{2,8,9}.

Los factores exógenos y endógenos que pueden influir en la respuesta irritativa de la piel frente a la acción de los contactantes se resumen en la tabla III⁸.

Dermatitis de contacto alérgica

Es la forma más frecuente de dermatitis de contacto inducida por fármacos tópicos y se produce con más frecuencia como complicación de un eczema preexistente inducido por otros irritantes o sensibilizantes o como complicación de una

TABLA III
Factores que influyen en la respuesta irritativa de la piel

Factores exógenos	Factores endógenos
Tipo de sustancia (estructura química, pH...)	Susceptibilidad individual
Cantidad de sustancia absorbida (solubilidad, vehículo, concentración, método y tiempo de aplicación)	Piel fácilmente irritable (<i>sensitive skin</i>)
Región corporal	Atopia
Temperatura corporal	Incapacidad de desarrollar "endurecimiento" de la piel
Factores mecánicos (presión, fricción, abrasión)	Hiperirritabilidad secundaria (<i>status eczematicus</i>)
Condiciones climáticas (temperatura, humedad, viento)	Factores raciales
	Edad
	Sensibilidad a la luz ultravioleta

dermatosis de diferente naturaleza. En tales casos, la alergia producida por los medicamentos tópicos puede manifestarse por sí misma de varias formas, desde la exacerbación local con aumento del eritema y del prurito, hasta la diseminación a otras localizaciones (precedida en la mayoría de los casos por exacerbaciones locales, sobre todo en las úlceras de las piernas y eczema de estasis)².

A veces pueden aparecer **lesiones eczematosas diseminadas** a distancia sin el desarrollo de reacciones locales, como en el caso de preparaciones tópicas de corticoides potentes que son capaces de suprimir la reacción local en el lugar de aplicación pero no su extensión a otras localizaciones¹⁰. Algunos autores han comunicado algunos casos de linfangitis eczematosa con linfadenopatías regionales como signo de sensibilización en ausencia de reacción local².

Otra posible complicación de la dermatitis por medicamentos tópicos es la **eritrodermia generalizada persistente**. Es un cuadro muy grave, afortunadamente raro en nuestros días, que suele afectar a adultos o varones de edad avanzada. En general, estos pacientes están sensibilizados a más de un medicamento tópico o a un grupo farmacológico concreto. La dermatitis generalizada es al principio claramente exudativa; después el eritema adquiere un tinte parduzco y finalmente se produce la descamación masiva. Los análisis de sangre muestran hallazgos variables y aparecen poliadenopatías superficiales².

Además de los cuadros clínicos típicos, la dermatitis de contacto alérgica inducida por fármacos tópicos puede presentar **peculiaridades morfológicas** a veces típicas para alérgenos individuales. Por ejemplo, las sulfonamidas producen un rash fácilmente reconocible. Las lesiones principales pueden sugerir el típico eczema con eritema, vesiculación y exudación, mientras que las lesiones secundarias, que pueden rodear a las principales o aparecer a distancia, consisten en elementos eritemato-papulo-vesiculares aislados con tamaño variable entre un grano de mijo y una lenteja, de color rojo intenso y con una base ligeramente infiltrada. Las sulfonamidas se han relacionado también con reacciones de fotosensibilidad y eritema multiforme-like².

La **dermatitis de contacto alérgica "airborne"** (aerotransportada) por medicamentos afecta de forma característica áreas expuestas. Se diferencia de la dermatitis de contacto fotoalérgica en que afecta **a zonas poco expuestas a la luz**, como los párpados superiores (y con frecuencia la conjuntiva), debajo del mentón, detrás de las orejas, el cuero cabelludo y la parte posterior del cuello^{11,12}.

Urticaria de contacto

Ocasionalmente, los fármacos de uso tópico pueden producir una reacción urticarial inmediata al ser aplicados en piel intacta, que puede ser de tipo inmunológico o no inmunológico en función del mecanismo patogénico implicado. Desde el punto de vista clínico, la urticaria de contacto inducida por fármacos puede ser localizada o generalizada y a veces puede estar asociada con manifestaciones extracutáneas como asma bronquial, rinoconjuntivitis, síntomas orolaringeos y digestivos e incluso shock (síndrome de urticaria por contacto). Es posible que un mismo fármaco sea responsable de la reacción urticarial inicial y de una respuesta tardía positiva^{2,13}.

Los síntomas aparecen habitualmente a los 20-30 minutos del contacto, aunque también es posible que aparezcan reacciones tardías horas más tarde, y desaparecen en unas horas¹⁴.

La mayoría de los casos de urticaria de contacto por fármacos son de tipo **no inmunológico**, debidos probablemente a la liberación directa de histamina y otros mediadores y sustancias vasoactivas (tabla IV). La frecuencia y la intensidad de las reacciones dependen de la concentración de las sustancias químicas y de la composición del producto en el cual están incorporadas. Entre las más potentes se incluyen el aldehído cinámico, ácido cinámico, ácido benzoico, ácido sórbico y formaldehído^{13,14}.

TABLA IV		
Fármacos tópicos que causan urticaria de contacto no inmunológica		
Alcanfor	Cinámico, ácido	Nicotínico, ésteres del ácido
Alcoholes	Cinámico, aldehído	Parabenos
Alquitrán, extractos	Clorocresol	Propilenglicol
Azufre	Cloroformo	Resorcinol
Bálsamo del Perú	Dietil fumarato	Salicilato de metilo
Benjuí, tintura de	Dimetilsulfóxido	Sórbico, ácido
Benzaldehído	Eugenol	Verde de metilo
Benzoato sódico	Fenol	Yodo
Benzocaína	Formaldehído	
Benzoico, ácido		
Canela, aceite de	Monoetil fumarato	
Cantárida		
Capsaicina		

La **urticaria de contacto inmunológica** parece ser menos frecuente, aunque se han comunicado numerosos casos con fármacos tópicos (tabla V). En estos casos existe historia previa de exposición asintomática y no es infrecuen-

TABLA V		
Fármacos tópicos que causan urticaria de contacto inmunológica		
Aceite de semillas de alcaravea	Difenilciclopropenona	Nifurozima
Acetil salicílico, ácido	Dinitroclorobenceno	Níquel, sulfato
Acrílico, ácido	Dipirona	Nitroglicerina
Albendazol	1,3-Diyodo-2-hidroxipropano	Oxifenbutazona
Alfatocoferol		Ortofenilfenato
Almidón de maíz	Estearílico, alcohol	
Amilo, alcohol	Estreptomicina	Paraaminodifenilamina
Aminofenazona	Etofenamato	Parabenos
Aminopirina		Parafenilendiamina, derivados
Ampicilina	Fenilmercurio, sales	Parahidroxibenzoico, ácido
Azufre	Fenotiazinas	Penicilinas
Azul básico 99		Pentamidina, isotionato
	Gelatina	Peróxido de benzoilo
Bacitracina	Gentamicina	Pirazolonas, derivados
Bálsamo del Perú		Piretrina
Bencílico, alcohol	Hamamelis	Polietilenglicol
Benzocaína	Hexantriol	Polipropileno
Benzofenona		Polisorbato 60
Benzoico, ácido	Isopropil dibenzoilmetano	Povidona yodada
Buserelina, acetato	Isopropílico, alcohol	Pristinamicina
Butilhidroxianisol (BHA)		Procaina, hidrocloreuro
Butilhidroxitolueno (BHT)	Labetalol	Prometazina, hidrocloreuro
Butilico, alcohol	Lanolina, alcohol	Propilenglicol
	Lidocaína	Propílico, alcohol
Camomila	Lindane	Propiprocaina, hidrocloreuro
Cefalosporinas		Proteínas, hidrolizados
Cetilico, alcohol	Mecloretamina, hidrocloreuro	
Clioquinol	Mentol	Rifamicina
Clobetasol 17-propionato	Merbromina	
Cloramina	Mercurocromo	Salicílico, ácido
Cloranfenicol	Metamizol	Sisomicina
Clorhexidina	Metil etil cetona	Sorbitan, laurato
Clorocresol	Metotrimoprazina	Sulfito sódico
Clorproetazina	Mexiletina, hidrocloreuro	
Clorpromazina	Mezlocilina	Tetraciclinas
Colofonia	Mirra	Thimerosal
Cromoglicato disódico	Monoamilamina	Tropicamida
Denatonium, benzoato	Neomicina	Vainillina
Dietil fumarato	Nicotina	Violeta de genciana
Dietil toluamida	Nicotínico, alcohol	Virginamicina

te que la intensidad de la reacción se incremente con las sucesivas exposiciones. El mecanismo inmunológico más común es el mediado por la IgE, aunque no se puede descartar la participación de otras inmunoglobulinas (IgG o IgM), complemento, etc. Sólo en algunos de los casos publicados se demuestra la existencia de anticuerpos IgE específicos; en la mayoría la sospecha de la reacción no se confirma^{13,14}.

La diferencia entre reacciones cutáneas de contacto de tipo irritativo y la propia urticaria de contacto puede ser muy difícil. Agentes químicos como el formol, el fenol o el ácido hidroclicórico pueden producir habones de forma inmediata tras el contacto, pero que no son evanescentes y suelen evolucionar con eritema, descamación o formación de costras. Algunas sustancias son sólo urticariantes por contacto, como los ésteres del ácido nicotínico; otras sustancias que producen habones por contacto son puros irritantes, como el lauril sulfato sódico, y otras tienen ambas propiedades, como el fenol y el dimetil-sulfóxido¹⁵.

Reacciones de contacto fototóxicas y fotoalérgicas

Ambas ocurren como consecuencia de la aplicación tópica de un fármaco seguida de irradiación. Aunque en comparación con la dermatitis de contacto estas reacciones son poco frecuentes, la lista de fármacos capaces de producirlas aumenta cada día (tablas VI y VII).

TABLA VI	
Fármacos tópicos fototóxicos	
Alquitranes y derivados	Fenticlor
Amilo dimetil PABA	Fluorouracilo
	Formaldehido
Bálsamo del Perú	Furocumarinas
Benoxaprofeno	
Benzofenona-3 (oxibenzona)	Isoamil-p-N, N'-dimetilaminobenzoato
Buclosamida	Isopropil dibenzoilmetano
Cadmio, sulfuro	8-Metilpsoralen
Cinoxate (2-etoxietil-p-metoxicinamato)	4-Metilbenciledeno alcanfor
Clorpromazina	Musk ambrette
Colorantes: acriflavina, azul de metileno, eosina, eritrosina, fluoresceína, rosa de bengala...	Sulfanilamida
	Sulfisoxazol
	Salicilanilidas halogenadas (bithionol, fenticlor, hexaclorofeno, diclorofeno, triclocarban)
Desoximetasona	
Dibenzotiona (sulbentine)	
2-etoxietil-p-metoxicinamato	Tánico, ácido (trioleato de digallol)
	Tribromsalan
Fenotiazinas	Triclosan

TABLA VII
Fármacos tópicos fotoalérgicos

Aceites esenciales: bergamota, cedro, limón, lavanda, lima, madera de sándalo...	Furocumarinas
6-Acetoxi-2,4-dimetil-m-dioxano	Gliceril PABA
AINE (ketoprofeno, ibuproxam, ácido tiaprofénico...)	Hexaclorofeno
Alquitrán de hulla (derivados)	Homosalato (homomentil salicilato)
	Hidrocortisona
Benzidamina	Isoamil-p-metoxicinamato
Benzocaína	Isobutil PABA
Benzofenona-3 (oxibenzona)	4-Isopropil dibenzoilmetano (Eusolex 8020)
Benzofenona-4 (sulizobenzona)	
Benzofenona-10 (mexenona)	Ketoprofeno
Betacaroteno	
Bithionol	Laca rojo brillante
5-Bromo-4'-clorosalicilanilida (Multifungin)	
Buclosamida (clorosalicilamida)	6-Metilcumarina
Butilmetoxidibenzoilmetano (Parsol 1789)	Micanodin
	Minoxidil
Carbimazol	Musk ambrette
Cinamatos	Musk moskene
Cinámico, aldehído	Musk xylene
Cinoxato (2-etoxietil-p-metoxicinamato)	
Clorhexidina	Oak moss
Clormercaptodicarboximida	Octil dimetil PABA (Escalol 507)
Cloro-2-fenilfenol	Octilmetoxicinamato (Parsol MCX)
Clorpromazina	
Clorprotixeno	PABA y derivados
Cumarinas (derivados)	Parafenilendiamina
	Piroxicam
Dibenzotiona	Procaina, hidrocioruro
Dibromsalan	Prometazina
Dibucaína	
Diclorofeno	Quinina, sulfato
Difenhidramina	
Digalloil trioleato	Sulfanilamida
Dimetoxano	Suprofen
Dimetoxidibenzoilmetano	
	Tetraclorosalicilanilida
Eritromicina	Tiaprofénico, ácido
Estilbenos	Tiocolchicósido
	Tiourea, dimetiltiourea
2-Fenil-5-metilbenzoxazol (witisol)	Toluidina roja
Fenilbenzilimidazol	Tribromsalan
Fenofibrato	Triclocarban
Fenotiazinas	Triclosan
Fenticlor	
Formaldehído	Zinc piritione

Las **reacciones fototóxicas** no dependen de mecanismos inmunológicos y pueden ser provocadas en la mayor parte de los individuos expuestos ya desde la primera exposición a la sustancia química si la concentración de la misma y la cantidad y la calidad de la luz son adecuadas y suficientes. Clínicamente se manifiestan por lesiones en las áreas expuestas con eritema, edema y vesiculación en forma de reacción inflamatoria actínica exagerada con límites muy precisos. Excepcionalmente el eritema dura meses y se acompaña de hiperpigmentación más o menos acusada en la región afectada.

Las **reacciones fotoalérgicas** aparecen en un pequeño número de individuos que han sido sensibilizados por exposiciones previas a la sustancia que actúa como fotosensibilizante. El fenómeno primordial es que la radiación lumínica da lugar a la transformación de una sustancia química en un alérgeno. Se traduce por una lesión de morfología eczematoides, capaz de diseminarse por fuera de los límites de las zonas expuestas a la luz y que puede persistir varias semanas a pesar de suprimir la exposición.

Algunos fármacos pueden producir ambos tipos de reacciones^{14,16}.

Dermatitis de contacto no eczematosas

Las reacciones de contacto cutáneas se presentan habitualmente como erupciones eczematosas, pero algunas no lo son. Las diferentes reacciones de contacto no eczematosas se pueden clasificar en los siguientes grupos¹⁷:

Erupciones tipo eritema multiforme o erupción de pápulas urticarianas y placas

Parecen ser una manifestación de una reacción alérgica de tipo retardado y habitualmente se asocian con pruebas epicutáneas positivas. La morfología de estas erupciones se ha descrito como las típicas lesiones en diana, lesiones eritematovesiculares o urticariales. El mecanismo patogénico exacto se desconoce, pero podría tratarse de una reacción por inmunocomplejos. Además de los medicamentos, pueden ser producidas por maderas, plantas, metales y productos químicos.

La **presentación** característica de este tipo de lesiones suele comenzar de 1 a 14 días después de un episodio de dermatitis de contacto alérgica. La zona de contacto inicial puede ser eczematosa, pero se hace urticarial en pocos días. Aparecen erupciones de placas y/o pápulas urticarianas eritematosas alrededor de la zona de contacto inicial y también con frecuencia a distancia. Las erupciones, algunas de las cuales son "en diana", persisten habitualmente más tiempo que la lesión eczematosa inicial y pueden aparecer después de la mejoría de la dermatitis inicial. Suelen ser pruriginosas.

Las pruebas epicutáneas con el fármaco sospechoso suelen ser positivas, con frecuencia de tipo vesicubuloso y ocasionalmente urticariales.

La **histología** de estas lesiones suele ser inespecífica. La epidermis es normal o muestra mínima espongirosis. Hay leve edema en las capas superiores de la dermis y leve infiltración perivascular linfocítica. Raramente se encuentra degeneración vacuolar de las células basales. No se observa necrosis epidérmica o infiltración de la interfase a diferencia de lo que ocurre en el eritema multiforme.

El **diagnóstico diferencial** con el eritema multiforme clásico suele ser sencillo ya que la morfología de las lesiones, su evolución clínica e histología suelen ser diferentes. Las lesiones del eritema multiforme suelen tener distribución acral, aparecen en grupos y son casi siempre "en diana".

Se han descrito numerosos **medicamentos tópicos** capaces de producir este cuadro: pirrolnitrina, sulfonamidas, prometazina, bálsamo del Perú, clioquinol, etilendiamina, mefenesina, proflavina, econazol, vitamina E, furazolidona, nifuroxina, escopolamina... Algunos de estos pacientes presentan lesiones vasculíticas o purpúricas e incluso reacciones generalizadas.

Erupción purpúrica pigmentada

Es una manifestación poco frecuente de la dermatitis de contacto. La erupción es habitualmente asintomática, de tipo macular o purpúrica, con o sin prurito o eritema previo y adopta posteriormente un tono marrón que va desapareciendo progresivamente. El mecanismo exacto de la reacción no se conoce. Entre las causas conocidas de esta reacción se mencionan además de medicamentos tópicos (bálsamo del Perú, proflavina), productos químicos empleados en la elaboración de las gomas (p-fenilendiamina, isoprípil-N-fenil-p-fenilendiamina -IPPD-), tintes...

Erupción liquenoide y tipo liquen plano

Ambas son manifestaciones raras de la dermatitis de contacto producida por algunos medicamentos tópicos (aminoglucósidos), reveladores fotográficos, cobre, sales de níquel, resinas epoxy y mercurio en amalgamas dentales.

Las erupciones aparecen como pápulas o placas oscuras o violáceas en las zonas expuestas al alérgeno, aunque pueden aparecer también a distancia.

En un caso descrito con neomicina las pruebas epicutáneas fueron útiles para el diagnóstico. La histología en este caso mostraba un infiltrado mononuclear como una banda en la dermis superficial.

Erupción bullosa

Su aspecto es similar al pénfigo bulloso. Se ha descrito como manifestación de la dermatitis de contacto por aldehído cinámico y alcohol cinámico. Los estudios de inmunofluorescencia directa son negativos y las pruebas epicutáneas pueden ser positivas. El mecanismo de esta reacción se desconoce.

Erupción granulomatosa

Las reacciones de contacto por metales y sales metálicas (zirconio, sílice, magnesio, berilio, mercurio, cromo, cobalto, aluminio, cadmio...) y colágeno pueden

manifestarse como erupciones granulomatosas. Algunas de estas reacciones son alérgicas y otras no.

Las sales de zirconio son una causa bien conocida de reacciones granulomatosas alérgicas. Aparecen 4-6 semanas después del contacto. El eczema suele estar presente, pero el prurito es mínimo. Las erupciones suelen estar confinadas a la zona de aplicación. La histología muestra células epitelioides y puede ser indistinguible del sarcoide. Las pruebas epicutáneas son positivas.

Las erupciones granulomatosas pueden ocurrir tras la administración de vacunas que contienen hidróxido de aluminio. En estos pacientes las pruebas epicutáneas con cloruro de aluminio y/o cámaras de aluminio Finn Chambers son positivas.

Erupción pustulosa

Las reacciones pustulosas por contactantes se caracterizan por la aparición de pústulas estériles y transitorias. Las causas más frecuentes son las sales metálicas (cobre, níquel, arsénico, mercurio...) y entre los fármacos implicados se ha descrito la nitrofurazona y el tricloroetileno. El significado de estas reacciones es especulativo. Para algunos autores representaría una reacción aumentada de la inflamación previa más que una reacción irritativa o alérgica; otros creen que tales reacciones son habitualmente irritativas, pero pueden ser también manifestación de reacciones alérgicas. Los pacientes atópicos parecen más predispuestos para sufrirlas¹⁷.

Dermatitis de contacto sistémica

Un aspecto de la dermatitis de contacto alérgica, con frecuencia poco considerado, es que la administración sistémica del mismo alérgeno o de una sustancia químicamente similar puede provocar el mantenimiento de la dermatitis alérgica de contacto primaria, su recurrencia o su diseminación. Entre los numerosos preparados responsables, los fármacos están entre los implicados con más frecuencia. El fármaco en cuestión puede ser administrado por vía oral, intravenosa, percutánea o por inhalación^{2,4,18,19}.

En general, la clínica de la reacción sistémica es la de un eczema más o menos extenso, con lesiones eritematosas, vesiculosas y descamativas. A veces hay manifestaciones más específicas. Una de las más frecuentes es el rash dishidrótico de las manos, con o sin eritema, limitado a las palmas y a la cara palmar de los dedos. Otra es un rash eritematoso, edematoso y vesicular diseminado o localizado de forma simétrica en las axilas, párpados y flexuras del codo, cuello y genitales (síndrome de Baboon). Ocasionalmente, se han comunicado casos de dermatitis de contacto generalizada tipo eritema multiforme, púrpura o vasculitis. En algunos pacientes, la administración oral del fármaco provoca la reagudización de las pruebas epicutáneas (*flare-up*)^{18,19}. En determinadas circunstancias se pueden asociar manifestaciones sistémicas, como cefalea, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea².

El mecanismo patogénico de las reacciones sistémicas es todavía oscuro. La provocación con el fármaco responsable reproduce la reacción, habitualmente

entre 6 y 12 horas después. Este hecho, junto con otras observaciones clínicas mencionadas anteriormente, sugiere que estas reacciones podrían ser el resultado de la combinación de mecanismos inmunológicos tipos III y IV. Sin embargo, los pocos datos experimentales relevantes disponibles no han aclarado el problema y los resultados de los diferentes autores respecto al papel de los inmunocomplejos circulantes no ha sido confirmado por todos ellos^{2,18}.

Habitualmente, la reacción sistémica ocurre en un sujeto previamente sensibilizado por vía tópica, aunque el caso contrario también puede suceder. En la tabla VIII se recogen algunos fármacos y compuestos químicamente relacionados capa-

TABLA VIII	
Fármacos tópicos responsables de dermatitis de contacto alérgica y fármacos sistémicos químicamente relacionados que pueden producir dermatitis de contacto sistémica	
Fármacos tópicos	Fármacos sistémicos relacionados
Aciclovir	Aciclovir
AINE	AINE
Alprenolol	Alprenolol
Anestésicos locales de tipo éster	Anestésicos locales de tipo éster
Anestésicos locales de tipo amida	Anestésicos locales de tipo amida
Capsaicina	Capsicum (<i>Capsicum frutescens</i>)
Clonidina	Clonidina
Cloranfenicol	Cloranfenicol
Corticoides	Corticoides
Efedrina	Pseudoefedrina, norefedrina
Estreptomina	Estreptomina
Etilendiamina	Aminofilina
Heparinas	Heparinas
Hidroxiquinolinas	Iodoclorhidroxiquina
Imidazoles	Imidazoles
Mercurio	Derivados orgánicos e inorgánicos del mercurio
Neomicina	Kanamicina
	Paramomicina
	Gentamicina
	Framicetina
Nistatina	Nistatina
Nitroglicerina	Nitroglicerina
PABA	Ver sulfonamidas
Penicilina	Derivados de la penicilina
Prometazina	Antihistamínicos Fenotiazinas
Sulfonamidas	Anestésicos locales del grupo para
	Ácido p-amino salicílico
	Colorantes "azo"
	Sulfonilureas
	Sulfametoxazol

ces de inducir dermatitis de contacto sistémica. Algunos pacientes sensibilizados a ellos por vía tópica pueden sufrir reacciones sistémicas cuando estos fármacos son administrados por vía oral o parenteral^{2,18,19}. Aunque en los textos consultados se comenta esta posibilidad, no hay publicaciones que aborden este tema de forma minuciosa y lo único que se encuentra al hacer la búsqueda bibliográfica son casos aislados y no siempre bien documentados.

Así, se describen pacientes con dermatitis de contacto alérgica por **penicilina** que sufrieron recidivas de las lesiones tras la administración de estos fármacos por vía oral^{2,18,19}.

En el caso de la dermatitis alérgica de contacto por **sulfonamidas** se han observado reacciones sistémicas tras la administración de antidiabéticos orales derivados de ellas (sulfonilureas) y con el sulfametoxazol. Por el contrario, otros derivados (como la diaminodifenilsulfona o la salicilazosulfapiridina) son tolerados sin problemas².

Algunos autores sugieren que a los pacientes con historia de dermatitis de contacto alérgica por **AINE** se les debe aconsejar que eviten la administración sistémica de los fármacos del mismo grupo al que están sensibilizados por vía tópica, salvo que se demuestre su tolerancia mediante pruebas de administración controlada con la adecuada supervisión médica²⁰. Por el contrario, la sensibilización a los salicilatos tópicos (ácido salicílico, salicilamida, salicilato de glicol) no contraindica la administración sistémica de ácido acetil salicílico¹⁹.

Actualmente, la **etilendiamina** es uno de los sensibilizantes más comunes. Se emplea en varios procesos industriales como estabilizador en preparaciones tópicas usadas como antifúngicos y antibióticos. También se incluye en la presentación inyectable de la teofilina (aminofilina), que es una combinación de teofilina y etilendiamina, e incluso algunas presentaciones orales de teofilina también la incluyen. Los pacientes con dermatitis de contacto por etilendiamina pueden presentar reacciones sistémicas tras su administración oral o parenteral^{2,18,19}. Sin embargo, los antihistamínicos derivados de la etilendiamina, como tripelenamina, antazolina, metapirilene, hidroxizina y pirilamina suelen ser bien tolerados por los pacientes sensibilizados a etilendiamina²¹.

Los pacientes sensibilizados por contacto a algunos **derivados imidazólicos**, como miconazol o econazol, también pueden presentar reacciones tras su administración sistémica^{2,19}.

Los pacientes sensibilizados al **thiomersal** pueden presentar reacciones tras la administración sistémica de **piroxicam**¹⁹.

Las reacciones sistémicas por algunos fármacos pueden ocurrir también en pacientes con dermatitis alérgica de contacto por sustancias sin uso médico pero químicamente relacionadas. Es lo que ocurre en pacientes con dermatitis alérgica de contacto por tetrametiluram disulfuro cuando son tratados con **Antabus** (tetraetiluram disulfuro) y en pacientes con dermatitis de contacto por parafenilendiamina tras la administración de **colorantes del grupo azo o fármacos del grupo para**^{2,18}.

Finalmente, los individuos con dermatitis alérgica de contacto inducida por **capsaicina** (incluida en la composición de rubefacientes antirreumáticos y emplastos analgésicos) tienen riesgo de desarrollar reacciones generalizadas tras la ingesta de comidas con cápsico (chile, cayena o guindilla)².

Reacciones cruzadas

Las reacciones cruzadas suceden entre productos químicos con estructuras similares. Ello supone que un individuo sensibilizado a una sustancia (alergeno primario) presenta una reacción parecida tras la exposición a otra sustancia (alergeno secundario) sin haber tenido contacto previo con ella^{22,23}. Sin embargo, la estructura química no es el único factor para que tal reacción ocurra; en la piel, la penetración del alergeno determina la exposición al sistema inmune y según la metabolización o transformación que sufra la sustancia en la piel se formará o no el antígeno²³.

El conocimiento de las reacciones cruzadas es de gran importancia en el caso de las dermatitis de contacto inducidas por fármacos. Con ello se evitan no sólo las recidivas sino también la extensión del eczema². Este fenómeno se ha descrito con varios grupos farmacológicos (tabla IX)^{2,19,21}.

Una sustancia que contiene un grupo químico similar al del agente sensibili-

TABLA IX	
Grupos farmacológicos con reactividad cruzada	
Grupo para (derivados del p-aminofenol)	
Anestésicos locales derivados del ácido p-aminobenzoico (PABA)	
Antiarrítmicos derivados de la procainamida	
Ácido PABA (contenido en filtros solares)	
Paraaminobenzoato potásico	
Fenotiazinas	
Sulfonamidas:	Antiinfecciosas
	Diuréticas (furosemida, tiazidas, acetazolamida)
	Hipoglucemiantes orales (sulfonilureas)
Aditivos:	Colorantes diazoicos (hidracina y tartracina): Presentes en alimentos y medicamentos
	Anilinas y parabenos (ésteres del ácido parahidroxibenzoico)
Parafenilendiamina: Tintes, vulcanizado del caucho	
Antibióticos aminoglucósidos	
Fenotiazinas	
Esteres del ácido parahidroxibenzoico	
Hidroxiquinolinas halogenadas	
Penicilinas y derivados	
Salicilanilidas halogenadas	
Etilendiamina y antihistamínicos relacionados	
Imidazoles	
Compuestos de amonio cuaternario	
AINE	
Fármacos antivirales	
Corticosteroides	
Derivados de la hidroquinona	
Derivados de la piperazina	
Compuestos paranitro	
Thiuram sulfuros (en escabicidas y desinfectantes)	

zante puede producir una reacción de dermatitis de contacto si su geometría espacial se parece lo suficiente a la del agente desencadenante. Existen varias posibilidades para que entre 2 sustancias químicas (A y B) se produzcan reacciones cruzadas:

- 1.- Ambas son haptenos similares, química y estructuralmente.
- 2.- "A" es metabolizada a un hapteno similar a "B".
- 3.- "B" es metabolizada a un hapteno similar a "A".
- 4.- Ambas son metabolizadas a haptenos similares²¹.

Las reacciones cruzadas no se reconocen a veces debido a la amplia distribución de los alérgenos, no sólo en la composición de fármacos, y a los numerosos sinónimos que se emplean para su denominación. En otros casos, las aparentes reacciones cruzadas no son tales. Esto ocurre cuando la sustancia que presumiblemente reacciona está incluida en una mezcla que contiene al sensibilizador. En este caso la reacción está dirigida con mayor probabilidad al sensibilizador original^{21,22}. Por ejemplo, una reacción positiva en prueba epicutánea al ácido cinámico en un paciente que también reacciona al bálsamo del Perú es debida probablemente al ácido cinámico presente en el segundo, más que a una reacción cruzada entre ellos²¹. Otra categoría de falsas reacciones alérgicas es la posibilidad de que una de las sustancias se comporte como un prohapteno que se transforma en el hapteno sensibilizante y, finalmente, pueden ocurrir sensibilizaciones múltiples, lo que se conoce como polisensibilización^{21,22}.

Hay en la literatura numerosas publicaciones de reacciones cruzadas en la dermatitis de contacto por fármacos. Se comentarán en el apartado "Fármacos causantes de dermatitis de contacto".

“Compound Allergy”

Con este término se define la dermatitis de contacto alérgica producida por el preparado comercial testado mediante pruebas epicutáneas, siendo negativas las pruebas epicutáneas de los ingredientes por separado. Este tipo de reacciones se identifican sobre todo en las reacciones por cosméticos o preparaciones farmacéuticas. Su diagnóstico requiere que se cumplan los siguientes criterios:

1. La reacción debe ser alérgica y no irritativa.
2. Las pruebas epicutáneas con los componentes de la preparación por separado deben ser negativas.
3. Las pruebas epicutáneas con la preparación comercial deben ser positivas.
4. Se deben conocer todos los componentes incluidos en la preparación y todos deben ser testados.
5. Hay que excluir la dermatitis de contacto dependiente del vehículo (denominada por algunos autores *pseudocompound allergy*). Para ello los componentes individuales deben ser testados en el vehículo y concentraciones adecuadas²⁴.

Se han propuesto varias teorías para explicar los posibles mecanismos implicados:

- 1.- **Los ingredientes de la preparación podrían interaccionar dando lugar a un producto alérgico.** Este nuevo producto se ha identificado en algunos casos

mediante cromatografía líquida de alta resolución y mediante sofisticados procesos que incluyen resonancia nuclear magnética y espectroscopia de infrarrojos²⁵.

En este punto hay que considerar 2 tipos de reacciones: 1) la formación del nuevo alérgeno es el resultado inevitable de la interacción de los ingredientes incluidos en la mezcla y 2) la formación del nuevo alérgeno depende de ciertas condiciones ambientales que son imprescindibles (por ej, exposición del producto al sol, a la luz o a elevadas temperaturas...). En el primer caso, todos los usuarios del producto están expuestos al nuevo alérgeno, aunque no es posible predecir cuántos se sensibilizarán. La repercusión de ello es muy importante, ya que si el número de sensibilizaciones es significativo obliga al fabricante a cambiar la formulación de su producto. Por el contrario, en el segundo caso, si condiciones ambientales particulares son las responsables de la formación del alérgeno responsable de la sensibilización es posible que el paciente pueda seguir utilizando el producto siempre y cuando observe las instrucciones de conservación.

2.- **Es posible que la reacción de interacción se produzca en la piel** (no en la preparación) como resultado de la unión a las proteínas o a nivel celular, quizás como resultado de la alteración en el procesamiento del antígeno o de la respuesta de las células T.

En este escenario, los ingredientes de la preparación se combinarían para formar moléculas que podrían estimular la actividad de las células T. Varios mecanismos pueden actuar de forma aislada o en combinación para producir este proceso. Por ejemplo, los ingredientes de un preparado pueden sufrir un cambio conformacional si se unen a proteínas o moléculas inorgánicas como fosfatos o iones calcio. Este cambio puede servir para catalizar la reacción de formación del nuevo alérgeno entre las moléculas necesarias. Por otra parte, las enzimas pueden catalizar una reacción rompiendo las moléculas lo que les permitiría unirse más favorablemente unas con otras.

Los procesos celulares pueden estar también implicados en la formación de un nuevo alérgeno. En el caso de las células presentadoras del antígeno, puede haber una interacción entre las moléculas antes de que sean expresadas en la superficie celular o una vez expresadas. Independientemente de la forma en que tenga lugar, el nuevo alérgeno es presentado a los linfocitos T que son estimulados para diferenciarse produciendo una respuesta alérgica²⁴.

3.- Parece poco probable que los casos documentados de "compound allergy" sean debidos a **errores en la técnica de las pruebas epicutáneas**. Se ha propuesto la hipótesis de que el vehículo utilizado en las pruebas epicutáneas no facilitaría la adecuada liberación del alérgeno y que la preparación en conjunto sería el mejor vehículo para garantizar la absorción. A este fenómeno se le ha denominado "alergia de contacto dependiente del vehículo" y "*pseudocompound allergy*". Por otra parte, la concentración del alérgeno en el parche debe ser suficiente para penetrar en la piel y desencadenar la reacción alérgica^{26,27}.

4.- El correcto diagnóstico de "compound allergy" implica **descartar la dermatitis de contacto irritativa y el síndrome de la piel excitada (o angry back)**. En el primer caso basta con realizar pruebas en controles adecuados y, en el segundo, con repetir las pruebas 2 meses más tarde y confirmar su positividad.

5.- Un punto importante para el diagnóstico es **testar todos los componen-**

tes. Para ello dependemos de la información suministrada por el fabricante, suponemos que veraz, aunque es posible que se produzcan contaminaciones químicas no conocidas por ellos. Este aspecto ha sido descartado por algunos autores que han reproducido las fórmulas en sus propios laboratorios con los mismos resultados que con el producto original.

6.- También se ha descartado con este procedimiento la posibilidad de que la **contaminación bacteriana o fúngica** sea la responsable de un resultado positivo²⁴.

Patogenia de la dermatitis de contacto inducida por fármacos

La dermatitis de contacto puede ser dividida en varias categorías en función de los mecanismos implicados en los resultados clínicos. La DERMATITIS DE CONTACTO IRRITATIVA es esencialmente una respuesta inflamatoria frente a la toxicidad directa de un fármaco o de una sustancia química sobre las células cutáneas. La dermatitis de contacto irritativa es local, tiene un comienzo rápido y se caracteriza principalmente por el eritema²⁸.

Los irritantes pueden afectar la piel de varias formas. A bajas dosis afectan principalmente la capa córnea y producen sequedad y descamación; a altas dosis disuelven las membranas de las células y los lisosomas. La aplicación repetida de pequeñas dosis produce signos de inflamación crónica con acantosis, aumento de la síntesis de DNA y cambios en el metabolismo celular. Otros mecanismos de acción de los irritantes son: el ataque directo de los vasos sanguíneos, la quimiotaxis de polimorfonucleares y la degranulación directa de los mastocitos. De forma experimental se ha observado que la dermatitis de contacto irritativa se asocia a un aumento inmediato y llamativo de IL-6 y TNF- α , mientras que de forma tardía se objetiva un aumento moderado de IL-1 β , IL-2, rIL-2 y GM-CSF. En cualquier caso, se desconocen por el momento los mecanismos fisiopatológicos exactos responsables de este tipo de dermatitis⁸.

La DERMATITIS DE CONTACTO ALÉRGICA es una respuesta inflamatoria retardada mediada por las células T debida a la exposición tópica a fármacos o a sustancias químicas. Se caracteriza por la posible producción de respuestas cutáneas ectópicas y reacciones generalizadas tras la administración sistémica del fármaco implicado. La histología de la dermatitis de contacto alérgica incluye infiltrados perivasculares de linfocitos, espongiosis y edema, con la posible formación de vesículas, paraqueratosis, erosiones y ulceraciones²⁸.

La dermatitis de contacto alérgica es un ejemplo clásico de reacción de hipersensibilidad retardada (tipo IV de la clasificación de Gell y Coombs). Es el prototipo de respuesta inflamatoria cutánea mediada por linfocitos T antígeno-específicos. Los mecanismos fisiopatológicos de estas reacciones son complejos. Durante la fase de inducción, el agente sensibilizante (una sustancia de bajo peso molecular, no inmunogénica por sí misma, que se comporta como un hapteno) es aplicado sobre la piel y se une de forma covalente con macromoléculas de la piel para formar complejos hapteno-carrier que actúan finalmente como antígenos. Las células T con receptores antígeno-específicos en su superficie proliferan, de modo que la exposición posterior a ese antígeno desencadena la reacción clínica objetivada

como dermatitis de contacto. Durante esta fase efectora, los factores que controlan el reconocimiento de la molécula inmunógena por los receptores de las células T son principalmente la naturaleza química del agente desencadenante y la compatibilidad de su geometría espacial con la de los receptores de la superficie de las células T intradérmicas. Estas moléculas receptoras son muy sensibles al volumen y a la forma de los determinantes del complejo hapteno-carrier. Por lo tanto, el agente desencadenante debe tener un tamaño y una geometría espacial similar para ser reconocido por el receptor correspondiente²¹.

Los alérgenos de contacto son habitualmente sustancias de bajo peso molecular que se comportan como alérgenos incompletos (haptenos). Para ser sensibilizantes deben unirse a proteínas. Dentro de ellos se pueden distinguir los siguientes grupos:

- 1) Haptenos electrofílicos: Se unen a los grupos nucleófilos de las proteínas.
- 2) Compuestos que modifican la estructura de algunas proteínas al provocar estrés oxidativo y generación de radicales libres. En ambos casos se forman uniones covalentes que transforman la proteína autóloga en una proteína heteróloga.
- 3) Haptenos lipofílicos: Se unen directamente a los lípidos de las membranas celulares.
- 4) Prohaptenos: Sufren procesos de biotransformación cutánea o extracutánea^{29,30}.

Fármacos y estructuras implicadas en la dermatitis de contacto alérgica

Aunque la mayoría de los mecanismos inmunológicos implicados en la sensibilización por contacto han sido descritos en modelos experimentales basados en el estudio de sustancias químicas, numerosos fármacos son potenciales sensibilizantes por contacto. Los principales agentes farmacológicos implicados son los antibióticos y antisépticos, los antiinflamatorios no esteroideos, los corticoides, los estrógenos y los anestésicos locales^{31,32}. La sensibilización ocupacional por contacto puede también ocurrir con algunos fármacos como propacetamol, sulfonamidas, fenotiazinas, penicilinas y aminoglucósidos. Las porciones sensibilizantes de algunos de estos fármacos han sido estudiadas valorando las reacciones cutáneas frente a compuestos estructuralmente relacionados en pacientes sensibilizados o valorando las reacciones cruzadas de clones de células T humanas específicas para el fármaco en estudio³¹.

Así se ha demostrado que en el **timerosal** hay 2 fracciones sensibilizantes, el grupo mercúrico y el grupo ácido tiosalicílico. Los pacientes sensibilizados no reaccionan frente a la molécula completa de timerosal sino a sus componentes. El grupo mercúrico está implicado en las reacciones cruzadas con el cloruro de etilmercurio, mientras que el grupo ácido tiosalicílico es el responsable de las reacciones cruzadas con un fotoproducto del **piroxicam**³³.

Los **derivados del ácido fibrico**, usados frecuentemente como agentes antilipémicos, pueden causar fotosensibilidad y reacciones cruzadas con el ketoprofeno. La comparación de las estructuras químicas de ambos compuestos sugiere la hipótesis de que el grupo difenilcetona del **ketoprofeno** juega un papel en la sensibili-

zación por contacto o fotocontacto. Esta hipótesis es reforzada por la asociación entre dermatitis de contacto por ketoprofeno y sensibilización a benzofenona-3^{34,35}.

En el caso de los **anestésicos locales** se ha sugerido que la cadena intermedia entre el grupo lipofílico y el grupo ionizable podría jugar un papel en su capacidad sensibilizante³⁶.

Los epitopos de las **penicilinas** han sido extensamente estudiados. Es bien conocido que el anillo β -lactámico de las penicilinas es la diana para el ataque nucleofílico por residuos lisina de proteínas como la albúmina. Se han descrito anticuerpos específicos que reconocen distintos componentes estructurales de las penicilinas como el anillo tiazolidina, las cadenas laterales y el grupo peniciloil, aunque son responsables sobre todo de reacciones de hipersensibilidad tipo I más que de dermatitis de contacto. Más relevantes en este caso han sido los estudios realizados con clones de células T específicos para penicilina con el fin de determinar qué epitopos de la penicilina eran reconocidos por los linfocitos específicos CD4+ o CD8+. Los epitopos reconocidos pueden variar de un clon de células T a otro ya que algunos linfocitos T muestran reactividad cruzada con penicilina G, penicilina V y ampicilina (difieren en su cadena lateral) mientras que otros clones de linfocitos T reaccionan sólo frente a la penicilina G. Por otra parte, ningún linfocito T específico para la penicilina presenta reactividad cruzada con el ácido 6-aminopenicilánico (carece de cadena lateral) o con el cefaclor (cefalosporina con un anillo dihidrotiazina en lugar del anillo tiazolidina, pero con una cadena lateral idéntica a la de la ampicilina). Estos datos en conjunto demuestran que tanto la cadena lateral (especialmente el grupo fenil) como al anillo tiazolidina juegan un papel crítico en la activación de las células T³⁷.

Principales características de los linfocitos T fármaco-específicos implicados en la dermatitis de contacto

Los linfocitos T hapteno-específicos implicados en la dermatitis de contacto alérgica se caracterizan por su perfil de citoquinas y por la expresión de moléculas CD4 o CD8 y el receptor de células T $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$ ³¹.

La hipersensibilidad retardada frente a antígenos proteicos es mediada principalmente por las moléculas del MHC (*major histocompatibility complex*, complejo principal de histocompatibilidad) de clase II restringidas por los linfocitos CD4+³¹. Sin embargo, se han utilizado experimentos de sensibilización por contacto en ratones para demostrar que tanto los linfocitos CD4+ como los CD8+ son activados tras la exposición tópica a sensibilizantes como dinitroclorobenceno, trinitroclorobenceno dinitrofluorobenceno y formadehído³⁸. Se han aislado y clonado linfocitos humanos fármaco-específicos CD4+ y CD8+ a partir de pacientes con dermatitis de contacto. En un trabajo con 57 clones de células T lidocaína-específicos, 48 eran CD4+, 7 eran CD8+ y 2 eran CD4-/CD8-³⁹. Además, hay numerosos artículos que demuestran que los antibióticos betalactámicos o las sulfonamidas pueden desencadenar en humanos respuestas específicas de células T implicadas en reacciones cutáneas de hipersensibilidad inmediata o tardía como exantemas máculo-papulares, necrolisis epidérmica tóxica y exantema pustuloso generalizado

agudo. Sin embargo, la implicación y el papel que los linfocitos CD4+ y CD8+ desempeñan en la dermatitis de contacto alérgica siguen siendo controvertidos³¹. Algunos autores demuestran en ratones que tanto las moléculas del MHC de clase II restringidas por los linfocitos CD4+ como las moléculas del MHC de clase I restringidas por los linfocitos CD8+ son activadas tras la exposición tópica de los ratones con trinitroclorobenceno y que la producción de IL-2 por los linfocitos CD4+ es necesaria para la activación de los linfocitos CD8+ y la subsiguiente producción de la sensibilización por contacto. Estos datos ilustran la cooperación de ambos tipos de células para que la sensibilización sea posible⁴⁰. Por el contrario, otros investigadores encuentran que la activación de las células CD4+ por oxazolona es independiente de la activación de los linfocitos CD8+⁴¹. Finalmente, otros autores demuestran que tanto los ratones con alteraciones en las moléculas del MHC de clase II como los ratones normales tratados con anticuerpos monoclonales anti-CD4 desarrollaban una sensibilización mayor al dinitrofluoro-benceno, lo cual apoya la idea de que los linfocitos CD4+ regulan a la baja la respuesta inflamatoria durante la sensibilización por contacto⁴².

La gran mayoría de los linfocitos T periféricos expresan un receptor de células T formado por 2 cadenas polipeptídicas glicosiladas unidas por puentes disulfuro llamadas α y β . Sin embargo, una subpoblación de linfocitos CD3 expresa un receptor de células T $\gamma\delta$. Tales linfocitos tienen la peculiaridad de ser restringidos por moléculas similares a las del MHC (pero no las clásicamente conocidas) y aparecen aumentados en algunas patologías incluyendo las cutáneas. Así algunos autores encuentran un número aumentado de células de este tipo en la epidermis y dermis de lesiones cutáneas 24 horas después de una exposición a dinitrofluorobenceno en voluntarios humanos. De forma similar, la aplicación de cloruro de mercurio en humanos mediante la técnica habitual de patch test induce la aparición de hasta un 15% de linfocitos T memoria CD3+ gd+ entre los linfocitos CD3+ dérmicos. Estos linfocitos son CD4-/CD8- y su papel exacto no ha sido todavía dilucidado³¹. En el experimento anteriormente comentado con clones de células T lidocaína-específicos, la mayoría de los clones obtenidos eran CD4+ o CD8+ $\alpha\beta$ +, aunque algunos eran CD4-/CD8- $\gamma\delta$ +³⁹.

Una de las características más importantes de los linfocitos T reside en su perfil de secreción de citoquinas. La implicación de las citoquinas de tipo Th1 o Th2 en la sensibilización por contacto ha sido descrita sobre todo en ratones en relación con el dinitroclorobenceno, trinitroclorobenceno, dinitrofluorobenceno y oxazolona. Los datos disponibles demuestran claramente que los sensibilizantes de contacto potentes activan a los linfocitos efectores para producir IFN- γ y que el IFN- γ juega un papel central en las reacciones cutáneas inflamatorias⁴¹. Los linfocitos CD8+ productores de IFN- γ son activados tras la exposición crónica en el ratón a dinitroclorobenceno o formaldehído, pero no tras exposición a sensibilizantes por vía respiratoria como el anhídrido trimelítico. Además, la neutralización del IFN- γ en el momento de la exposición del ratón a trinitroclorobenceno induce una fuerte reducción de la sensibilización por contacto. El IFN- γ , sin embargo, no sólo es producido por los linfocitos CD8+ durante la sensibilización por contacto: la depleción de las células CD4+ de los ganglios linfáticos en ratones tratados con formaldehído produce una reducción sustancial de la producción de IFN- γ ³¹. En humanos, tan-

to los clones de células T CD4+ como CD8+ lidocaína-específicos producen IFN- γ , aunque los primeros producen además IL-4 e IL-5 y los segundos sólo IFN- γ ³⁹. Los linfocitos de sangre periférica de pacientes con dermatitis de contacto por betalactámicos pueden ser estimulados también para expresar IFN- γ mRNA. Tras la activación in vitro de los linfocitos de sangre periférica por betalactámicos libres o conjugados con albúmina se aísla el RNAm total y luego se realiza la amplificación específica del cDNA del IFN- γ tras la transcripción reversa del mRNA. La coamplificación del cDNA celular y estándar permite la evaluación cuantitativa y semicuantitativa del nivel de inducción de mRNA específico. Los experimentos demuestran una inducción preferencial de IFN- γ mRNA tras la activación con penicilina y amoxicilina conjugada con albúmina sérica humana mientras que la inducción era indetectable tras activación con estos fármacos libres. Estos resultados sugieren la posibilidad de que la producción de IFN- γ en estos casos derive de células CD4+³¹. En otros trabajos se ha demostrado que los linfocitos CD4+ humanos penicilina-específicos pueden ser activados por betalactámicos libres o conjugados mientras que las células CD8+ sólo podrían ser activadas por los fármacos en su forma libre⁴³.

En conclusión, hay que subrayar que muchos fármacos de distintos grupos farmacológicos están implicados en la dermatitis alérgica de contacto. Se han identificado algunas estructuras químicas involucradas en tales reacciones, aunque también podrían contribuir en estas reacciones inmunológicas factores individuales no identificados. En modelos experimentales murinos y humanos se ha evidenciado que una respuesta hapteno específica de tipo 1 (Th1 o Tc1) parece crucial para desencadenar la reacción cutánea inflamatoria. Sin embargo, todavía no se ha determinado con exactitud qué características particulares de las células T cutáneas fármaco-específicas darían lugar a la dermatitis de contacto (expresión de receptores de quimioquinas, moléculas de adhesión...)^{28,31}.

Fármacos causantes de dermatitis de contacto

Casi todos los medicamentos aplicados sobre la piel lesionada son capaces de causar sensibilización de intensidad variable. La lista de las preparaciones tópicas habitualmente responsables de tal sensibilización varía de un país a otro dependiendo de los hábitos de consumo y a lo largo del tiempo, dependiendo de los descubrimientos realizados por la industria farmacéutica y del creciente reconocimiento del potencial sensibilizante de los fármacos tópicos^{2,4}.

A continuación describimos los sensibilizantes más comunes agrupados teniendo en cuenta sus indicaciones y características funcionales.

Antibióticos

Los antibióticos de uso tópico comercializados en nuestro país se recogen en la tabla X, así como las concentraciones y vehículos sugeridos para realizar las pruebas epicutáneas.

TABLA X
Antibióticos tópicos comercializados en España

Fármacos	Indicaciones	Concentración	Vehículo
Penicilinas y otros βlactámicos			
Bencilpenicilina	Oft	10.000 UI/gr	vaselina
Aminoglucósidos			
Framicetina	Derm, ORL	20%	vaselina
Gentamicina	Derm, Oft	20%	vaselina
Gramicidina	Derm, Oft	20%	vaselina
Kanamicina	Derm, Oft	20%	vaselina
Neomicina	Derm, Oft, ORL	20%	vaselina
Tobramicina	Oft	20%	vaselina
Macrólidos			
Eritromicina	Derm, Oft	5%	vaselina
Sulfamidas			
Sulfacetamida	Oft	5%	vaselina
Sulfadiazina, plata	Derm	5%	vaselina
Sulfanilamida	Derm, ORL	5%	vaselina
Sulfatiazol	Derm	5%	vaselina
Lincosamidas			
Clindamicina	Derm	1%	agua
Quinolonas			
Ciprofloxacino	Oft, ORL	10-50%	vaselina
Lomefloxacino	Oft		
Norfloxacino	Oft	10-50%	vaselina
Ofloxacino	Oft		
Tetraciclinas			
Clortetraciclina	Derm, Oft	3%	vaselina
Meclociclina	Derm		
Oxitetraciclina	Derm, Oft	10%	vaselina
Antibióticos polipeptídicos			
Bacitracina	Derm	20%	vaselina
Polimixina b	Derm, Oft, ORL	3%	vaselina
Otros			
Cloranfenicol	Derm, Oft, ORL	1%	alcohol
		5-10%	vaselina
Fusídico, ácido	Derm, Oft	2%	vaselina
Metronidazol	Derm	1%	vaselina
Mupirocina	Derm	1-10%	vaselina
Nitrofurazona (nitrofural)	Derm	1%	vaselina
Rifamicina	Oft	0.5%	vaselina
Trimetoprim	Oft, ORL	10%	DMSO

Derm: Dermatología. Oft: Oftalmología.
DMSO: Dimetil Sulfóxido.

Se debe insistir en la evitación de los antibióticos por vía tópica por el riesgo de sensibilización con estos fármacos^{2,4}.

Betalactámicos

La penicilina y sus derivados son muy sensibilizantes por vía tópica^{2,4}. En nuestro país sólo está comercializada la bencilpenicilina en colirio. En la actualidad, la dermatitis de contacto por estos fármacos ocurre sólo en algunos países. Pueden ser causa de dermatitis ocupacional entre el personal sanitario y los trabajadores de la industria farmacéutica²¹.

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos son derivados policatiónicos. Están formados por 2 ó más aminoazúcares unidos a un anillo aminociclitol. Según este anillo derivan 2 grupos fundamentales: el grupo de la estreptidina y el grupo de la 2-desoxiestreptamina⁴⁴. A su vez, en el segundo, la posición de los enlaces de los aminoazúcares da lugar a 2 subgrupos: 4-5 deoxiestreptamina y 4-6 deoxiestreptamina (tabla XI)²².

La estreptomomicina se comporta como un potente sensibilizante por vía tópica. Su empleo es actualmente escaso, pero puede afectar al personal que la fabrica o la maneja. La neomicina es el antibiótico tópico más empleado, siendo responsable del mayor número de dermatitis de contacto entre los antiinfecciosos tópicos^{2,4}.

Las pruebas epicutáneas han resultado muy útiles para el diagnóstico de la der-

TABLA XI	
Aminoglucósidos: Clasificación	
Derivados de la estreptidina	
Estreptomomicina	
Dihidroestreptomomicina	
Derivados de la 4-5 deoxiestreptamina	
Aminoxidina	
Neomicina	
Paramomicina	
Ribostamicina	
Derivados de la 4-6 deoxiestreptamina	
Amikacina	
Gentamicina	
Kanamicina	
Sisomicina	
Tobramicina	

matitis de contacto por aminoglucósidos. Todos ellos se testan al 20% en vaselina, excepto la estreptomina al 10% en agua^{22,45}.

Es frecuente la reactividad cruzada entre los derivados de la desoxiestreptomina, pero no con los derivados de la estreptidina^{4,21,22,45}.

Sulfamidas

Producen con frecuencia dermatitis de contacto cuando se aplican de forma tópica⁴⁵. Fueron reponsables en el pasado de muchas dermatitis de contacto, pero en la actualidad se utilizan muy poco⁴. La reactividad cruzada con otros componentes del grupo para-amino es muy variable y no parece muy llamativa e incluso dentro del grupo de las sulfamidas se duda de su existencia²².

Macrólidos

La eritromicina base es muy poco sensibilizante, a diferencia de otras sales de eritromicina⁴. Con la espiramicina se ha descrito dermatitis de contacto ocupacional en trabajadores expuestos⁴⁵.

Otros

Aunque es poco frecuente, hay casos en la literatura de dermatitis de contacto por tetraciclinas, cloramfenicol, ácido fusídico, bacitracina, polimixina b y nitrofurazona^{2,4,14}.

Antimicóticos

El potencial alergénico de los agentes antimicóticos es bien conocido². Los disponibles en España para empleo tópico están recogidos en la tabla XII⁴⁶.

Desde su introducción en 1989 los imidazoles han sido probablemente los antifúngicos más empleados en medicina, veterinaria e incluso en la protección de plantas, frutas y hortalizas.

Teniendo en cuenta su amplio uso y la posibilidad de que se almacenen en la piel, el escaso número de artículos publicados sobre su capacidad de sensibilizar por contacto sugeriría que son alergenos débiles. Sin embargo Dooms-Goossens tras revisar la literatura al respecto llega a las siguientes conclusiones:

1) La dermatitis alérgica de contacto por derivados imidazólicos es probablemente más común de lo que sugiere la literatura, aunque resultaría relativamente infrecuente teniendo en cuenta su amplio uso.

2) Los derivados imidazólicos que producen con más frecuencia dermatitis de contacto son miconazol, econazol, tioconazol e isoconazol, que son los más usados. La concentración a la que se usan es también un factor determinante del riesgo de sensibilización⁴⁷.

TABLA XII
Antimicóticos tópicos: Pruebas epicutáneas

Fármacos	Concentración	Vehículo
Derivados imidazólicos	1% 2%	alcohol o metil cetona vaselina o alcohol 70°
Bifonazol		
Clotrimazol		
Econazol		
Fenticonazol		
Flutrimazol		
Isoconazol		
Ketoconazol		
Lanoconazol		
Miconazol		
Neticonazol		
Oxiconazol		
Sertaconazol		
Tioconazol		
Alilaminas		
Naftifina	1%	vaselina
Terbinafina	5%	alcohol
Tiocarbamatos		
Tolnaftato	1%	vaselina
Antibióticos poliénicos		
Anfotericina b		
Nistatina	100.000U/gr	Polietilenglicol-400
Piridinonas		
Ciclopirox olamina	10% 1%	vaselina alcohol
Otros		
Acido salicílico	2%	vaselina
Amorolfina	1%	vaselina o agua
Metilrosanilina (violeta de Genciana)	0.25%	agua
Undecilénico, ácido	2%	vaselina

3) El vehículo más adecuado para la realización de las pruebas epicutáneas es el etanol o la metil etil cetona y la concentración óptima de los imidazoles el 1%⁴⁷. En este punto no coinciden todos los autores y hay trabajos posteriores que demuestran resultados igualmente eficaces al 2% en etanol 70% o en vaselina⁴⁸.

4) En cuanto a la reactividad cruzada entre los derivados imidazólicos, hay que tener presente la posibilidad de que haya pacientes polisensibilizados, ya que es bastante común la utilización de varios de ellos, y la presencia de otras sustancias

en los preparados comerciales. Utilizando productos puros se ha evidenciado un cierto grado de reactividad cruzada entre: a) miconazol, econazol e isoconazol, b) sulconazol, miconazol y econazol, y c) isoconazol y tioconazol. El problema de la reactividad cruzada en este grupo es bastante complejo y la estructura química en sí misma no resuelve todas las cuestiones a este respecto (Tabla 13)⁴⁷. Por lo tanto, no es de extrañar que haya discrepancias entre los diversos autores. Así, mientras algunos sugieren un patrón de reactividad cruzada entre los imidazoles 2-4 diclorofeniletíl, en función de la sustitución del anillo fenil al lado de la estructura imidazol⁴⁹; otros introducen el patrón de reactividad cruzada "orto-cloro" y establecen que la sustitución del cloro en posición orto en el otro anillo fenol sería el antígeno común⁵⁰. El miconazol y el tioconazol parecen ser marcadores complementarios de la sensibilización a los imidazoles del grupo feniletíl. Las reacciones cruzadas con otros imidazoles en los pacientes sensibilizados a clotrimazol, bifonazol o ketoconazol son muy improbables. En el caso del ketoconazol, el anillo imidazol difícilmente puede ser reconocido por sus receptores debido a la longitud de la cadena lateral. Por otra parte, la estructura química del ketoconazol es mucho más parecida a la estructura triazol (por ej., fluconazol, itraconazol, terconazol), aunque no hay suficientes datos clínicos que sugieran la existencia de reactividad cruzada con ellos. En cualquier caso, se desconocen por el momento cuáles son los determinantes antigénicos y serían necesarios estudios estereoquímicos para resolver el problema.

5) El croconazol presenta una estructura química única y parece un potente alergeno, con posibilidad de presentar reactividad cruzada con el suconazol.

6) Con el fin de detectar la alergia de contacto producida por imidazoles sugiere una batería que incluiría ketoconazol, clotrimazol, bifonazol, miconazol, tioconazol y croconazol (en los países donde esté disponible).

7) Como terapéutica alternativa en los pacientes sensibilizados a los imidazoles del grupo feniletíl (excepto al ketoconazol) se les puede aconsejar que usen ketonazol, clotrimazol, bifonazol o flutrimazol o cualquier antifúngico no imidazólico⁴⁷.

Las concentraciones y vehículos para las pruebas epicutáneas con los antimicóticos tópicos pueden consultarse en la tabla XII.

TABLA XIII
Derivados imidazólicos: Estructura química

Feniletíl imidazoles	
Econazol	Miconazol
Enilconazol	Oxiconazol
Isoconazol	Sulconazol
Ketoconazol	Tioconazol
Fenilmetil imidazoles	
Bifonazol	
Clotrimazol	
Croconazol	

Fármacos antivirales

La dermatitis de contacto asociada al uso de antivirales tópicos es muy rara. La información sobre este asunto en la literatura médica es escasa y dispersa. Holdiness revisa los datos disponibles con los siguientes resultados:

La mayoría de las reacciones cutáneas descritas son leves y transitorias; sin embargo, en casos raros son extremadamente graves. Las pruebas epicutáneas han demostrado sensibilización al principio activo en pocas ocasiones y las reacciones cutáneas han sido atribuidas a los componentes del vehículo (tabla XIV). Sin embargo, es probable que el número de dermatitis de contacto publicadas sea inferior al observado en la práctica clínica. Además, en muchos casos en los que se atribuye a los componentes del vehículo la responsabilidad de la reacción cutánea, se echan en falta estudios más detallados sobre el potencial alergénico del principio activo, como pruebas con otros vehículos y a otras concentraciones, ROAT, etc. En pocos artículos se establece la posibilidad de reacciones cruzadas; así, los pacientes sensibilizados a idoxuridina y tromantadina podrían reaccionar con otros compuestos con estructura química similar. Finalmente, teniendo en cuenta el número de personas en el mundo que reciben este tipo de fármacos, existe potencial considerable para que ocurran casos de dermatitis de contacto⁵¹.

Aciclovir

Los casos documentados de dermatitis de contacto por aciclovir son raros. En la revisión de Holdiness sólo hay 10 estudios que cumplan estas características. En 2 de ellos se confirma la sensibilización mediante pruebas epicutáneas con aciclovir 5% en agua^{52,53}; en otros se utiliza aciclovir 1%-5% en vaselina con buenos resultados^{54,55}. Sin embargo, algunos autores remarcan la baja biodisponibilidad de este fármaco en vaselina en comparación con otros vehículos como propilenglicol, así como la posible sensibilización a los propios vehículos (propilenglicol o laurilsulfato sódico) que se emplean en los preparados comerciales, que siempre debe ser descartada⁵⁶.

Rodríguez-Serna describe un caso de dermatitis de contacto fotoalérgica por aciclovir crema⁵⁷.

TABLA XIV
Antivirales tópicos: Pruebas epicutáneas

Fármacos	Concentración	Vehículo
Aciclovir	1-5%	vaselina
	5%	agua
Betainterferon	colirio (tal cual)	
Idoxuridina	1%	vaselina
Trifluridina	1%	vaselina
Tromantadina	1%	vaselina

Imiquimod

Se utiliza en forma tópica al 5% para tratar las verrugas anogenitales producidas por el papilomavirus humano. Las reacciones cutáneas locales afectan al 1,2% de los pacientes en tratamiento. Se han descrito eritema, erosiones, excoriaciones, descamación y edema. Los pacientes tratados con este fármaco tienen una tasa de reacciones adversas del 50% frente al 11% de los tratados sólo con el vehículo⁵⁸.

Podofilino y podofilox (podofilotoxina)

Ambos fármacos se utilizan para tratar las verrugas anogenitales.

El podofilino es un compuesto que se extrae de una planta y se utiliza habitualmente a concentraciones del 10%-25% en tintura de benjuí. No es una sustancia estandarizada y su potencia puede variar en función de los lotes. Se han descrito reacciones locales como dermatitis inflamatoria intensa⁵⁹.

El podofilox, también conocido como podofilotoxina, es la lignina biológicamente activa de la resina del podofilino. Se utiliza al 0.5% en solución para autoadministración. Las reacciones cutáneas locales incluyen dolor, eritema, prurito y edema. Tras una semana de tratamiento los efectos locales registrados fueron inflamación (57%), quemazón (48%), dolor (47%), prurito (44%) y erosión (33%), de intensidad leve o moderada, que disminuyen con el tiempo⁶⁰.

Interferones

Alfainterferón

Se emplea para el tratamiento intralesional de los condilomas acuminados. Las reacciones localizadas en el lugar de la inyección ocurren en menos del 5% de los casos e incluyen inflamación, dolor y prurito⁵¹.

Betainterferón

Pigatto et al describen un caso de dermatitis alérgica de contacto debida a la administración de un colirio que incluía betainterferón en su composición. El paciente presentó edema facial intenso, eritema y vesiculación. Las pruebas epicutáneas demostraron positividad para los componentes del colirio en conjunto, pero no para los excipientes testados por separado⁶¹.

Cidofovir

La aplicación de cidofovir gel a concentraciones de 0,3%-1% ocasiona reacciones locales (quemazón, dolor o prurito) al 25% de los pacientes tratados (frente al

20% producidas por el placebo)⁶². En otro trabajo, se aplican concentraciones crecientes de cidofovir en gel, 1%-5%, y se observaron reacciones locales hasta en el 22% de los pacientes (dolor, prurito, cambios cutáneos –como decoloración o hipertrofia- y ulceración), reacciones que eran dependientes de la dosis⁶³.

Penciclovir

Se emplea al 1% en gel para tratar las infecciones por herpesvirus. Como efectos locales se describen la irritación, hipoestesia y parestesias en el 0,5% de los pacientes tratados⁶⁴.

Vidarabina

Se usa como ungüento oftálmico al 3% para el tratamiento tópico de la queratitis epitelial producida por el virus herpes simplex. Entre los efectos locales observados en el 10-15% de los pacientes tratados se incluyen: lagrimeo, infección conjuntival, quemazón, irritación, queratitis punctata superficial, dolor, fotofobia y oclusión lagrimal⁵¹.

Idoxuridina

Es probablemente la causa mejor conocida de conjuntivitis crónica folicular entre los agentes antivirales. Hay al menos 7 estudios que documentan la dermatitis de contacto producida por este fármaco mediante pruebas epicutáneas (1% en vaselina)⁵¹. Menos de 20 casos se han confirmado con pruebas epicutáneas; el resto parecen debidos a los componentes del vehículo, sobre todo propilenglicol y dimetilsulfóxido⁶⁵. Curiosamente, se ha observado reactividad cruzada entre este fármaco y otros análogos pirimidínicos clorados o bromados, pero no fluorados⁵¹.

Trifluridina o trifluorotimidina

En solución oftálmica al 1% la reacción adversa más observada con este fármaco es la dermatitis conjuntivitis de contacto. Se ha confirmado mediante pruebas epicutáneas (1% en vaselina) la sensibilización a esta sustancia^{66,67}.

Tromantadina

Es un derivado de la amantadina empleado para tratar el herpes simplex recurrente. Se han descrito al menos 100 casos de dermatitis de contacto alérgica por este fármaco. El porcentaje de pacientes sensibilizados oscila entre el 5% y el

8.3%. Las pruebas epicutáneas se realizaron en vaselina al 1%⁵¹. Mediante patch tests se ha demostrado reactividad cruzada entre tromantadina y amantadina⁶⁸.

Lamivudina

Tan sólo en un artículo se comunica el caso de un individuo que tras 30 minutos de manipular el fármaco presentó una erupción pruriginosa en palmas y antebrazos que se confirmó mediante pruebas epicutáneas. Para las pruebas epicutáneas se empleó un comprimido de lamivudina triturado y mezclado con vaselina a una dilución aproximada de 1:4. Las lecturas fueron positivas a las 48 y 96 horas. Se descartaron como responsables de la reacción los aditivos del comprimido⁶⁹.

Fomivirsen

Se administra mediante inyección intravítreo para tratar la retinitis por citomegalovirus. En el 15% de los casos aparece una leve inflamación intraocular y en casos raros toxicidad retiniana⁵¹.

Foscarnet

Se emplea mediante inyección intravítreo para tratar las infecciones por citomegalovirus. La reacción adversa más frecuente es la inflamación intraocular.

Como crema al 1% se ha utilizado para tratar el herpes simplex mucocutáneo resistente a aciclovir en individuos con SIDA. Las reacciones en el lugar de la aplicación son raras (quemazón e irritación)⁵¹.

Ganciclovir

Se utiliza como implantes intraoculares para tratar la infección por citomegalovirus. En los lugares de sutura se ha observado inflamación granulomatosa focal y raramente la colocación quirúrgica de los implantes intraoculares produce hemorragia, desprendimiento de retina o endoftalmitis⁵¹.

Ectoparasiticidas

Para el tratamiento de la sarna y de la parasitación humana por piojos se pueden utilizar los siguientes fármacos:

Piretrinas

Son productos naturales que se obtienen de las flores de la planta *Chrysanthemum*

mum cinerariae folium. La acción de las piretrinas suele prolongarse mediante la adición de un inhibidor enzimático, el butóxido de piperonilo y el bucarpolato. El butóxido de piperonilo tiene además acción acaricida y cierta actividad insecticida.

Entre las piretrinas disponibles como parasiticidas se encuentran: fenotrina (o sumitrina), bioaletrina, tetrametrina (o neopinamín) y permetrina. Pueden ser irritantes de piel y mucosas y se han descrito algunas reacciones de hipersensibilidad⁷⁰.

Mesulfeno (2,7-dimetiltiantreno)

Es una causa bien conocida de alergia de contacto, pero con más frecuencia induce dermatitis de contacto irritativa debido al uso prolongado e inapropiado por el paciente. Se testa al 5% en vaselina².

Lindano

Es el isómero γ del hexacloruro de benceno o hexaclorociclohexano. Irrita los ojos y las mucosas y puede producir dermatitis de contacto⁷⁰. Se parchea al 1% en vaselina¹⁴.

Crotamitón (N-etil-N-O-tolilcrotonamida)

Puede producir dermatitis de contacto. Se testa al 10% en agua¹⁴.

Otros fármacos utilizados también como ectoparasiticidas son el carbarilo (1-naftilmetilcarbamato), el alcohol feniletílico y el bencilbenzoato⁷⁰. Este último parece tener un menor poder como irritante y sensibilizante. Se testa al 5% en vaselina².

Antihistamínicos

Estos fármacos, todavía empleados por vía tópica en algunos países, son potentes fotoalergenos. Son alérgenos particularmente activos los antihistamínicos derivados de la etilendiamina (antazolina, metapirilene, mepiramina, pirlamina, tripelenamina) y las fenotiazinas (prometazina). Se aconseja evitar la aplicación de estos fármacos en la piel a causa de su elevado y con frecuencia manifiesto potencial sensibilizante. Por el contrario, su aplicación en mucosas no comporta riesgos^{2,4,71}.

En la tabla XV se recogen los antihistamínicos de uso tópico disponibles y las concentraciones y vehículos aconsejados para las pruebas epicutáneas¹⁴.

Anestésicos locales

Con frecuencia se incluyen en preparaciones tópicas para las hemorroides, en ungüentos para tratar quemaduras y en colirios².

TABLA XV
Antihistamínicos: Pruebas epicutáneas

Fármacos	Grupo farmacológico	Concentración	Vehículo
Clorfeniramina, maleato	Alquilaminas	2-5%	vaselina
Dexclorfeniramina, maleato	Alquilaminas	1%	agua
Difenhidramina	Etanolaminas	1%	vaselina
Dimetindeno, maleato	Alquilaminas	tal cual	
Prometazina, hidrocloreuro	Fenotiazinas	1%	vaselina

Los anestésicos locales se dividen en 2 grupos en función de su estructura química, amidas y ésteres (tabla XVI). La dermatitis de contacto es más frecuente entre los anestésicos del grupo éster. Las reacciones cruzadas pueden ocurrir entre los anestésicos estructuralmente relacionados³⁶.

Aunque siempre se ha advertido de la reactividad cruzada entre los anestésicos del grupo éster, estudios recientes demuestran que tales reacciones no son tan frecuentes como se pensaba (la asociación entre sensibilización a tetracaína y benzocaína se detecta sólo en el 13,6% de los casos); así como tampoco es previsible que los pacientes sensibilizados a estos fármacos presenten reacciones cruzadas con otros derivados del ácido p-aminobenzoico (tabla IX)^{22,72}. Mientras Fisher esta-

TABLA XVI
Clasificación de los anestésicos locales

GRUPO I: Ésteres del ácido paraaminobenzoico	GRUPO II: Amida
Benoxinato (Oxibuprocaína)	Amidricaína
Benzocaína (Etilaminobenzoato)	Articaína (Carticaína)
Butacaína	Bupivacaína
Butetamina	Butanilicaína
Butilaminobenzoato	Ciclometicaína
Cloroprocaína	Cocaína
Isobucaína	Dibucaína (Cincocaína)
Larocaína	Diclonina
Leucinocaína	Dimetisoquin
Naepaína	Diperodon (Diperocaína)
Piperocaína	Etidocaína
Procaína (Alocaína, Novocaína)	Etocaína
Procaínamida	Fenacaína
Propanocaína	Hexilcaína
Propoxicaína	Lidocaína (Xilocaína)
Proximetacaína	Mepivacaína (Carbocaína)
Tetracaína (Ametocaína)	Oxetazina
	Pirrocaína
	Pramoxina
	Prilocaína

blecía que un 25% de los pacientes sensibilizados a la benzocaína lo estaban también a PPD, sulfonamidas, diuréticos tiazídicos y PABA, Sidhu et al sólo encuentran sensibilización simultánea a PPD y mezcla de caínas III en el 14% de los casos, siendo la benzocaína el anestésico responsable en todos los casos⁷².

En el caso del grupo amida, dada la rareza de las reacciones debidas a ellos, no se ha establecido el patrón de reacción cruzada. Se han comunicado casos aislados de sensibilización a lidocaína con sensibilización también a bupivacina, mepivacaina y prilocaína, aunque no hay reglas claras en cuanto a la reactividad cruzada entre estos anestésicos. En casos de dermatitis de contacto por un anestésico de este grupo se aconseja testar tantos anestésicos del grupo como sea posible³⁶ (tabla XVII).

Se ha sugerido la posibilidad de que existan reacciones cruzadas entre cincocaina (perteneciente al grupo amida) y benzocaína (perteneciente al grupo ester) ya que aparecen sensibilizaciones a ambos en el 13% de los pacientes y entre cincocaina y tetracaina (afectan a un tercio de los sensibilizados a este último).

Para el diagnóstico de la dermatitis de contacto por estos fármacos hay que tener en cuenta las siguientes observaciones:

1) La mezcla de caínas facilitada por las casas comerciales para las pruebas epicutáneas puede ocasionar reacciones irritativas hasta en el 50% de los pacientes testados. Siempre que sea posible hay que establecer la relevancia clínica de tal sensibilización para lo cual se sugiere la siguiente estrategia:

a. Testar los componentes de la mezcla caínas por separado.

b. Relacionar la morfología de las pruebas epicutáneas positivas con las características químicas conocidas del producto testado.

TABLA XVII
Anestésicos locales: Pruebas epicutáneas

Fármacos	Concentración	Vehículo
Derivados amida		
Amilocaina	5%	vaselina
Cincocaina (dibucaina)	2.5%	vaselina
	5%	vaselina
Lidocaina	5%	vaselina
	2%	agua
Mepivacaina	1%	agua
Prilocaína	5%	vaselina
	2%	agua
Derivados ester		
Benzocaína	5%	vaselina
Oxibuprocaína	0.5%	agua
Procaina	1%	vaselina
	5%	agua
Proximetacaina	0.5%	agua
Tetracaina	1-2.5%	vaselina

c. Valorar la reactividad de la piel del paciente.

d. Obtener una historia clínica detallada con el fin de evaluar la posible exposición al fármaco y ver si coincide con la localización de la dermatitis y/o agravación de la misma⁷².

2) Las pruebas epicutáneas comercializadas no detectan necesariamente la sensibilización a estos fármacos³⁶.

3) La selección de los anestésicos apropiados para las series estándar de las pruebas epicutáneas debe tener en cuenta los hábitos de prescripción locales. Debido a la baja incidencia de reacciones cruzadas entre ellos, existe el riesgo de no detectar sensibilizaciones. Así, en el Reino Unido, Sidhu et al demuestran que la benzocaína, reconocida como el marcador recomendado en las series internacionales para detectar la sensibilización a caínas, resulta inadecuado⁷².

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

La introducción de preparaciones tópicas de AINE ha producido nuevas formas de dermatitis alérgica de contacto. El cuadro clínico más habitual es del tipo eritema-edema-vesiculación o eritema multiforme like; además, estos fármacos tienen un alto poder fotosensibilizante².

Los AINE son potentes inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Químicamente, los distintos grupos muestran una heterogeneidad estructural considerable. En las últimas décadas se han introducido numerosos AINE tópicos para tratar los traumatismos de partes blandas, las enfermedades musculoesqueléticas inflamatorias y degenerativas y algunas enfermedades inflamatorias de la piel. Estos fármacos tienen la ventaja de su sencilla administración, la alta concentración local del fármaco con muy baja absorción sistémica y los escasos efectos adversos sistémicos²⁰.

Los AINE tópicos disponibles en España se recogen en la tabla XVIII.

A medida que el número de pacientes expuestos ha aumentado también se han incrementado las publicaciones que refieren casos de dermatitis de contacto por estos fármacos, especialmente en países donde estos preparados son de uso muy común, como ocurre en Europa y sobre todo en el área mediterránea. Sin embargo, teniendo en cuenta su amplio uso, la incidencia publicada de sus efectos adversos parece mínima.

Ophaswongse et al realizan una revisión de los efectos adversos atribuidos a los AINE tópicos. Según sus resultados, los fármacos que con mayor frecuencia causan reacciones adversas son los derivados del ácido propiónico. Como responsables de dermatitis de contacto destacan las pirazolonas, fenamatos y derivados del ácido arilacanoico. Algunos derivados del ácido propiónico y la indometacina producen dermatitis de contacto alérgica, fotoalérgica y fototóxica. Se han comunicado algunos casos de urticaria de contacto con oxifenbutazona y etofenamato.

La literatura sugiere, pero no documenta, que los AINE tópicos son poco sensibilizantes. No obstante, el grado exacto de su capacidad de sensibilización permanece sub judice, ya que los datos resultantes de los estudios de laboratorio no siempre se correlacionan con los hallazgos clínicos. Con el fin de aclarar este punto serían necesarios estudios epidemiológicos amplios y bien controlados.

TABLA XVIII
AINE: Pruebas epicutáneas

Fármacos	Concentración	Vehículo
Salicilatos		
ácido acetil salicílico	2%	vaselina
ácido salicílico	2%	vaselina
salicilato de dietilamina		
salicilato de metilo	2%	vaselina
salicilato de trolamina		
Derivados pirazolónicos		
oxifenbutazona	1%	vaselina
fenilbutazona	1-5%	vaselina
Derivados del ácido propiónico		
ibuprofeno	5%	vaselina
ibuproxam	2.5%	vaselina
ketoprofeno	1-5%	vaselina
mabuprofeno		
naproxeno	5%	vaselina
piketoprofeno	1-5%	vaselina
suprofen	0.1%	vaselina
tiaprofénico, ácido	1%	vaselina
Indometacina		
indometacina	5%	vaselina
bencidamina	5%	vaselina
Fenamatos		
ácido etofenámico/etofenamato	2%	vaselina
ácido flufenámico	2-5%	vaselina
ácido niflúmico	3%	vaselina
Derivados del ác. arilacanoico		
aceclofenac		
bufexamac	5%	vaselina
diclofenac sódico	10%	vaselina
Oxicam		
piroxicam	0.5%	vaselina
Fepradinol		
	5%	dimetisulfóxido (DMSO)
	2%	alcohol

Las pruebas epicutáneas con AINE tópicos no están estandarizadas, de modo que las concentraciones y vehículos empleados no son homogéneos. Basándose en la revisión bibliográfica realizada, Ophasongse et al proponen las indicadas en la tabla XVIII para el estudio de los pacientes con sospecha de dermatitis de contac-

to. Los autores advierten que muchos de los artículos publicados sobre dermatitis de contacto producida por AINE no incluyen controles para las pruebas cutáneas o el número de individuos incluidos como tales es pequeño. Por lo tanto existe duda razonable de que algunos de los casos sean en realidad dermatitis irritativas y/o síndromes de "piel excitada"²⁰.

Las reacciones cruzadas ocurren con cierta frecuencia entre los fármacos pertenecientes al mismo grupo de AINE, pero no se ha comunicado ningún caso de reacciones cruzadas entre diferentes grupos, por lo que se puede afirmar que los pacientes alérgicos a un grupo de AINE tópicos pueden, en general, usar otro.

Son especialmente frecuentes las reacciones cruzadas dentro del grupo de las pirazolonas y entre los derivados del ácido propiónico; no se han demostrado dentro de los grupos de la indometacina, piroxicam y fenamatos. El piroxicam presenta reactividad cruzada con el thimerosal^{20,21}.

Aunque la dermatitis alérgica de contacto ocurre a través de la piel, también puede ser desencadenada en algunos casos al administrar el fármaco por vía sistémica. Así se ha descrito el caso de un paciente sensibilizado por vía cutánea a oxifenbutazona que sufrió una eritrodermia eczematosa tras la administración de un supositorio de la misma composición⁷³. En otros casos, pacientes sensibilizados al ácido tiaprofénico tópico desarrollaron fotosensibilización después de la administración oral de ketoprofeno y ácido tiaprofénico⁷⁴. Sin embargo, fármacos de otros grupos terapéuticos son tolerados sin problemas al ser administrados por vía oral o parenteral a pacientes sensibilizados por vía tópica.

El diagnóstico de dermatitis de contacto alérgica desencadenada por vía sistémica requiere gran perspicacia por parte del médico y con frecuencia se pasa por alto. Serían necesarios estudios prospectivos con el fin de valorar satisfactoriamente la relación beneficio-riesgo de la administración en cada caso. A los pacientes con historia de dermatitis de contacto alérgica por AINE se les debe aconsejar que eviten la administración sistémica de los fármacos del mismo grupo, salvo que se demuestre su tolerancia mediante pruebas de administración controlada con la adecuada supervisión médica²⁰.

Aunque no hay casos publicados de anafilaxia tras la administración tópica de AINE, sí se han comunicado casos de reacciones inmediatas con lesiones de tipo urticarial con la oxifenbutazona⁷³ y edema angioneurótico y molestias gastrointestinales con el etofenamato⁷⁵. Si se sospecha una urticaria de contacto se debe evitar la administración sistémica del fármaco hasta que se confirme la sensibilización mediante pruebas de hipersensibilidad inmediata.

Hay numerosos casos documentados de dermatitis de contacto fototóxica por ácido tiaprofénico tópico y dermatitis de contacto fotoalérgica por ketoprofeno, suprofen y bencidamina tópicos²⁰.

Corticosteroides

La dermatitis de contacto por corticoides es actualmente un fenómeno bien establecido, con numerosas publicaciones que lo avalan. La incidencia de las reacciones observadas varía en función de varios factores, tales como la naturaleza y

cantidad del corticoide usado, los hábitos de prescripción, el conocimiento entre la profesión médica de la importancia de la sensibilización a los corticoides, la selección de los pacientes y su remisión a los centros para estudio, los corticoides empleados en las pruebas de screening para detectar la sensibilización a corticoides y la metodología empleada en la realización y lectura de las pruebas epicutáneas⁷⁶.

Los pacientes con dermatitis de contacto por corticoides presentan habitualmente una dermatitis crónica que no es exacerbada por los corticoides, pero sin respuesta adecuada a ellos. Los corticoides tópicos producen un efecto antiinflamatorio y alergénico simultáneo que explica el estado de eczema inespecífico e independiente que difícilmente se reconoce como sensibilización iatrogénica^{2,76}. La sensibilización puede manifestarse como fracaso en la curación de la piel o por el desarrollo de lesiones eczematosas a distancia².

Aunque de forma infrecuente en relación con su amplio uso, se han descrito reacciones alérgicas de este tipo con el empleo de corticoides inhalados para tratar la rinitis o el asma⁷⁷. También es posible que aparezcan reacciones generalizadas tras la administración sistémica de los corticoides en pacientes sensibilizados por contacto, aunque no hay estudios al respecto. Las lesiones pueden aparecer como eczema, exantema, púrpura o urticaria⁷⁸.

En general, los pacientes sensibilizados a los corticoides reaccionan a varios de ellos. Esto puede ser debido en parte a que muchos de estos pacientes han usado muchos corticoides y son por tanto susceptibles de sensibilizarse. Sin embargo, la existencia de reacciones cruzadas es irrefutable, ya que los pacientes reaccionan frente a sustancias a las que nunca se han expuesto. Los estudios sobre estas reacciones pueden ayudar a identificar qué sustancias son más útiles para el screening y qué corticoides por vía tópica o sistémica pueden usar sin riesgo los pacientes sensibilizados. Se han propuesto 4 grupos de corticoides en función de la reacción cruzada entre sus componentes (tabla XIX)^{76,79}.

Las observaciones clínicas identificaron al pivalato de tixocortol como un buen representante para screening del grupo A^{80,81}. La budesonida es un marcador para diferentes grupos de corticoides, no sólo para otros acetónidos (grupo B, al que teóricamente pertenece), también para algunos ésteres (grupo D), como hidrocortisona-17-butilato y prednicartrato. Ello puede explicarse por la peculiar estructura molecular de la budesonida⁸². La sensibilización y la reactividad cruzada de cada corticoide depende de su configuración molecular, de la presencia de ciertos sustituyentes, de su solubilidad en el vehículo utilizado y de su penetración y metabolización en la piel. Estas observaciones llevaron a dividir al grupo éster de los corticoides (grupo D) en 2 subgrupos, uno menos sensibilizante, D1, y otro, D2, que sensibiliza con más frecuencia (tabla XIX)⁷⁶.

La pertenencia a un grupo no indica el poder sensibilizante de una molécula determinada. Las razones concretas por las que esto ocurre no están claras. Los corticoides más sensibilizantes son "profármacos" que a causa de su alta lipofilia penetran fácilmente en la piel donde pueden sufrir procesos de degradación y metabolismo dando lugar a la formación de nuevas moléculas. Las reacciones cruzadas podrían establecerse entre los productos de nueva formación y no entre los productos originales. Wilkinson sugiere que es posible que exista más de un sitio de reco-

TABLA XIX

Reacciones cruzadas entre corticoides tópicos

Grupo A

Cortisona (+/- acetato)
 Hidrocortisona (+/- acetato)
 Metilprednisolona (+/- acetato)
 Meprednisona
 Pivalato de tixocortol
 Prednisolona (+/- acetato)
 Prednisona

Grupo B (Acetonido)

Amcinonide
 Budesonida
 Desonide
 Flunisolida
 Fluocinónido
 Fluocinolona acetónido
 Halcinonido
 Triamcinolona acetónido (+/- derivados)

Grupo C

Betametasona (+/- fosfato)
 Desoximetasona
 Dexametasona (+/- fosfato)

Grupo D (Éster)

Alclometasona-17-dipropionato
 Beclometasona dipropionato
 Betametasona-17-valerato (D1)
 Betametasona dipropionato (D1)
 Clobetasona-17-propionato (D1)
 Clobetasona-17-butilato (D1)
 Diflorasona diacetato (D1)
 Diflucortolona, valerato (D1)
 Fluticasona, propionato (D1)
 Halobetasol propionato
 Hidrocortisona, aceponato (D2)
 Hidrocortisona-17-butilato (D2)
 Hidrocortisona-17-valerato (D2)
 Mometasona furoato (D1)
 Prednicarbato (D2)

nocimiento inmunológico en la molécula de los corticoides^{76,83}. Sin embargo, hay características individuales en la metabolización cutánea que influyen en los patrones de reactividad cruzada observados. Esto sugiere que los ésteres "lábil" son capaces de sensibilizar tanto en su forma éster como en su forma metabolizada⁷⁶.

Se ha sugerido que los corticoides se degradan a una forma reactiva corticoide-glioxal (por oxidación del acetaldehído) que luego reacciona con la arginina para

formar el antígeno⁸³. Algunos autores han correlacionado los resultados de las pruebas epicutáneas con corticoides con el grado de unión a la arginina, de modo que los corticoides más alergénicos son los que se unen más fácilmente a la arginina. Por consiguiente, la capacidad de la molécula de los corticoides para unirse a la arginina es probablemente un factor clave en su grado de alergenicidad. La halogenación de la molécula parece disminuir esta capacidad, lo cual explicaría quizá por qué los corticoides halogenados son menos alergénicos⁸⁴.

In vitro, la cantidad de producto de degradación, que después reacciona con la arginina, varía entre los diferentes corticoides y se correlaciona con la frecuencia de reacciones adversas⁸³.

A la hora de diagnosticar la dermatitis de contacto por corticoides hay que tener en cuenta las siguientes observaciones:

1) La baja concentración del corticoide en los preparados farmacológicos podría inducir dermatitis alérgica de contacto en el lugar de la aplicación (piel lesionada), pero las pruebas epicutáneas en piel sana podrían ser negativas ("cutaneous paradox").

2) La biodisponibilidad de los corticoides en vaselina es menor que en las preparaciones tópicas; en consecuencia, un corticoide incluido en una preparación tópica podría inducir dermatitis de contacto alérgica, pero el mismo corticoide en un vehículo neutro podría resultar negativo en las pruebas epicutáneas.

3) Las concentraciones y vehículos que hay que utilizar para testar los corticoides en las pruebas epicutáneas no están estandarizadas. Se acepta habitualmente que se requiere una concentración superior a la empleada en las preparaciones comerciales (1-10%) y que son necesarios vehículos especiales, como el etanol. Las diluciones en vaselina pueden dar falsos negativos².

Para determinar la concentración a emplear hay que tener en cuenta que si es muy alta el efecto antiinflamatorio de los corticoides podría suprimir la reacción alérgica y, si es muy baja, resultaría insuficiente para desencadenarla. El etanol mejora la sensibilidad de las pruebas epicutáneas, sobre todo con algunos corticoides; además, la reacción aparece antes que con la vaselina (en este último caso se aconsejan lecturas a los 7 días, además de las habituales). Es posible que el etanol aumente la penetración o induzca una irritación subclínica, lo que facilitaría el desarrollo de una reacción alérgica. Los autores sugieren que las pruebas epicutáneas al 1% en etanol (no comercializadas) son más rentables que en vaselina, excepto para la budesonida y el pivalato de tixocortol. Como inconvenientes del etanol están la inestabilidad y la posible pérdida de potencia de los corticoides⁸⁵. Los laboratorios Chemotechnique, Hermal y Bial-Arístegui proporcionan los diferentes alérgenos preparados a diferentes concentraciones y en distintos vehículos. Si no es posible hacerse con el corticoide puro para preparar los parches se puede emplear el preparado comercial en crema (que es más sensible que la presentación en ungüento)⁸⁵.

Se han recomendado las pruebas epicutáneas con pivalato de tixocortol 1% en vaselina y budesonida 0.1% en vaselina como marcadores de la dermatitis alérgica de contacto por corticoides. Con ellas se identificarían a la mayoría de los pacientes alérgicos a los corticoides. Habría que testar también todos los corticoides empleados por el paciente y en caso de positividad con pivalato de tixocortol y/o budesonida estaría indicado probar una batería de corticoides.

Una prueba positiva con pivalato de tixocortol significa habitualmente que el paciente es alérgico a la hidrocortisona; además, un tercio de los positivos son también alérgicos a la hidrocortisona-17-butilato y probablemente a otros corticoides. El significado de las pruebas cutáneas positivas con budesonida es todavía controvertido. Las reacciones cruzadas más probables serían con hidrocortisona-17-butilato y posiblemente con triamcinolona dada su similitud estructural.

En la práctica, cuando un paciente no responde adecuadamente a los corticoides, todos los tratamientos tópicos deben suspenderse. Si la terapia con corticoides es absolutamente necesaria, podría emplearse uno de los corticoides del grupo "más seguro" (D1), siempre en una base de parafina. Para uso sistémico, los derivados de la betametasona o de la dexametasona pueden ser apropiados.

Todos los pacientes deberían ser testados para descartar la sensibilización a corticoides. Si se detecta sensibilización a un corticoide, se deben testar series de corticoides más amplias para determinar los patrones de reactividad cruzada. Con esta medida podemos aconsejar al paciente el tratamiento corticoideo (tópico y sistémico) más adecuado para el futuro⁷⁶.

Algunos autores sugieren en los casos de reacciones positivas a múltiples corticoides la realización de pruebas intradérmicas para determinar qué corticoide es el más seguro. Sin embargo, no disponemos habitualmente de corticoides en su forma pura para realizar estas pruebas, por lo que el test de uso con corticoides halogenados es la forma más simple de resolver esta duda⁸⁴.

La mayoría de las dermatitis de contacto por corticoides no se diagnostican si los corticoides no se testan de rutina. En muchos países se han añadido a las baterías de diagnóstico estándar 2-3 corticoides como screening: pivalato de tixocortol (1% pet), budesonida (0,1% pet) y, a veces, hidrocortisona-17 butirato (1% etanol)⁷⁶.

Sistemas de liberación transdérmica

Para que los fármacos tópicos ejerzan su acción es necesario su absorción al interior de la dermis lo cual conlleva siempre alguna absorción sistémica asociada. Esto ha sido causa de preocupación desde el punto de vista dermatológico y ha limitado el uso de muchas preparaciones tópicas.

Los dispositivos transdérmicos han sido comercializados para distribuir medicación sistémica a través de la piel con las siguientes ventajas: 1) se evita la inactivación gastrointestinal y las variaciones en la absorción, 2) se evita el mecanismo de "primer paso" hepático, 3) disminuye el riesgo de inducción de enzimas hepáticas y sus secuelas, 4) se obtienen concentraciones constantes en el suero, aumentando la utilidad de los medicamentos con un índice terapéutico estrecho y corta vida media, 5) se podrían emplear en pacientes con náuseas o en ayuno y 6) se mejora el cumplimiento por parte del paciente.

Aunque cada dispositivo transdérmico está diseñado específicamente teniendo en cuenta la farmacocinética del fármaco que va a distribuir, la estructura básica de estos dispositivos es similar. Consiste en: 1) una membrana externa impermeable, 2) un reservorio que contiene una solución del fármaco, a veces con una sus-

tancia que aumenta la penetración, 3) una membrana que controla la difusión a velocidad constante del fármaco a la piel y 4) un adhesivo. La fuerza que impulsa al fármaco a cruzar la membrana es el gradiente de concentración. La distribución del fármaco a través de la membrana es menor que el rango de absorción por la superficie cutánea, por lo tanto el área de la superficie cutánea del sistema de distribución determina la dosis. La naturaleza oclusiva de estos sistemas hidrata y calienta la piel con lo que se aumenta la absorción del fármaco.

Los fármacos actualmente comercializados para ser administrados por esta ruta son la escopolamina (hioscina), nitroglicerina, estradiol, nicotina, clonidina, testosterona, fentanilo y sufentanilo⁸⁶.

Los efectos adversos asociados al uso de los sistemas de liberación transdérmica pueden ser sistémicos, intrínsecos al fármaco, o locales, en el lugar de la aplicación⁸⁷. Nos referiremos a estos últimos:

Sensibilidad de contacto no inmunológica

Dermatitis

La oclusión a largo plazo aumenta la hidratación epidérmica y causa acumulación del sudor en la superficie cutánea. La humedad favorece el crecimiento de bacterias y hongos. La acumulación del sudor contribuye más a la irritación que al crecimiento bacteriano, de ahí la incorporación de hidrogeles que reducen la irritación cutánea absorbiendo el agua. El eczema irritativo ocurre en la zona de aplicación frecuentemente, con una incidencia mayor cuanto mayor es el tiempo de oclusión. Los fabricantes aconsejan por esta razón cambiar el lugar de aplicación de los parches. Es un tema de discusión el hecho de que la oclusión de la piel afecte a las células de Langerhans⁸⁸.

Eritema

En el caso de la nitroglicerina, de conocida acción vasodilatadora, se observa hiperemia reactiva al retirar el parche. Igualmente, el retirar cualquier sistema con adhesivos sensibles a la presión puede producir eritema. Estas reacciones suelen ser transitorias, a diferencia de las reacciones inflamatorias, que son persistentes⁸⁹.

Quemadura

Se han descrito en la literatura quemaduras en el lugar de aplicación de los discos de nitroglicerina por 2 mecanismos: 1) El plástico aluminizado de los discos se puede calentar con las microondas emitidas por un horno defectuoso que permite la fuga de esta radiación y 2) la desfibrilación en pacientes con este tipo de parches^{90,91}.

Sensibilidad de contacto alérgica

La naturaleza oclusiva de los sistemas de liberación transdérmica, con su capacidad de producir irritación, proporciona un modelo ideal para producir sensibilización, análogo al procedimiento de maximización de Kligman, que es usado para predecir la capacidad de una sustancia química para provocar dermatitis de contacto alérgica. Además, el uso prolongado de algunos fármacos aumenta la posibilidad de sensibilización por contacto y reacciones de hipersensibilidad tipo IV.

Inicialmente, el riesgo de sensibilización cutánea fue infraestimado, ya que los datos estaban basados en estudios animales y apenas había experiencia en humanos. Con el tiempo ha quedado claro que la dermatitis de contacto alérgica se presenta con frecuencia después de algunas semanas y, a veces, años después de exposición continuada⁸⁶.

Como alérgenos en potencia hay que considerar el adhesivo, la membrana de difusión, el solvente, el facilitador de la absorción y la sustancia activa. Si el alérgeno responsable es un componente estructural del sistema de liberación se puede sustituir por otro dispositivo diferente, ya que actualmente hay en el mercado una amplia oferta, y seguir con este tipo de administración. Sin embargo, en la mayoría de las reacciones de dermatitis alérgica de contacto demostradas el alérgeno relevante ha sido el principio activo^{2,86}.

La dermatitis de contacto es la forma de presentación más frecuente de la sensibilización cutánea a los sistemas de liberación transdérmica. La reacción se localiza habitualmente en el lugar de aplicación del parche actual como irritación, enrojecimiento, inflamación y, a veces, vesiculación, pero puede aparecer también en las zonas de aplicación previas, lo cual indicaría que quedaría antígeno residual en la piel. Aunque es muy raro, es posible que la reacción eczematosa se extienda a localizaciones no asociadas con la aplicación de los parches.

El tiempo que tarda en aparecer la reacción es variable, pero suelen pasar varios meses después del comienzo del tratamiento. Si la reacción es severa, puede producirse una pigmentación postinflamatoria persistente. Se trata de una reacción inespecífica debida al daño de los melanocitos; sus melanosomas son "engullidos" por los melanófagos y permanecen en la dermis papilar.

Otras formas de presentación de la dermatitis de contacto alérgica es el empeoramiento de la respuesta al fármaco. La urticaria de contacto es poco frecuente.

En los casos en los que se ha demostrado que el principio activo es el responsable de la reacción alérgica, el riesgo de la administración sistémica es impredecible. En algunos casos, la administración oral se tolera sin efectos adversos, lo cual sugiere que factores locales (como la elevada concentración cutánea, la prolongada exposición y el efecto potenciador de la irritación debida a la oclusión) son importantes en la expresión de la dermatitis de contacto alérgica de estos sistemas⁸⁶. Sin embargo, teniendo en cuenta el riesgo potencial de desencadenar una reacción eczematosa generalizada, se aconseja la administración controlada, realizada por personal con experiencia y en medio hospitalario, cuando no haya una alternativa terapéutica adecuada⁹².

Reacciones específicas de algunos fármacos

Escopolamina (hioscina)

La escopolamina es un alcaloide derivado de la belladona indicado para tratar las náuseas y vómitos asociados con el movimiento, la radioterapia, la anestesia y la cirugía. Fue el primer fármaco aprobado para administración transdérmica y es el único que se aconseja aplicar en la piel postauricular para aumentar la absorción. La aplicación constante en un área tan limitada aumenta el riesgo de desarrollar sensibilización cutánea. Las reacciones irritativas se han descrito tanto con el producto activo como en parches con placebo. Según algunas series publicadas, hasta el 10% de los individuos expuestos sufren dermatitis alérgica de contacto. Las pruebas epicutáneas se han realizado con escopolamina 1,8% pet o 0,25% aq⁹³. No se han observado reacciones cruzadas mediante pruebas epicutáneas con otros alcaloides estructuralmente relacionados, lo que indicaría la especificidad del antígeno de la escopolamina⁹⁴.

Nitroglicerina (gliceril trinitrato)

La nitroglicerina fue formulada originalmente para administración transdérmica como un ungüento. Su empleo en esta presentación dio lugar con cierta frecuencia a dermatitis alérgica de contacto en el lugar de la aplicación y de forma ocasional a edema con afectación de la mucosa oral y conjuntival.

Con el fin de superar estas desventajas surgieron los sistemas de liberación transdérmica. El eritema debajo de estos parches es frecuente y fisiológico y representa la capacidad de la nitroglicerina para producir vasodilatación. Además, puede aparecer rubefacción, sobre todo en los márgenes de la piel cubierta, tanto en los parches de placebo como en los de sustancia activa, que indicaría irritación leve. Tanto el enrojecimiento fisiológico como el irritativo desaparecen espontáneamente en pocas horas. Se han descrito reacciones irritativas más severas caracterizadas por quemazón y eritema macular en el lugar de la aplicación⁹⁵.

La dermatitis de contacto alérgica es rara. La aplicación repetida de los parches en las mismas localizaciones es un factor de riesgo. Las pruebas epicutáneas se han realizado con nitroglicerina 0,02% en agua y 2% en vaselina^{89,96,97}. Algunos de los sistemas de liberación empleaban adhesivos de acrilatos, implicados en algunos casos como alergen.

En pacientes con alergia demostrada a la nitroglicerina la administración por vía oral ha sido bien tolerada^{96,97}.

Estradiol

Disponible para administración mediante sistemas de liberación transdérmica como betaestradiol para terapia hormonal sustitutoria. Hasta un 20% de las mujeres tratadas presentan sensibilización cutánea no inmunológica caracterizada por

eritema e irritación en el lugar de aplicación, que es la causa de interrupción del tratamiento en el 8% de las pacientes⁹⁸. El agente responsable en la mayoría de los casos está en el sistema de liberación, no en el principio activo. Estas reacciones parecen más frecuentes en países de clima cálido y húmedo que acentúa los efectos de la oclusión. Dos factores importantes que determinan la incidencia de las reacciones irritativas son el lugar y la frecuencia de la aplicación. La aplicación de los parches en la piel de las nalgas produce menos irritación que su aplicación en el abdomen o en la zona inferior de la espalda. Además, la irritación de la piel es mucho menor cuando el lugar de aplicación de los parches se va alternando, independientemente de la localización en el tronco. Mediante la colocación de los parches en las nalgas y alternando el lugar de aplicación, la irritación puede reducirse un 92% en comparación con la obtenida al aplicar los parches en la misma zona en el abdomen⁹⁹. La absorción de estradiol es comparable independientemente de la zona de aplicación.

Los escasos estudios que se han realizado para demostrar la capacidad de estos parches para producir fotosensibilización han dado resultados negativos¹⁰⁰.

Se han descrito algunos casos de dermatitis alérgica de contacto por el adhesivo, la hidroxipropilcelulosa (un componente del reservorio), el alcohol (un favorecedor de la absorción) y el estrógeno⁸⁶.

Nicotina

Los efectos adversos más frecuentes de los parches de nicotina son cutáneos: prurito (16-29%), eritema (7-25%) y edema (2-7%). La mala tolerancia cutánea es un problema significativo que ocasiona la interrupción del tratamiento en el 2-5% de los pacientes¹⁰¹.

Se ha demostrado dermatitis de contacto alérgica en algunos pacientes mediante pruebas epicutáneas con nicotina al 10% en solución acuosa¹⁰².

Clonidina

Este antihipertensivo de acción central tiene una capacidad moderada para unirse a las proteínas, lo cual dificulta su distribución transdérmica. Para solucionar este problema se incluye una dosis de clonidina en el adhesivo⁸⁶.

La clonidina ha resultado poco irritante tanto en los estudios realizados como en la práctica clínica (produce irritación y enrojecimiento transitorio)¹⁰³. Sin embargo, sí se ha demostrado su capacidad para producir dermatitis alérgica de contacto. En los diferentes estudios publicados la frecuencia de la sensibilización oscila entre el 0 al 50%, con mayor incidencia en sujetos de raza blanca y en mujeres^{104,105}. Entre los pacientes sensibilizados, la mayoría de ellos llevaban en tratamiento 20 semanas, aunque también hay casos aislados tras 1 año^{103,104}. La alta tasa de sensibilización a la clonidina podría ser debida a que los parches se aplican durante una semana en una zona concreta y a la importante unión a las proteínas. Aunque es raro, la sensibilización a la clonidina se ha asociado en

alguna ocasión a disminución en la absorción del fármaco e hipertensión "de rebote".

Las reacciones eczematosas se localizan habitualmente en el lugar de aplicación del parche, aunque algunos autores describen reacciones generalizadas tipo rash.

Las reacciones cutáneas son la indicación más común de suspender este tratamiento y se asocian con frecuencia a abandonos del tratamiento por parte del paciente⁸⁶.

Las pruebas epicutáneas con clonidina se han realizado al 1% y 9% en vaselina^{103,106}.

En los pacientes sensibilizados el riesgo de la administración oral es bajo^{103,107}.

Un componente del reservorio, el poliisobutileno, también ha sido implicado en un caso de dermatitis de contacto alérgica⁸⁶.

Tópicos oftálmicos

Los fármacos responsables de las dermatitis de contacto relacionadas con las preparaciones de uso oftálmico, incluidas las soluciones empleadas para el mantenimiento de las lentes de contacto, se pueden incluir en los siguientes grupos:

- 1.- Conservantes
- 2.- Bloqueantes betaadrenérgicos
- 3.- Midriáticos
- 4.- Antibióticos
- 5.- Antivirales
- 6.- Antihistamínicos
- 7.- Anestésicos
- 8.- Limpiadores enzimáticos para lentes de contacto
- 9.- Otros

En la tabla XX se recogen las concentraciones y vehículos recomendados para las pruebas epicutáneas con estos fármacos¹⁰⁸⁻¹¹².

Los artículos que evalúan la posible reactividad cruzada entre los bloqueantes betaadrenérgicos ofrecen resultados no homogéneos. Algunos autores han encontrado reacciones positivas mediante pruebas epicutáneas entre befunolol y levobunolol sugerentes de reacciones cruzadas, ya que el paciente sólo se había expuesto a uno de los fármacos. En otros casos, la sensibilización a más de un betabloqueante puede ser debida a la sensibilización múltiple, ya que el paciente se había expuesto a varios de ellos. Finalmente, en algunos estudios no se evidencia reactividad cruzada alguna entre estos fármacos. En cualquier caso, la frecuencia de reacciones cruzadas parece baja, por lo que se puede encontrar sin dificultad un fármaco alternativo¹¹¹.

Se han identificado también otros fármacos como posibles alérgenos incluidos en productos de uso oftálmico, como la oxitetraciclina, penicilina, sulfatiazol y ácido bórico, en función de los hábitos de prescripción y de la farmacopea de algunos países.

Algunos pacientes intolerantes a preparados oftálmicos tópicos no son diagnosticados mediante las pruebas epicutáneas, bien porque dan resultados falsos

TABLA XX
Tópicos oftálmicos: Pruebas epicutáneas

Fármacos	Concentración	Vehículo
Conservantes		
Benzalconio, cloruro	0.1%	agua
Benzetonio, cloruro	1%	agua
Clorhexidina, gluconato	1%	agua
Cetalconio, cloruro	0.1%	agua
EDTA, sodio	1%	agua
Sórbico, ácido	2.5%	vaselina
Thimerosal (merthiolate)	0.1%	vaselina
Bloqueantes betaadrenérgicos		
Befunol	1%	agua
Betaxolol	1%-2%-5%	agua
Levobunol, clorhidrato	1%	agua
Metipranolol	2%	agua
Metoprolol	3%	agua
Timolol	0.5%	agua
Midriáticos		
Atropina, sulfato	1%-2%	agua
Ciclopentolato, hidrocloreuro	0.1%-0.5%	agua
Dipivefrina, hidrocloreuro	0.5%	agua
Epinefrina, clorhidrato	1%	agua
Fenilefrina, clorhidrato	10%	agua
	5%	vaselina
Escopolamina, hidrobromuro	0.25%-2.5%	agua
Tropicamida	5%	agua
Antibióticos	Ver Tabla 10	
Antivirales	Ver Tabla 14	
Antihistamínicos		
Clorfeniramina, maleato	5%	vaselina
Cromoglicato sódico	2%	vaselina
Ketotifeno, fumarato	0.069%	agua
Anestésicos	Ver Tabla 17	
Limpiadores enzimáticos (para lentes de contacto)		
Papaína	1%	vaselina
Tegobetaína	1%	agua
Mióticos		
Amlexanox	1%	vaselina
Ecotiopato, yoduro	1%	agua
Nafazolina	0.5%	agua
Oximetazolina	0.05%	agua
Pilocarpina	1%	agua
	4%	vaselina
Tolazolina	10%	agua
Otros		
Acido epsilon amino capropico	1%	agua
D-penicilamina	1%-2.5%-3%	agua
Resorcinol	1%	vaselina
Rubidio, yoduro	1%	vaselina

negativos o porque las reacciones presentadas por esos pacientes son causa de irritación más que de sensibilización¹¹. Con el fin de detectar sensibilizaciones débiles o reacciones irritativas por exposición repetida en pacientes con tratamientos prolongados con medicamentos oculares tópicos algunos autores recomiendan métodos diagnósticos que aumentan la sensibilidad, como la aplicación de pruebas epicutáneas sobre piel denudada o la escarificación².

El diagnóstico de urticaria de contacto puede ser complicado cuando se afectan los ojos. La respuesta típica de pápula y eritema puede no ser aparente y el diagnóstico es sugerido más por síntomas como quemazón o prurito, que aparecen de forma inmediata a la aplicación del fármaco. Se ha descrito con pilocarpina¹¹².

Vacunas

Además de las sustancias vacunales, los fármacos que pueden ir incluidos en la composición de las vacunas pueden ser responsables de dermatitis de contacto (tabla XXI). Asimismo, algunas reacciones cutáneas tras la administración de las vacunas pueden ser consecuencia de la hiperinmunización específica (frente a la vacuna en sí) o inespecífica (frente al resto de los componentes de la vacuna).

Se han descrito reacciones locales como urticaria en el punto de inyección, eczema, reacciones inflamatorias y nódulos subcutáneos¹¹³.

La aparición de **nódulos subcutáneos** dolorosos y persistentes en el punto de

TABLA XXI
Fármacos incluidos en las vacunas

Conservantes

Fenol
2-Fenoxietanol
Formaldehído
Thiomersal

Excipientes

Dextrano
Glutamato
Gelatina
Hidróxido de aluminio

Antibióticos

Estreptomina
Kanamicina
Neomicina
Polimixina b

Contaminantes asociados al medio de cultivo

Huevo
Células embrionarias de pollo

inyección no es frecuente (0,5-6%, según los autores). Los casos comunicados se han relacionado con la administración de las vacunas de la gripe, polio, tétanos-difteria-tosferina y hepatitis B y con los extractos de inmunoterapia y se han atribuido principalmente a reacciones de hipersensibilidad retardada al hidróxido de aluminio que se utiliza como adyuvante en estas preparaciones. Los pacientes aquejan episodios recurrentes de prurito y dolor locales, habitualmente relacionados con la administración de las sucesivas dosis de las vacunas, después del contacto con objetos que contienen aluminio (pasta de dientes, soportes de las pruebas epicutáneas, desodorantes, estropajos, etc) o tras la exposición ambiental al alergeno.

Se han postulado 2 hipótesis para explicar estas reacciones:

1) Efecto tóxico directo no alérgico (reacción a cuerpo extraño) frente al aluminio. Se ha demostrado la existencia de partículas de aluminio en los nódulos mediante tinciones especiales y microscopía electrónica.

2) Reacción de hipersensibilidad retardada por aluminio. Ha sido sugerida por los hallazgos de la anatomía patológica y las pruebas epicutáneas positivas con cloruro de aluminio 0,5%-5% en agua o con los soportes de aluminio utilizados para las pruebas epicutáneas (Finn chambers).

García-Patos et al distinguen 2 patrones histopatológicos en las biopsias de los nódulos subcutáneos que sugieren ambas reacciones.

1) En las lesiones recientes, aparece el patrón típico de reacción a cuerpo extraño con infiltración de histiocitos y depósitos de material basofílico extracelular en la dermis media y profunda y en el tejido celular subcutáneo. Este material es fagocitado progresivamente por los histiocitos.

2) En algunas lesiones se desarrolla más tarde una reacción de hipersensibilidad retardada con un infiltrado inflamatorio masivo con folículos linfoides y abundantes eosinófilos.

Este peculiar patrón que combina la inflamación granulomatosa y linfadenóide se parece al pseudolinfoma cutáneo de células B.

Las pruebas epicutáneas no siempre son útiles para evaluar las lesiones. Algunos autores han sugerido que las pruebas intradérmicas serían más sensibles.

El diagnóstico diferencial incluye el espectro de las enfermedades granulomatosas necrobióticas (necrobiosis lipoidea, granuloma anular profundo y nódulos reumatoideos) y algunas reacciones granulomatosas a cuerpo extraño (berilio, zirconio, sílice, pigmentos de tatuajes y suturas)¹¹⁴.

Se ha conseguido una mejoría sintomática transitoria con antihistamínicos orales, corticoides y/o capsaicina en crema^{113,114}. En pacientes con síntomas severos está indicada la exéresis quirúrgica¹¹⁴.

Si se confirma la reacción al aluminio, es aconsejable evitar los preparados que lo incluyan y, si no es posible, la administración por vía intramuscular permite una mejor difusión del adsorbente¹¹³.

La mayoría de los autores que observan reacciones con vacunas que incluyen en su composición thiomersal obtienen pruebas epicutáneas positivas con **thiomersal** 0.1% en vaselina. La positividad de estas pruebas no contraindica la vacunación con soluciones que incluyan este conservante^{115,116}. La administración intramuscular disminuiría el riesgo de reacciones locales exageradas con estos preparados¹¹³.

No hay artículos en la literatura que relacionen las reacciones adversas asociadas a las vacunas con la presencia en las mismas de trazas de **antibióticos**. Si se ha descrito un caso de reactivación de una dermatitis de contacto por **formaldehído** tras la administración de una vacuna que contenía este conservante. No existe ningún argumento en la literatura que contraindique la vacunación con soluciones que contengan estos productos en sujetos con pruebas epicutáneas positivas a la neomicina o al formaldehído^{113,117}.

Heparinas y heparinoides

Las heparinas son complejas mezclas de mucopolisacáridos producidos por el intestino y los pulmones del ganado bovino y porcino. La heparina se comporta como un hapteno con carga negativa que se une fuertemente a las proteínas formando un antígeno completo. Sin embargo, las fracciones de la heparina que inducen la sensibilización no se han determinado¹¹⁸.

Las heparinas y sus derivados se clasifican en 3 grandes grupos:

1) Heparinas no fraccionadas (de alto peso molecular: 10-20 kDa): Heparina sódica y heparina cálcica.

2) Heparinas de bajo peso molecular (4-6 kDa): bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina, reviparina y tinzaparina.

3) Heparinoides: danaparoid, pentosanpolisulfato¹¹⁹.

Se han descrito numerosos casos de reacciones cutáneas de hipersensibilidad celular retardada en el punto de inyección de la heparinas¹¹⁸⁻¹²⁷. Aparecen días o semanas después de la inyección en forma de una placa eritematosa infiltrada o eczematiforme y, a veces, se asocian lesiones a distancia de tipo exantema maculopapuloso o de eczema generalizado, en particular cuando el tratamiento no se interrumpe. Estas lesiones remiten en unos días una vez que se suspende la heparina responsable.

En el diagnóstico diferencial de estas lesiones hay que tener en cuenta otras reacciones inmunoalérgicas producidas por las heparinas:

1) Las necrosis cutáneas que pueden acompañar a la trombopenia inducida por la heparina.

2) Las reacciones inmediatas de tipo urticaria.

3) Las vasculitis.

4) Las hipereosinofilias.

5) El exantema fijo pigmentado.

La confirmación de la sensibilización a la heparina se realiza mediante pruebas epicutáneas con el fin de descartar la sensibilización a los antisépticos empleados antes de la inyección, al níquel de las agujas y a los conservantes presentes en la/s heparina/s implicada/s (estos últimos raramente son responsables). Se testa no sólo la heparina sospechosa sino también sus alternativas terapéuticas: heparinas no utilizadas, heparinoides y otros anticoagulantes sin relación con la heparina (como la hirudina y sus formas recombinantes: lepirudina y desirudina) a las concentraciones terapéuticas. Si las pruebas epicutáneas son negativas se pueden realizar pruebas en intradermorreacción a las concentraciones terapéuticas con lecturas inmediatas y a

las 24 horas y, si son negativas, durante la semana siguiente (no es excepcional que estas pruebas se positivicen al 3^o-4^o día). Aunque no es estrictamente necesario si se sospecha una reacción tardía, muchos autores realizan prick tests previos a la intradermorreacción por razones de seguridad (raramente son positivos)¹¹⁹.

Ni las pruebas epicutáneas ni la intradermorreacción son infalibles para detectar la sensibilización a las heparinas y heparinoides; la administración subcutánea, por el contrario, es altamente fiable¹¹⁸.

Con frecuencia existe una polisensibilización a varias heparinas y es posible también la existencia de reacciones cruzadas entre las diferentes heparinas y los heparinoides. Las reacciones cruzadas son imprevisibles y la pauta a seguir no puede ser generalizada. Las pruebas cutáneas son de gran ayuda.

En los casos de reacciones cutáneas moderadas con la administración subcutánea de las heparinas de bajo peso molecular y/o heparinoides se han propuesto varias opciones en el caso de que las pruebas epicutáneas sean positivas para ambos:

1) Administración intravenosa de una heparina de alto peso molecular. Aunque suele ser bien tolerada, no todos los autores coinciden en esta práctica por el riesgo de producir una reacción generalizada^{119,121,124,125,127}.

2) Administración subcutánea de una heparina de bajo peso molecular o de un heparinoide asociado a un corticoide tópico¹¹⁹.

3) Administración de hirudinas recombinantes. Las formas recombinantes de la hirudina parecen ser la opción más segura, ya que su estructura química de naturaleza polipeptídica es diferente de la de las heparinas. Sin embargo su utilización clínica es más limitada, ya que sus indicaciones son más restrictivas (especialmente en intervenciones quirúrgicas con riesgo importante de hemorragia), requieren un estrecho control de la coagulación y sólo pueden ser empleadas por vía intravenosa^{118,119,126}.

En algunos países existe un heparinoide para uso sistémico, el pentosan polisulfato, que se propone como alternativa en los pacientes sensibilizados a las heparinas de alto y bajo peso molecular. Sin embargo no está disponible en todos los países, ya que su uso se ha asociado a trombopenia¹¹⁹.

La conducta a seguir está condicionada por la urgencia de encontrar un anticoagulante alternativo y por la disponibilidad en el mercado de nuevas opciones terapéuticas. Es indispensable evaluar en cada paciente la relación beneficio-riesgo¹¹⁹.

Vehículos y aditivos de las preparaciones tópicas

Este tema se trata en el Tomo V (Aditivos. Patología alérgica), capítulo 7 (Aditivos y dermatología. Productos de aplicación tópica y cosméticos) de la Serie de Monografías de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.

Otros

Además de los fármacos anteriormente referidos existe un gran número de fármacos tópicos capaces de inducir dermatitis de contacto. Algunos de ellos de uso frecuente se recogen en la tabla XXII¹⁴.

TABLA XXII
Fármacos tópicos: Pruebas epicutáneas

Fármacos	Concentración	Vehículo
Antiacné		
Peróxido de benzoilo	1%	vaselina
Tretinoína	0.005%	alcohol
Antipsoriasis		
Ditranol (antralina)	0.03%	acetona
Calcipotrieno	2-10 gr/ml	alcohol isopropílico
Antialopecia		
Minoxidilo	1%	alcohol

Diagnóstico

El diagnóstico de la dermatitis de contacto por medicamentos se basa en:

- 1.- Historia clínica y exploración física
- 2.- Pruebas cutáneas:
 - 2.1.- Epicutáneas o patch tests
 - 2.2.- Patch tests abiertos
 - 2.3.- Tests de uso (ROAT, repeated open application tests)
 - 2.4.- Para el diagnóstico de las reacciones de contacto inmediatas
 - 2.5.- Fotopatch tests
- 3.- Biopsia
- 4.- Determinación de IgE específica: Puede ser de ayuda en los casos de urticaria de contacto inmunológica¹²⁸⁻¹³⁰.

Es fundamental realizar una **historia clínica** detallada en la que se describa el tiempo de evolución de las lesiones, sus características y localización, los fármacos aplicados y el tratamiento realizado, la posible relación con otros desencadenantes no farmacológicos (laborales, cosméticos, plantas, etc.), la exposición solar, la existencia de brotes previos y los antecedentes personales (especialmente si existe patología cutánea o enfermedades de base que requieran tratamiento de mantenimiento).

A la **exploración**, el aspecto de la dermatitis de contacto por medicamentos tópicos no es diferente de la causada por otros desencadenantes. Es importante tener en cuenta que las zonas afectadas no sólo son aquellas en las que el paciente se ha aplicado el fármaco conscientemente, ya que no es infrecuente que de forma inadvertida se lo aplique en zonas para las que no estaba indicado^{128,129}.

Pruebas cutáneas

Pruebas epicutáneas

Son la herramienta diagnóstica más útil en la dermatitis de contacto. Pretenden

demostrar qué sustancias son las responsables de este cuadro reproduciendo de forma artificial la exposición a ellas¹²⁸⁻¹³⁰.

La metodología en el caso de los medicamentos es igual que para otros contactantes (ver capítulo correspondiente), pero es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones:

La evaluación de los pacientes con posible sensibilización a fármacos tópicos debe tener en cuenta que el responsable puede ser el principio activo, algún conservante o el vehículo.

El paciente debe facilitar los productos que se ha aplicado o al menos sus nombres comerciales. Por ley, los fabricantes deben especificar los componentes incluidos en el fármaco. Ello permite identificar los potenciales alérgenos.

Una vez se han identificado todos los productos a los que el paciente ha estado expuesto se pueden realizar las pruebas epicutáneas. Se aplicará siempre la batería estándar del GEIDC, ya que incluye sustancias que forman parte de la composición de múltiples fármacos tópicos (perfumes, conservantes, emolientes, coloración, parafenilendiamina, neomicina y caínas). Lo ideal es testar todos los componentes por separado utilizando extractos estandarizados en concentraciones y vehículos apropiados. Es posible conseguir algunos de los componentes de los fármacos a través de distribuidores especializados o prepararlos a partir de la materia prima facilitada por el fabricante en diferentes vehículos y a distintas concentraciones.

La mayoría de los medicamentos tópicos pueden testarse "tal cual", con excepción de aquellos que incluyan componentes de conocido poder irritante o cáustico. En el caso de que incluyan solventes volátiles en su composición que podrían ser irritantes, deben dejarse al aire para que se evaporen antes de aplicarlos¹³¹.

En el supuesto de tener que testar una sustancia sin que haya referencias en la bibliografía se aconseja preparar varias concentraciones a partir de la que se emplea para su uso comercial, comenzando por una concentración 100 veces inferior que se aumentará según los resultados. Como vehículos se pueden emplear vaselina, agua destilada, alcohol, dimetilsulfóxido, acetona...¹²⁸

A la hora de realizar la lectura de las pruebas se tendrán en cuenta las mismas consideraciones metodológicas que en el caso de la dermatitis de contacto de otro origen, así como la posible existencia de reacciones falsas positivas y negativas (sobre todo si se emplean productos comerciales o se realizan pruebas con sustancias no estandarizadas). Si se obtiene una reacción débilmente positiva hay que repetir la prueba para confirmarla. En general, las reacciones irritantes no producen resultados reproducibles. El realizar las pruebas en controles normales puede ayudar también para descartar las reacciones irritativas¹³¹.

Las pruebas directas con los preparados tópicos comerciales pueden dar falsos negativos, ya que las concentraciones de los principios activos y otros componentes son con frecuencia inferiores a las requeridas para las pruebas epicutáneas. Sin embargo, hay que recordar que a veces los productos comerciales producen reacciones positivas mientras que los componentes testados por separado resultan negativos; fenómeno conocido como "compound allergy"¹².

Pruebas abiertas (open tests)

El producto a testar, tal cual o disuelto en agua o en otros solventes (etanol, acetona, éter...), se coloca en la piel y se deja secar sin cubrir. Para los líquidos, cremas y ungüentos se aplicará 0.1 ml en un área de 5x5 cm o 10-30 ml en un área de 1x1 cm (ello dependerá de la reacción previa y si se sospecha una urticaria de contacto no inmunológica). La zona de aplicación suele ser la zona súper-externa del brazo o la espalda, aunque a veces es aconsejable realizar el test en las zonas previamente afectas. La lectura se realizará a intervalos regulares durante los primeros 30-60 minutos después de la aplicación, sobre todo si la historia es sugestiva de reacciones inmediatas o urticaria de contacto y es aconsejable que el paciente permanezca en el centro al menos 2 horas; lecturas posteriores se realizarán a las 48 y 96 horas. Los criterios de interpretación son los mismos que en las epicutáneas con oclusión para las reacciones tardías; en las reacciones inmediatas inmunológicas puede aparecer eritema, edema y habones a los 15-30 minutos que desaparecen en pocas horas; en las no inmunológicas el comienzo de la reacción puede ser más tardío (1-2 horas), pero la evolución es similar.

Se recomienda esta técnica:

1) Como primer paso, cuando se testen sustancias o productos poco definidos o conocidos, como suele ocurrir con algunos fármacos de uso tópico que a veces aporta el paciente.

2) Con sustancias volátiles.

3) Con fármacos que pueden resultar muy potentes al aplicarlos sobre la piel.

4) En el diagnóstico de las reacciones de contacto inmediatas^{128,130,132}.

Test de uso o ROAT (repeated open application test)

La finalidad de esta prueba es reproducir la aplicación habitual de un determinado producto con el fin de comprobar si es o no el responsable de la dermatitis que aqueja al paciente. Puede emplearse en las siguientes circunstancias:

1) Antes de realizar las pruebas epicutáneas, empleando el producto que el paciente sospecha.

2) Con el fin de confirmar un resultado positivo, negativo o dudoso en una prueba epicutánea¹³⁰.

El test de uso fue introducido de forma estandarizada por Hannuksela y Salo en 1986. Las sustancias a testar, sean productos comerciales tal cual o preparados especiales para las pruebas epicutáneas, se aplican 2 veces al día durante 7 días en la cara súper-externa del brazo, fosa antecubital o en la zona escapular. El tamaño del área de prueba no parece crucial: se puede obtener un resultado positivo sobre un área de 1x1 cm 1-2 días después que sobre un área mayor. La cantidad de sustancia a probar es aproximadamente de 0,1 ml para un área de 5x5 cm y 0,5 ml para un área de 10x10 cm. Una respuesta positiva (dermatitis eczematosa) aparece habitualmente entre el 2º-4º día. Se debe advertir al paciente que suspenda la aplicación en cuanto aparezca la reacción¹³³.

A veces, la prueba se realiza en el lugar de la dermatitis original, una vez

ésta se haya resuelto, como ocurre con la dermatitis que afecta a los párpados o axilas^{130,131}.

Diagnóstico de las reacciones de contacto inmediatas

Para el diagnóstico de estas reacciones pueden emplearse las siguientes técnicas:

- Prick tests
- Escarificación (Scratch test)
- Scratch-Chamber test
- Chamber test
- Pruebas abiertas
- Rub test

La mayoría de ellas son bien conocidas por el alergólogo, por lo que no procede su descripción detallada en este capítulo, aunque sí es interesante recordar que:

1) Deben ser realizadas en el medio adecuado y con personal entrenado para tratar las posibles complicaciones sistémicas que pudieran aparecer.

2) Las concentraciones y vehículos no están estandarizados para la mayoría de los fármacos, por lo que se requieren controles.

3) La técnica *scratch-chamber test* consiste en cubrir la zona donde se ha realizado la escarificación (con una cámara Finn, por ejemplo) durante 15-20 minutos con el fin de evitar la desecación de la sustancia que se está probando.

4) En el *chamber test* el producto a probar se coloca utilizando la técnica de las pruebas epicutáneas durante 15-20 minutos, luego se descubre y se realiza la lectura¹³².

Fotopatch

La técnica no difiere de la realizada con otros contactantes, por lo que se remite al lector al capítulo correspondiente.

Biopsia

Aunque la biopsia no suele ser utilizada en el diagnóstico de la dermatitis de contacto, puede ser útil en casos dudosos con el fin de descartar otras dermatosis inflamatorias¹²⁹.

Tratamiento

El tratamiento de la dermatitis de contacto por fármacos no difiere de las dermatitis de otro origen; lo importante es evitar la causa²³.

Una vez que se identifica el alérgeno responsable, se debe explicar al paciente de forma detallada la forma de evitarlo. Para ello hay que facilitarle una lista con los sinónimos de esa sustancia y los productos en los que suele ir incluida e inculcarle la idea de que debe leer las etiquetas de cualquier producto (no sólo de los medicamentos) antes de su aplicación. Asimismo, se le debe advertir de la posible existencia de reacciones cruzadas y sugerirle las alternativas para la sustancia a la que está sensibilizado^{86,131}.

En caso de necesitar el fármaco por vía sistémica se realizará su administración controlada en medio hospitalario y con personal con experiencia⁸⁶.

Con el fin de prevenir la dermatitis de contacto se debe evitar la aplicación tópica de sensibilizantes potentes y, en particular, de antibióticos y de antihistamínicos. Curiosamente, en muchos países estos productos se comercializan sin receta².

Bibliografía

1. LACHAPELLE JM. Historical aspects. In: Rycroft RJG, Menné T, Frich PJ (Eds). *Textbook of Contact Dermatitis*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1995: 3-8.
2. ANGELINI G. Topical drugs. In: Rycroft RJG, Menné T, Frich PJ (Eds). *Textbook of Contact Dermatitis*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1995: 477-503.
3. PERRENOUD D. Les allergies de contact medicamenteuses. *Rev Med Suisse Romande* 1996; 116: 221-227.
4. PELTA R. Reacciones adversas por medicamentos de uso tópico. En: Pelta R, Vivas E (Eds). *Reacciones adversas medicamentosas. Valoración clínica*. Ediciones Díaz de Santos S.A. Madrid, 1992: 221-239.
5. SIEGEL DM. Contact sensitivity and recalcitrant wounds. *Ostomy Wound Manage* 2000; 46 (1A Suppl): 65S-74S; quiz 75S-76S.
6. LEWIS FM, SHAH M, GAWKRODGER DJ. Contact sensitivity in pruritus vulvae: patch tests results and clinical outcome. *Am J Contact Dermatitis* 1997; 8: 137-140.
7. PIGATTO PD, BIGARDI A, LEGORI A, ALTOMARE G, TROIANO L. Allergic contact dermatitis prevalence in patients with otitis externa. *Acta Derm Venereol* 1991; 71: 162-165.
8. FROSCH PJ. Cutaneous irritation. In: Rycroft RJG, Menné T, Frich PJ (Eds). *Textbook of Contact Dermatitis*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1995: 28-61.
9. VEIEN NK. Clinical features. In: Rycroft RJG, Menné T, Frich PJ (Eds). *Textbook of Contact Dermatitis*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1995: 154-206.
10. NASIR A, GASPARI AA. Contact Dermatitis. Clinical perspectives and basic mechanisms. *Clin Rev Allergy* 1996; 14: 151-184.
11. ANGELINI G, VENA GA. Airborne contact dermatitis. *Clin Dermatol* 1992; 10: 123-131.
12. Dooms-Goossens A, Delcu H. Airborne contact dermatitis: un update. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 211-217.
13. LAHTI A. Immediate contact reactions. In: Rycroft RJG, Menné T, Frich PJ (Eds). *Textbook of Contact Dermatitis*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1995: 62-74.
14. DE GROOT AC. Dermatological drugs, topical agents and cosmetics. In: Dukes MNG, Aronson JK (Eds). *Meylers's side effects of drugs*. 14th ed. Elsevier. Amsterdam 2000: 447-480.
15. CAMARASA JG. Urticaria por contacto. En: Grimalt F, Romaguera C (Eds). *Dermatitis de contacto*. 2ª ed. Syntex Latino. España, 1987: 95-101.
16. WHITE IR. Phototoxic and photoallergic reactions. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch

- PJ (Eds). *Textbook of Contact Dermatitis*. 2nd ed. Springer-Verlag. Berlin, 1995: 75-88.
17. GOH CL. Noneczematous contact reactions. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ (Eds). *Textbook of Contact Dermatitis*. 2nd ed. Springer-Verlag. Berlin, 1995: 221-236.
 18. ROMAGUERA C. Dermatitis de contacto por administración sistémica del alérgeno. En: Grimalt F, Romaguera C (Eds). *Dermatitis de contacto*. 2ª ed. Syntex Latino. España, 1987: 67-70.
 19. BARBAUD A. Réactions cutanées aux médicaments topiques. *Rev Prat* 2000; 50: 1324-1328.
 20. OPHASWONGSE S, MAIBACH H. Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs: allergic and photoallergic contact dermatitis and phototoxicity. *Contact Dermatitis* 1993; 29: 57-64.
 21. MATHÉLIER-FUSADE P, LEYNADIER F. Crossreactions in contact dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997; 15: 477-484.
 22. JEREZ J, GARCÍA-ABUJETA JL, FERNÁNDEZ L et al. Dermatitis de contacto. Reacciones cruzadas. *Rev Esp Alergol Inmunol* 1992; 8 (Extr 2): 35-48.
 23. WILKINSON JD. The management of contact dermatitis. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ (Eds). *Textbook of Contact Dermatitis*. 2nd ed. Springer-Verlag. Berlin, 1995: 660-694.
 24. BASHIR SJ, MAIBACH HI. Compound allergy. An overview. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 179-183.
 25. SMEENK G, KERCKHOFFS HPM, SCHREURS PHM. Contact allergy to a reaction product in Hirudoid cream: an example of compound allergy. *Br J Dermatol* 1987; 116: 223-231.
 26. TANGLERTSAMPAN C, MAIBACH HI. The role of vehicles in diagnostic patch testing. A reappraisal. *Contact Dermatitis* 1993; 29: 169-174.
 27. RIETSCHER RL. The patch test as an exercise in cutaneous pharmacokinetics. Does compound allergy exist?. *Arch Dermatol* 1992; 128: 678-679.
 28. LEBREC H, KERDINE S, GASPARD I, PALLARDY M. Th1/Th2 responses to drugs. *Toxicology* 2001; 158: 25-29.
 29. GARRIGUE JL, CATROUX P, LECLAIRE J. Predictive molecular and genetic toxicology. *Clin Rev Allergy Immunol* 1995; 13 (3): 189-200.
 30. LEPOITTEVIN JP, BENEZRA C, SIGMAN CC et al. Molecular aspects of allergic contact dermatitis. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ (Eds). *Textbook of Contact Dermatitis*. 2nd ed. Springer-Verlag. Berlin, 1995:105-122.
 31. LEBREC H, BACHOT N, GASPARD I et al. Mechanisms of drug-induced allergic contact dermatitis. *Cell Biol Toxicol* 1999; 15: 57-62.
 32. GUINN JD, KINCANNON J. Medication-induced contact reactions. *Clin Dermatol* 1997; 15: 511-525.
 33. GONÇALO M, FIGUEREDO A, GONÇALO S. Hypersensitivity to thimerosal: the sensitizing moiety. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 201-203.
 34. SERRANO G, FORTEA JM, LATASA JM et al. Photosensitivity induced by fibric acid derivatives and its relation to photocontact dermatitis to ketoprofen. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 204-208.
 35. HORN HM, HUMPHREYS F, ALDRIDGE RD. Contact dermatitis and prolonged photosensitivity induced ketoprofen and associated with sensitivity to benzophenone-3. *Contact Dermatitis* 1998, 38: 353-354.
 36. SUHONEN R, KANERVA L. Contact allergy and cross-reactions caused by prilocaine. *Am J Contact Dermatitis* 1997; 8: 231-235.
 37. PADOVAN E, MAURI-HELLWEG D, PICHLER WJ, WELTZIEN HU. T cell recognition of penicillin G: structural features determining antigenic specificity. *Eur J Immunol* 1996; 26: 42-48.

38. GRABBE S, SCHWARZ T. Immunoregulatory mechanisms involved in elicitation of allergic contact hypersensitivity. *Immunol Today* 1998; 1: 37-44.
39. ZANNI MP, MAURI-HELLWEG D, BRANDER C et al. Characterization of lidocain-specific T cells. *J IMMUNOL* 1997; 158: 1139-1148.
40. DIELI F, ASHERSON GL, SIRECI G, DOMINICI R, SCIRÉ E, SALERNO A. Development of IFN-g-producing CD8+ ab+ T lymphocytes during contact sensitivity. *J Immunol* 1997; 158: 2567-2575.
41. XU H, BANERJEE A, DILULIO NA, FAIRCHILD RL. Development of effector CD8+ T cells in contact hypersensitivity occurs independently of CD4+ T cells. *J Immunol* 1997; 158: 4721-4728.
42. BOUR H, PEYRON E, GAUCHERAND M et al. Major histocompatibility complex class-I restricted CD8+ T cells and class II-restricted CD4+ T cells, respectively, mediate and regulate contact sensitivity to dinitrofluorobenzene. *Eur J Immunol* 1995; 25: 3006-3010.
43. BRANDER C, MAURI-HELLWEG D, BETTENS F, ROLLI H, GOLDMAN M, PICHLER WJ. Heterogeneous T cell responses are observed in penicillin-allergic individuals. *J Immunol* 1995; 155: 2670-2678.
44. MEDIÁVILLA A. Antibióticos aminoglucósidos y glucopéptidos. En: Flórez J (Ed). *Farmacología humana*. 3ª ed. Masson S.A. Barcelona, 1997: 1107-1121.
45. MORALES C, JORRO G, NAVARRO LA. Pruebas cutáneas en el diagnóstico de la alergia a fármacos. *Rev Esp Alergol Inmunol* 1995; 10 (Extr 2): 71-86.
46. BOADA JN. Farmacología dermatológica. En: Flórez J (Ed). *Farmacología humana*. 3ª ed. Masson S.A. Barcelona, 1997: 1251-1272.
47. DOOMS-GOOSSENS A, MATURA M, DRIEGHE J, DEGREEF H. Contact allergy to imidazoles used as antimycotic agents. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 73-77.
48. HEIKKILÄ H, STUBB S, REITAMO S. A study of 72 patients with contact allergy to tiocnazole. *Br J Dermatol* 1996; 134: 678-680.
49. MOTLEY RJ, RENOLDS AJ. Contact allergy to 2,4-dichlorophenylethyl imidazole derivatives. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 381-382.
50. BAES H. Contact sensitivity to miconazole with ortho-chloro cross-sensitivity to other imidazoles. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 89-93.
51. HOLDINESS MR. Contact dermatitis from topical antiviral drugs. *Contact dermatitis* 2001; 44: 265-9.
52. CAMARASA JG, SERRA-BALDRICH E. Allergic contact dermatitis from acyclovir. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 235-236.
53. GODAY J, AGUIRRE A, IBARRA NG et al. Allergic contact dermatitis from acyclovir. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 380-381.
54. VALSECCHI R, IMBERTI G, CAINELI T. Contact allergy to acyclovir. *Contact Dermatitis* 1980; 23: 372-373.
55. GOLA M, STEFANO F, CLAUDIO B et al. Contact sensitization to acyclovir. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 394-395.
56. KIM YJ, KIM JH. Allergic contact dermatitis from propylene glycol in Zovirax cream. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 119-120.
57. RODRÍGUEZ-SERNA M, VELASCO M, MIGUEL J et al. Photoallergic contact dermatitis from zovirax cream. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 54-55.
58. EDWARDS L. Imiquimod in clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: S12-S17.
59. FISHER AA. Severe systemic and local reactions to topical podophyllum resin. *Cutis* 1981; 28: 233, 236, 242 passim.
60. BONNEZ W, ELSWICK RK, BAILEY-FARCHIONE et al. Efficacy and safety of 0.5% podoflox solution in the treatment and suppression of anogenital warts. *Am J Med* 1994; 96: 420-425.

61. PIGATTO PD, BIGARDI A, LEGORI A et al. Allergic contact dermatitis from beta-interferon in eye drops. *Contact Dermatitis* 1991; 25:199-200.
62. LALEZARI J, SCHACKER T, FEINBERG J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cidofovir gel for the treatment of acyclovir-unresponsive mucocutaneous herpes virus simplex infection in a patient with AIDS. *J Infect Dis* 1997; 176: 892-898.
63. SACKS S, SHAFRAN SD, DIAZ-MITOMA F et al. A multicenter phase I/II dose escalation study of single dose cidofovir gel for treatment of recurrent genital herpes. . *Antimicro agents Chemother* 1998; 42: 2996-2999.
64. SPRUANCE SL, REA TL, THOMING C et al. Penciclovir cream for the treatment of herpes simplex labialis. *J Am Med Assoc* 1997; 277: 1374-1379.
65. SENEFF H, ENGELMANN L, KUNZE J et al. Allergic contact dermatitis from idoxuridine. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 43-45.
66. CIRKEL P, VAN KETEL W. Allergic contact dermatitis to trifluorothymidine in eye drops. *Contact Dermatitis* 1981; 7: 49-50.
67. MILLAN-PARRILLA F, DE LA CUADRA J. Allergic contact dermatitis from trifluoridine in eye drops. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 289.
68. SANTUCCI B, PICARDO M, CRISTAUDDO A. Contact dermatitis to tromantadine. *Contact Dermatitis* 1984; 10: 317-318.
69. SMITH KJ, BUCKLEY R, SKELTON H. Lamivudine (3TC) induced contact dermatitis. *Cutis* 2000; 65: 227-229.
70. FLÓREZ J. Fármacos antiparasitarios II. Helmintos y artrópodos. En: Flórez J (Ed). *Farmacología humana*. 3ª ed. Masson S.A. Barcelona, 1997: 1239-1247.
71. SZOLAR-PLATZER C, MAIBACH HI. Allergic contact dermatitis to topically applied antihistamines. *Dermatosen* 1996; 44: 205-212.
72. SIDHU SK, SHAW S, WILKINSON JD. A 10-year retrospective study on benzocaine allergy in the United Kingdom. *Am J Contact Dermatitis* 1999; 10: 57-61.
73. PIGATTO PD, RIBOLDI A, MORELLI M et al. Allergic contact dermatitis from oxyphenbutazone. *Contact Dermatitis* 1985; 12: 236-237.
74. VALSECCHI R, LANDRO AD, PIGATTO PD et al. Tiaprofenic acid photodermatitis. *Contact Dermatitis* 1989; 21: 345-346.
75. PIÑOL J, CARAPETO FJ. Contact urticaria to etofenamato. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 132-133.
76. GOOSSENS A, MATURA M, DEGREEF H. Reactions to corticosteroids: some new aspects regarding cross-sensitivity. *Cutis* 2000; 65: 43-45.
77. DOOMS-GOOSSENS A. Allergy to inhaled corticosteroids: review. *Am J Contact Dermatitis* 1995; 6: 1-13.
78. LAUERMA AI, REITAMO S. Allergic reactions to topical and systemic corticosteroids. *Eur J Dermatol* 1994; 5: 354-358.
79. BELSITO DV. Allergic contact dermatitis to topical glucocorticosteroids. *Cutis* 1993; 52: 291-294.
80. WILKINSON SH, ENGLISH JSC. Hydrocortisone sensitivity: a prospective study of the value of tixocortol pivalate and hydrocortisone acetate as patch test markers. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 132-133.
81. LAUERMA AI, TAWAINEN K, FORSTRÖM L et al. Contact hypersensitivity to hydrocortisone-free alcohol in patients with allergic patch test reactions to tixocortol pivalate. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 10-14.
82. LEPOITTEVIN JP, DRIEGHE J, DOOMS-GOOSSENS A. Studies in patients with corticosteroid contact allergy. Understanding cross-reactivity among different steroids. *Arch Dermatol* 1995; 131: 31-37.

83. WILKINSON SM. Corticosteroid cross-reactions: an alternative view. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 59-63.
84. ENGLISH JSC. Corticosteroid-induced contact dermatitis: a pragmatic approach. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 261-264.
85. WILKINSON SM, BECK MH. Corticosteroid contact hypersensitivity: what vehicle and concentration?. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 305-308.
86. CARMICHAEL AJ. Skin sensitivity and transdermal drug delivery. A review of the problem. *Drug Safety* 1994; 10: 151-9.
87. HOLDINESS MR. A review of contact dermatitis associated with transdermal therapeutic systems. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 3-9.
88. HURKMANS JFGM, BODDE HE, VAN DOORNE H, JUNGINGER HE. Skin irritation caused by transdermal drug delivery system during long-term (5 days) application. *Br J Dermatol* 1985; 112: 461-467.
89. FISHER AA. Dermatitis due to transdermal therapeutic systems. *Cutis* 1984; 34: 526-531.
90. MURRAY KB. Hazard of microwave ovens to transdermal delivery system. *N England J Med* 1984; 310: 721.
91. WRENN K. The hazards of defibrillation through nitroglycerin patches. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 1327-1328.
92. MAIBACH HI. Oral substitution in patients sensitized by transdermal clonidine treatment. *Contact Dermatitis* 1987; 16: 1-8.
93. GORDON CR, SHUPAK A, DOWECK I, SPITZER O. Allergic contact dermatitis caused by transdermal hyoscine. *Br Med J* 1989; 298: 1220-1221.
94. TROZAK DJ. Delayed hypersensitivity to scopolamine delivered by a transdermal device. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 247-251.
95. MÜLLER P, IMHOF PR, BURKART F, CHU LC, GÉRARDIN A. Human pharmacological studies of a new transdermal system containing nitroglycerin. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22: 473-480.
96. HARARI Z, SOMMER I, KNOBEL B. Multifocal contact dermatitis to Nitroderm TTS 5 with extensive postinflammatory hypermelanosis. *Dermatologica* 1987; 174: 249-252.
97. TOPAZ O, ABRAHAM D. Severe allergic contact dermatitis secondary to nitroglycerin in a transdermal therapeutic system. *Ann Allergy* 1987; 59: 365-366.
98. PLACE VA, POWERS M, DARLEY PE, SCHENKEL L, GOOD WR. A double-blind comparative study of Estraderm and Premarin in the amelioration of postmenopausal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 1092-1099.
99. DAVIS GF, WINTER L. Cumulative irritation study of placebo transdermal estrogen patches. *Curr Ther Res* 1987; 42: 712-719.
100. UTIAN WH. Transdermal estradiol overall safety profile. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1335-1338.
101. RUSSELL MAH, STAPLETON JA, FEYERABEND C et al. Targeting heavy smokers in general practice: randomised controlled trial of transdermal nicotine patches. *Br Med J* 1993; 306: 1308-1312.
102. BIRCHER AJ, HAVALD H, RUFLI T. Adverse reactions to nicotine in a transdermal therapeutic system. *Contact dermatitis* 1991; 25: 230-236.
103. MAIBACH HI. Clonidine: irritant and allergic contact dermatitis assays. *Contact Dermatitis* 1985; 12: 192-195.
104. HORNING JR, ZAWADA JR ET, SIMMONS JL, WILLIAMS L, MCNUTLY R. Efficacy and safety of two-year therapy with transdermal clonidine for essential hypertension. *Chest* 1988; 93: 911-945.
105. FALKNER B, THANKI B, LOWENTHAL DY. Transdermal clonidine in the treatment of adolescent hypertension. *J Hypertensio* 1985; 3 (Suppl 4): 61-63.

106. GRATTAN CEH, KENNEDY CTC. Allergic contact dermatitis to transdermal clonidine. *Contact Dermatitis* 1985; 12: 225-226.
107. HOLLIFIELD J. Clinical acceptability of transdermal clonidine: a large scale evaluation by practitioners. *Am Heart J* 1986; 112: 900-906.
108. HERBST RA, MAIBACH HI. Contact dermatitis caused by allergy to ophthalmic drugs and contact lens solutions. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 305-312.
109. HERBST RA, MAIBACH HI. Contact dermatitis caused by allergy to ophthalmics: an update. *Contact Dermatitis* 1992; 27: 335-336.
110. TABAR AI, GARCÍA BE, RODRÍGUEZ A, QUIRCE S, OLAGUÍBEL JM. Etiologic agents in allergic contact dermatitis caused by eyedrops. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 50-51.
111. HERBST RA, MAIBACH HI. Allergic contact dermatitis from ophthalmics: update 1997. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 252-3.
112. O'DONNELL BF, FOULDS IS. Contact allergic dermatitis and contact urticaria due to topical ophthalmics preparations. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 740-741.
113. BARBAUD A, SCHMUTZ JL, MOUGEOLLE JM. Réactions immuno-allergiques cutanées dues aux vaccines. *Ann Dermatol Venereol* 1995; 122: 129-38.
114. GARCÍA-PATOS V, PUJOL RM, ALOMAR A et al. Persistent subcutaneous nodules in patients hyposensitized with aluminum-containing allergen extracts. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1421-1424.
115. ABERER W. Vaccination despite thimerosal sensitivity. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 6-10.
116. COX N, FORSYTH A. Thiomersal allergy and vaccination reactions. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 229-233.
117. ELLIMAN D, DHANRAJ B. Safe MMR vaccination despite neomycin allergy. *Lancet* 1991; 337: 365.
118. KOCH P, MÜNGBINGER T, RUPP-JOHN C, UHL K. Delayed-type hypersensitivity skin reactions caused by subcutaneous unfractionated and low-molecular-weight heparins: Tolerance of a new recombinant hirudin. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 612-619.
119. FIGARELLA I, BARBAUD A, LECOMPTE T, DE MAISTRE E, REICHERT-PENETRAT S, SCHMUTZ JL. Réaction cutanée d'hypersensibilité retardée avec polysensibilisation aux héparines et héparinoïdes. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 25-30.
120. BIRCHER AJ, FLUCKIGER R, BUCHNER SA. Eczematous infiltrated plaques to subcutaneous heparin: a type IV allergic reaction. *Br J Dermatol* 1990; 123: 507-514.
121. BOEHNCKE WH, WEBER L, GALL H. Tolerance to intravenous administration of heparin and heparinoid in a patient with delayed-type hypersensitivity to heparins and heparinoids. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 73-75.
122. HUNZELMANN N, GOLD H, SCHARFFETTER-KOCHANEK K. Concomitant sensitization to high and low molecular-weight heparins, heparinoid and pentosanpolysulfate. *Contact Dermatitis* 1998; 39: 88-89.
123. KOCH P, BAHMER FA, SCHAFFER H. Tolerance of low-molecular-weight heparin after eczematous reaction to subcutaneous heparin. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 205-206.
124. KOCH P, HINDI S, LANDWEHR D. Delayed allergic skin reactions due to subcutaneous heparin-calcium, enoxaparin-sodium, pentosan polysulfate and acute skin lesions from systemic sodium-heparin. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 156-158.
125. KOCH P, UHL K, JOHN S. Dermite allergique de contact et exanthème généralisé induit par héparines standard et de bas poids moléculaire. Absence de sensibilisation à un héparinoïde. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124 (Suppl 1): 236.
126. KOCH P. Absence de réaction à un héparinoïde recombinant chez un malade polysensibilisé aux héparines standard, de bas poids moléculaire et aux héparinoïdes classiques. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125: S211-S212.

127. MÉNDEZ J, SANCHIS ME, DE LA FUENTE R et al. Delayed-type hypersensitivity to subcutaneous enoxaparin. *Allergy* 1998; 53: 999-1003.
128. ROMAGUERA C. Exploración. En: Grimalt F, Romaguera C (Eds). *Dermatitis de contacto*. 2ª ed. Syntex Latino. España, 1987: 109-122.
129. MYDLARSKI PR, KATZ AM, SAUDER DN. Contact Dermatitis. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW (eds). *Allergy Principles and Practice*. Vol. 2. 5th edition. St. Louis, Missouri: Mosby-Year Book, Inc. 1998:1135-1144.
130. WAHLBERG JE. Patch testing. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ (Eds). *Textbook of Contact Dermatitis*. 2nd ed. Springer-Verlag. Berlin, 1995: 241-292.
131. STEWART LA. Patch testing to cosmetics and topical drugs. *Am J Contact Dermatitis* 1996; 7: 53-55.
132. HANNUKSELA M. Skin tests for immediate hypersensitivity. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ (Eds). *Textbook of Contact Dermatitis*. 2nd ed. Springer-Verlag. Berlin, 1995: 287-292.
133. HANNUKSELA M, SALO H. The repeated open application test (ROAT). *Contact Dermatitis* 1986; 14: 221-227.