

Dermatitis de contacto por metilisotiazolinona: prevalencia en seis centros de atención especializada durante los años 2014 y 2015

Contact dermatitis to methylisothiazolinone: prevalence in six specialized care centers during the years 2014 and 2015

Juan Pedro Russo^{1,4}, Alicia Beatriz Cannavó^{2,4}, Marta Patricia La Forgia^{3,4}, Elena Kvitko⁴, Lucrecia Infante⁴, Lucrecia Fortunato⁴ y Gabriela Bravo⁴

RESUMEN

Antecedentes: la metilisotiazolinona (MI) es un conservante presente en los cosméticos y productos industriales. La dermatitis alérgica de contacto causada por MI ha tenido un aumento significativo de su frecuencia en los últimos años, con distintos valores según la región. No se conoce la real situación en nuestra zona.

Objetivo: conocer el porcentaje de sensibilizados a la MI en pacientes con eccemas de nuestra población.

Diseño: estudio descriptivo de prevalencia.

Métodos: se analizaron las testificaciones con parches epicutáneos utilizando la batería de alérgenos estándar latinoamericana en seis centros especializados en dermatitis de contacto durante el período comprendido entre marzo de 2014 y diciembre de 2015.

Resultados: para establecer la organización de los resultados se empleó el índice MOAHLFA. Se detectó, mediante las pruebas epicutáneas, una tasa

de sensibilización a MI del 15,5%. De este porcentaje, en 82,6% hubo una correlación clínica con el resultado (relevancia actual), la mayoría fueron mujeres (71,2%) y mayores de 40 años (62%). Cabe destacar que hubo, en muchos casos, una relación ocupacional, antecedentes de atopía y las topografías más afectadas comprendieron la cara y las manos.

Conclusiones: el aumento de la tasa de sensibilización a la MI observada por nuestro Grupo de Investigación de Dermatitis por Contacto en la Argentina fue de 7,02% (2011-2013) a 15,5% (2014-2015) y se relaciona con los cambios publicados por otros centros de investigación en Europa y los Estados Unidos.

Palabras clave: metilisotiazolinona, dermatitis alérgica de contacto, cosméticos.

Dermatol. Argent. 2017, 23 (3):117-122

ABSTRACT

Background: methylisothiazolinone (MI) is a preservative in cosmetics and industrial products. Allergic contact dermatitis caused by MI has shown a significant increase in its frequency in recent years with different values depending on each region. The real situation in our area is not known.

Objective: to know the percentage of sensitized to MI in patients with eczema of our population.

Design: descriptive study of prevalence.

Methods: patch tested patients were analyzed using the allergens of Latin American Standard Series in six centers specialized in contact dermatitis during the period between March 2014 and December 2015.

Results: MOAHLFA index was used to establish the organization of the results. Patch tests detected an MI sensitization rate of 15.5%. Of this

percentage, 82.6% had a clinical correlation, the majority were women (71.2%) and over 40 (62%). It should be noted that in many cases there were occupational relationships, a history of atopy and the most affected topography comprised face and hands.

Conclusions: the increase in the MI sensitization rate observed by our Contact Dermatitis Research Group in Argentina ranges from 7.02% (2011-2013) to 15.5% (2014-2015) and relates to changes published by other Research centers in Europe and the United States.

Keywords: methylisothiazolinone, allergic contact dermatitis, cosmetics.

Dermatol. Argent. 2017, 23 (3):117-122

¹ Médico de Planta Permanente, Unidad Dermatitis por Contacto, Hospital Don José de San Martín, La Plata, Prov. Bs. As., Argentina

² Jefa de la Sección Dermatitis por Contacto y Dermatología Ocupacional, Hospital de Clínicas José de San Martín (UBA), CABA, Argentina

³ Jefa del Servicio de Dermatología, Hospital Municipal José María Penna, Coordinadora del Grupo de Investigación de Dermatitis por Contacto, Sociedad Argentina de Dermatología, CABA, Argentina

⁴ Médico/a Especialista en Dermatología, Grupo de Investigación de Dermatitis por Contacto, Sociedad Argentina de Dermatología, CABA, Argentina

Contacto del autor: Juan Pedro Russo
E-mail: juanpedrorusso@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 28/9/2016

Fecha de trabajo aceptado: 2/6/2017

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La metilisotiazolinona (MI) se utiliza como conservante para inhibir la proliferación de microorganismos que puedan alterar o degradar la composición de los cosméticos y de los productos de limpieza e industriales que contienen agua¹.

Esta sustancia ha sido reconocida desde hace años como un alérgeno, ya que resulta un hapteno ideal por su bajo peso molecular. En un principio, la MI se combinaba con metilcloroisotiazolinona (MCI) en una mezcla denominada Kathon®. Más recientemente, se tiende a utilizar la MI de forma individual.

El alarmante crecimiento de la dermatitis alérgica de contacto (DAC) a la MI no tiene precedente histórico. En toda Europa la prevalencia ha aumentado y se han comunicado numerosos casos. Se cree que la principal razón del incremento es el uso desmedido de esta sustancia y el aumento de su concentración en los cosméticos².

En 2013 la Sociedad Americana de Dermatitis de Contacto nombró la MI como el alérgeno del año y, además, se la incluyó en la batería estándar de alérgenos europea³. Desde 2014, el Grupo de Investigación de Dermatitis por Contacto Latinoamericano incluye la MI a 2000 ppm en agua en su batería de alérgenos estándar, como plantea el Grupo Español en Investigación de Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC)¹.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de prevalencia sobre sensibilización a MI por el Grupo de Investigación en Dermatitis por Contacto de la Sociedad Argentina de Dermatología en seis centros especializados en la prueba del parche en las ciudades de Buenos Aires, La Plata y Bahía Blanca, durante el período comprendido entre marzo de 2014 y diciembre de 2015.

El objetivo principal fue conocer el porcentaje de sensibilización a MI en pacientes con manifestaciones clínicas compatibles con eccema. Para obtener los resultados, se analizaron las testificaciones con parches epicutáneos utilizando la batería de alérgenos estándar latinoamericana (Tabla 1).

Las variables analizadas fueron la edad, el sexo, los antecedentes de dermatitis atópica, la localización afectada y la relación laboral con la exposición a MI. Para organizar los resultados se empleó el índice MOAHLFA⁴ (Tabla 2).

El diagnóstico de dermatitis atópica se estableció con los criterios de Hanifin y Rajka⁵.

1. Dicromato potásico al 0,5% en vaselina
2. Parafenilendiamina al 1% en vaselina
3. Mezcla de tiuram al 1% en vaselina
4. Sulfato de neomicina al 20% en vaselina
5. Cloridohexahidrato de cobalto al 1% en vaselina
6. Mezcla de Caínas III al 10% en vaselina
7. Sulfato hexahidrato de níquel al 5% en vaselina
8. Clioquinol al 5% en vaselina
9. Colofonia al 20% en vaselina
10. Mezcla de parabenos al 16% en vaselina
11. Mezcla de gomas negras al 0,1% en vaselina
12. Lanolina al 30% en vaselina
13. Mezcla de mercapto al 2% en vaselina
14. Resina epoxy al 1% en vaselina
15. Bálsamo del Perú al 25% en vaselina
16. Resina paraterbutil fenol formaldehído al 1% en vaselina
17. Mercaptobenzotiazol al 2% en vaselina
18. Formaldehído al 1% en vaselina
19. Mezcla de fragancias I al 8% en vaselina
20. Mezcla de lactonas sesquiterpénicas al 0,1% en vaselina
21. Quaternium 15 al 1% en vaselina
22. Primin al 0,01% en vaselina
23. Kathon CG® (MCI/MI) al 0,01% en agua
24. Budesonida al 0,01% en agua
25. Pivalato de tixocortol al 0,1% en vaselina
26. Metildibromo glutaronitrilo al 0,5% en vaselina
27. Mezcla de fragancias II al 14% en vaselina
28. Lyral® al 5% en vaselina
29. Resina formaldehído toluensulfonomida al 10% en vaselina
30. Cocamidopropilbetaína al 1% en agua
31. Diazolinidil urea al 2% en vaselina
32. Propil galato al 1% en vaselina
33. Hidrato tetracloro-paladio sódico al 3% en vaselina
34. Tiomersal al 0,1% en vaselina
35. Mezcla colorante azodisperso azul 106/124 al 1% en vaselina
36. Mezcla de tiureas al 1% en vaselina
37. Metilisotiazolinona al 0,2% en agua
38. Mezcla de carbas al 3% en vaselina
39. Butirato de hidrocortisona al 1% en vaselina
40. Imidazolidinil urea al 2% en vaselina

TABLA 1: Batería de alérgenos estándar latinoamericana.

MOAHLFA	Número	Porcentaje
Hombres	15	28,8
Relación ocupacional	14	26,9
Dermatitis atópica	21	40,3
Dermatitis de la mano	25	48
Dermatitis de la pierna	8	15,3
Dermatitis de la cara	28	53,8
Edad > 40	33	62

TABLA 2: Datos obtenidos de los pacientes utilizando el índice MOAHLFA (sexo, relación ocupacional, antecedentes atópicos, localizaciones, edad).

RESULTADOS

En el período mencionado, se testificaron con parches epicutáneos 335 pacientes de edades comprendidas entre 11 y 68 años; 215 eran mujeres y 120, varones. De este total, 52 pacientes presentaron sensibilización a MI (15,5%); se consideró el resultado como relevante en 43 de ellos (82,6%) por su relación entre la exposición y el cuadro clínico presente.

De las variables estudiadas se destacan: mayor afectación en las mujeres (71,2%), edad mayor de 40 años (62%), más de un cuarto de los afectados en relación con exposición laboral (26,9%), alto porcentaje de atópicos afectados (40,3%), la cara y las manos fue-

ron las principales topografías afectadas (53,8 y 48%) (Fotos 1 y 2).

Se observó que, de los 52 pacientes sensibilizados a MI, en 14 (26,9%) fue por exposición ocupacional (9 varones y 5 mujeres). La clínica en estos pacientes se presentó siempre como eccema, principalmente en las manos; solo uno tuvo, además, afectación facial, y otro, generalizada. Los trabajos relacionados fueron masajista, peluquería, cosmetología, pintura y servicio de limpieza (Fotos 3 y 4).

Las fuentes de exposición principales fueron jabones líquidos, cremas humectantes, champús y pinturas, entre otras (Fotos 5, 6, 7 y 8).



FOTO 1: Empleada doméstica sensibilizada a MI, fragancias y otros conservantes presentes en los productos de limpieza.



FOTO 2: Prueba del parche de la paciente anterior. Obsérvese la sensibilización a distintos conservantes.



FOTO 3: Dermatitis de contacto ocupacional en ambas manos de un pintor.



FOTO 4: MCI y MI suelen estar presentes como conservantes de pinturas.



FOTO 5: Eccema facial por el uso de un fotoprotector.

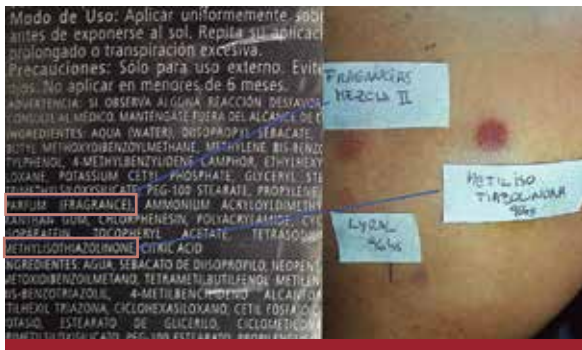


FOTO 6: La paciente anterior estaba sensibilizada a fragancias y a MI presentes en el filtro solar.



FOTO 7: Reacciones positivas a fragancias y a metilisotiazolinona presentes en el filtro solar.

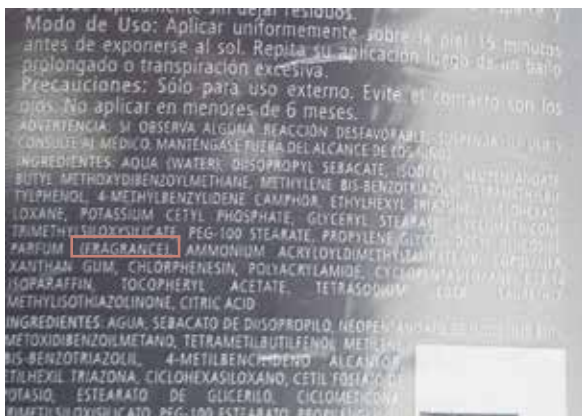


FOTO 8: Etiquetado de ingredientes del filtro solar donde se observa la presencia de MI y fragancias.

COMENTARIOS

La primera isotiazolinona comercializada a mediados de la década de 1960 fue Kathon CG® (Cosmetic Grade), conformada por metilcloroisotiazolinona y metilisotiazolinona (MCI/MI). Sus ventajas eran el precio bajo y la gran eficacia en bajas concentraciones frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, hongos, levaduras y algas. Los primeros casos de alergia a ese producto aparecieron en Suecia a principios de los años ochenta; posteriormente, los casos fueron aumentando en varios países de Europa y se desaconsejó su uso⁶.

A pesar de la alta frecuencia de sensibilizaciones concomitantes entre MCI y MI en los pacientes alérgicos a los conservantes se demostró, mediante estudios in vitro de cultivos de piel, que ambas sustancias tienen distintos mecanismos de interacción con el sistema inmunitario y se descartó una reacción cruzada entre ellas⁷.

Por eso, a comienzos del presente siglo y considerando la MI como el menos sensibilizante, se aceptó su uso como conservante de forma aislada y en dosis altas. En 2007 se observó que 1125 cosméticos comercializados en los Estados Unidos contenían MI, lo que coincidía con un incremento de las personas sensibilizadas al compuesto en ese país⁸. Además, no solo debe testarse la forma compuesta MCI/MI porque tiene una respuesta a la sensibilidad del 60% de los alérgicos a la MI, sino que se aconseja agregar esta última de forma aislada en la prueba del parche, recomendación que fue aceptada en la batería estándar europea en 2012⁹.

La sensibilización a MI aumenta exponencialmente en todo el mundo. En la Argentina, las cifras también son alarmantes. Si bien la prevalencia varía en cada región de acuerdo con las costumbres de los usuarios y la constitución o concentración de cada producto, sabemos que la tasa de sensibilización aislada a MI en los Estados Unidos se incrementó de 2,5% en 2012 a 6,8% en 2014¹⁰. Este fenómeno se registró, además, en varios países de Europa, como España, donde la DAC por MI se observó en 5,2% de los pacientes testificados con parches epicutáneos en 2014¹¹.

En la Argentina, según nuestros registros en los centros de prueba del parche, el incremento de la tasa de sensibilización a MI fue de 7,02% (2011-2013) a 15,5% (2014-2015).

La mayoría de los productos cosméticos que contienen MI son lavables, como champús (24%), acondicionadores (18%), jabones para bebés (10%) y detergentes¹². Las toallitas húmedas son una fuente reconocida de sensibilización y afectan muchas veces la zona del pañal en los lactantes. Por otro lado, se utiliza también en emulsiones, cremas de afeitar, tinturas, maquillajes, protectores solares e, incluso, productos

de limpieza. La mayoría de los casos ocupacionales de sensibilización a MI se producen en peluqueros, esteticistas, masajistas, trabajadores de la limpieza y mecánicos¹³. Las pinturas también contienen MI y ocasionan dermatitis de contacto aerotransportada hasta 6 meses después de haberse utilizado¹³.

Si bien cualquier área corporal puede afectarse y a cualquier edad es factible de observar, la DAC por MI afecta de preferencia al grupo de mayores de 40 años y compromete en especial las manos, la cabeza y el cuello¹⁴. Además, se describieron síntomas respiratorios y sistémicos, como anafilaxia y eritrodermia¹⁵.

El diagnóstico de DAC por MI o por Kathon CG® (MCI/MI) debe hacerse con una correcta historia clínica que incluya antecedentes clínicos, laborales, de productos de contacto hogareño y cosmético; un exhaustivo examen clínico y la prueba del parche. El Kathon CG (MCI/MI)® se testea a una concentración de 100 ppm y la MI, a 2000 ppm, ambos diluidos en agua¹⁶.

En los casos de alergia a estos conservantes, la medida terapéutica principal es la evitación de los productos que los contienen. En los productos usados por el paciente que no necesiten ser lavados, como cremas o emulsiones, para determinar su implicación es necesario realizar pruebas abiertas de uso repetitivo (*repeated open application test*, ROAT) colocando el producto en las caras flexoras de los antebrazos en una superficie de 1 cm² dos veces por día durante 14 días, como mínimo¹⁷.

Para disminuir la posibilidad de sensibilización a esta sustancia, el panel de expertos de la Revisión de Ingredientes Cosméticos de los Estados Unidos aconseja a los consumidores generales no utilizar productos de lavado, como champús, acondicionadores o jabones líquidos, en concentraciones mayores de 100 ppm¹⁸. La misma concentración es la permitida en nuestra región (Mercosur), sin aclarar en qué tipo de cosmético, lavable o no lavable¹⁹.

Con respecto a las regulaciones actuales europeas, la Comisión de Seguridad al Consumidor recomienda

que los productos cosméticos que se aclaran o lavan (*rinse-off*) pueden contener una concentración máxima de 15 ppm de MI (0,0015%), que es segura para los consumidores respecto de la inducción de alergia de contacto. A pesar de esta recomendación, los sectores industriales plantean la falta de eficacia como conservante con esa concentración. En segundo término prohibió, en 2016, la MI en productos cosméticos sin aclaración (*leave-on*), como cremas o emulsiones, para hacerse efectivo en enero de 2017. Solo se acepta MI en los productos capilares que no requieren lavado si se usa una concentración límite de 100 ppm. Se concluye, además, que no debe adicionarse a productos que también contengan MCI/MI y que el etiquetado solo es útil para el consumidor, sobre todo si sabe que es alérgico a la MI (diagnosticado por la prueba del parche). No se conoce qué proporción de la población general está sensibilizada y no tiene confirmación de esa sensibilización²⁰.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio en seis centros de dermatitis de contacto de nuestra región observó un aumento de la tasa de sensibilización que llega al 15,5% en los pacientes testeados con la prueba del parche en 2014 y 2015. Creemos que este valor es mayor que el observado en las estadísticas europeas y norteamericanas, no solo por ser un fenómeno en progresión, sino porque en la Argentina se selecciona a los pacientes para realizar las pruebas solo cuando hay una alta sospecha clínica por razones de costos. Nuestros pacientes presentaron una afectación preferentemente facial y de las manos, la mayoría fueron mujeres, mayores de 40 años y, en muchos casos, había una conexión de origen ocupacional.

Si bien no se han establecido las normas sobre el uso de MI de forma concreta a nivel mundial, es de vital importancia alertar a las autoridades nacionales sobre este alérgeno emergente. Los estudios de prevalencia son necesarios para fijar regulaciones y recomendaciones del uso de este tipo de sustancias con potencial nocivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Leiva-Salinas M, Francés L, Silvestre JF. Update on allergic contact dermatitis due to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and methylisothiazolinone. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:840-846.
- Urwin R, Mark Wilkinson M. Methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: a new epidemic. *Contact Derm* 2014;68:250-256.
- Castanedo-Tardana MP, Zug KA. Methylisothiazolinone. *Dermatitis* 2013;24:2-6.
- Smith HR, Wakelin SH, McFadden JP, Rycroft RJ, et al. A 15-year review of our MOAHLFA index. *Contact Derm* 1999;40:227-228.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl* 1980;59:44-47.
- Hunziker N. The "Isothiazolinone story". *Dermatology* 1992;184:85-86.
- Debeuckelaere C, Moussallieh FM, Elbayed K, Namer IJ, et al. In situ chemical behaviour of methylisothiazolinone (MI) and methylchloroisothiazolinone (MCI) in reconstructed human epidermis: a new approach to the cross-reactivity issue. *Contact Derm* 2016;74:159-167.
- Fonacier L, Bernstein DI, Pacheco K, Holness DL, et al. Contact dermatitis: a practice parameter updates 2015. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:652-658.

9. Bruze M, Engfeldt M, Goncalo M, Goossens A, et al. Recommendation to include methylisothiazolinone in the European baseline patch test series-on behalf of the European Society of Contact Dermatitis and the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. *Contact Derm* 2013;69:263-270.
10. Yu SH, Sood A, Taylor JS. Patch testing for methylisothiazolinone and methylchloroisothiazolinone-methylisothiazolinone contact allergy. *JAMA Dermatol* 2016;152:67-72.
11. De Unamuno B, Zaragoza Ninet V, Sierra C, De la Cuadra J. Estudio descriptivo de la sensibilización a metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona en una unidad de alergia cutánea. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:854-859.
12. Scherrer M, Rocha VB, Andrade A. Contact dermatitis to methylisothiazolinone. *An Bras Dermatol* 2015;90:912-914.
13. Vauhkala AR, Pesonen M, Suomela M, Kuuliala O, et al. Occupational contact allergy to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and methylisothiazolinone. *Contact Derm* 2015;73:150-156.
14. McFadden JP, Mann J, White JML, Banerjee P, et al. Outbreak of methylisothiazolinone allergy targeting those aged \geq 40 years. *Contact Derm* 2013;69:53-63.
15. Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD. Amended safety assessment of methylisothiazolinone as used in cosmetics. cosmetic ingredient. Review. October 8, 2014. http://www.cir-safety.org/sites/default/files/mthiaz092014FR_final.pdf. Fecha de consulta: 3 de abril de 2017.
16. Leiva-Salinas M, Frances L, Marin-Cabanas, I. Bouret AM. Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and methylisothiazolinone allergies can be detected by 200 ppm of methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone patch test concentration. *Dermatitis* 2014;24:130-134.
17. Isaksson M, Gruvberger B, Goncalo M, Goossens A. Repeated open application test with methylisothiazolinone in individuals sensitive to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone. *Contact Derm* 2014;70:238-260.
18. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on methylisothiazolinone. *Ref Ares* 2015;3108730-24/7/2015.
19. Reglamento técnico MERCOSUR sobre lista de sustancias de acción conservadora permitidas para productos de higiene personal, cosméticos y perfumes. (MERCOSUR/GMC/Resolución 07/11), 2011.
20. Schwensen JF, White IR, Thyssen JP, Menné T, et al. Failures in risk assessment and risk management for cosmetic preservatives in Europe and the impact on public health. *Contact Derm* 2015;73:133-141. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_178.pdf.

DERMATÓLOGOS JÓVENES

★ Mitos y verdades. TRATAMIENTO LOCAL DE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

Bárbara Alonso

Unidad de Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, CABA, Argentina

1. Se demostró el uso de una amplia variedad de antibióticos tópicos en el tratamiento de la hidradenitis supurativa (HS).

MITO: La clindamicina es el único antibiótico tópico estudiado. Se indica clindamicina al 1% dos veces por día durante 12 semanas y es útil en las lesiones superficiales: foliculitis, pápulas y pústulas.

Achenbach RE, Greco C. Hidradenitis supurativa. *Rev Argent Dermatol* 2013;94:6-10.

Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:619-644.

2. El tratamiento con clindamicina tópica en los estadios iniciales es menos eficaz que la tetraciclina oral.

MITO: En un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego se comprobó que no hay diferencias significativas de superioridad entre el uso de clindamicina al 1% tópica frente a tetraciclina oral en dosis de 1 g/día en los estadios tempranos de la HS.

Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:971-974.

Martorell A, García FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, et al. Actualización en hidradenitis supurativa (II): aspectos terapéuticos. *Actas Dermosifiliogr* 2015;106:716-724.

3. Los corticosteroides intralesionales son el tratamiento local invasivo por excelencia.

VERDAD: Se utiliza acetónido de triamcinolona en las lesiones agudas y localizadas, con el que se logra la resolución del nódulo inflamatorio en 48 a 72 horas.

Martorell A, García FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, et al. Actualización en hidradenitis supurativa (II): aspectos terapéuticos. *Actas Dermosifiliogr* 2015;106:716-724.