



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

DERMATITIS POR CONTACTO A METILISOTIAZOLINONA

y otros conservantes

CARRERA DE DOCTORADO
DE LA FACULTAD DE CS. MÉDICAS
UNIVERSIDAD NACIONAL
DE LA PLATA | ARGENTINA

TESIS DOCTORAL
DOCTORANDO: MÉDICO JUAN PEDRO RUSSO
DIRECTOR: PROF. DR. CARLOS CONSIGLI
SUBDIRECTOR: PROF. DR. GUSTAVO MARÍN

TEL: +5492214883490
JUANPEDRORUSSO@GMAIL.COM

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

AUTORIDADES

DECANO. PROF. DR. JUAN ÁNGEL BASUALDO FARJAT

VICEDECANA. PROF. MÉD. MARÍA ALICIA MARINI

SECRETARIA GENERAL
PROF. DRA. ADRIANA MOISO

ABOG. FERNANDO GERMÁN MATSCHKE

PROSECRETARIO DE PLANIFICACIÓN
PROF. MÉD. EDUARDO ÁNGEL MARTINEZ

PROSECRETARIA DE DERECHOS
HUMANOS
ABOG. VALERIA ROMINA SEGURA

PROSECRETARIO DE RELACIONES
INSTITUCIONALES
MG. MÉD. HÉCTOR SAÚL FLORES

DIRECTORA DE GÉNERO Y SALUD
MÉD. GISELA PAOLA LEIVA

SECRETARIO DE ASUNTOS ACADÉMICOS
PROF. DR. MARIO PEDRO SAN MAURO

DIRECTOR EJECUTIVO DEL
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
PROF. DR. VICENTE ROQUE PRIMERANO

SECRETARIA DE CIENCIA Y TÉCNICA
PROF. DRA. MARÍA VIRGINIA CROCE

SECRETARIO DEL DEPARTAMENTO DE
POSTGRADO
PROF. DR. MARCELO URIARTE

SECRETARIO DE EXTENSIÓN
UNIVERSITARIA
MÉD. JOAQUÍN IGNACIO CARA

DIRECTOR DE LA ESCUELA
UNIVERSITARIA DE RECURSOS HUMANOS
DEL EQUIPO DE SALUD
MG. MÉD. NERY ORLANDO FURES

SECRETARIO EN REDES EN SALUD
MÉD. SEBASTIÁN NICOLÁS MURUA

SECRETARIA DOCENTE ASISTENCIAL
PROF. MÉD. MÓNICA ESTHER FERRERAS

DIRECTORA EJECUTIVA DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO INTEGRADO
MÉD. LILIANA ELIZABETH FISHKEL

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE LA
PRÁCTICA FINAL OBLIGATORIA
PROF. MÉD. SILVANA BABOLIN

SECRETARIO DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO INTEGRADO
MÉD. NORBERTO OMAR BAUMGARTNER

SECRETARIO DE ASUNTOS
ESTUDIANTILES
SR. ISIDRO LESCANO

SECRETARIO DE SUPERVISIÓN
ADMINISTRATIVA
LIC. MARIO ALMANZA
PROSECRETARIO DE SUPERVISIÓN
ADMINISTRATIVA
SR. DANILO ALBERTO RODRIGUEZ

PROSECRETARIO DE ASUNTOS
ESTUDIANTILES
SR. JUAN PABLO BEADE MOURE

PROSECRETARIO LEGAL Y TÉCNICO

SECRETARIA ADMINISTRATIVA
SRA. ELSA LIDIA ANTONINI

Dedicado a Liza y mis cuatro hijas Isabel, Sofía, Victoria y Pilar...
...y a mi abuela Adela.

Agradecimientos: Prof Dra. Flora Stoichevich†, Prof. Pedro M. Russo, Prof. Dr. Carlos Consigli, Prof. Dr. Gustavo Marín, Prof. Dr. Luís Conde-Salazar Gómez, Dr Felipe Heras Mendaza, Méd. Juan Francisco Palazzolo, Méd. Romina Adorni, Méd. Alicia Cannavó, Prof. Dra. An Goossens, Prof. Dr. Olivier Aerts.

ÍNDICE

	RESUMEN	5
	ABSTRACT	7
1	INTRODUCCIÓN	9
1.1	Dermatitis alérgica de contacto a conservantes	9
1.2	Metilisotiazolinona: características generales	10
1.3	Estructura química y mecanismo de acción de MI y MCI	13
1.4	Actividad linfocítica frente a las isotiazolinonas	16
1.5	Comparaciones de la legislación del uso de MI y MCI/MI en las distintas regiones	20
2	OBJETIVOS E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	21
2.1	Objetivo principal	21
2.2	Objetivos secundarios	21
2.3	Hipótesis del trabajo	21
3	MATERIAL Y MÉTODOS	22
3.1	Diseño del Estudio	22
3.2	Metodología del Estudio	22
3.2.1	Universo, muestra y tamaño de la muestra	22
3.2.2	Unidad de análisis	23
3.2.3	Criterios de Inclusión	23
3.2.4	Criterios de exclusión	23
3.2.5	Período de Estudio	24
3.3	Identificación de variables	24
3.4	Materiales	24
3.5	Técnica	24
3.6	Procedimientos	25
3.7	Definición de Relevancia	29
3.8	Variables intervinientes	30

3.9	Operatividad de las variables	30
3.10	Análisis de datos y técnicas de análisis estadístico	31
3.11	Aspectos Éticos	31
4	RESULTADOS	33
4.1	Obtención de muestra	33
4.2	Resultados obtenidos sobre sensibilización a MI	33
4.2.1	Porcentaje de sensibilización, sexo, edad y estatus atópico	33
4.2.2	Topografía	34
4.2.3	Tipo, intensidad o grado de reacción a MI en la prueba del parche	36
4.2.4	Reacciones concomitantes	37
4.2.5	Relevancia de la reacción a MI	38
4.2.6	Productos implicados	38
4.2.7	Relación con la exposición laboral	39
4.2.8	Comparación entre porcentaje de sensibilización en nuestra región y otras con similar o distinta legislación	43
4.2.9	Tendencias en el promedio de sensibilización a MI de acuerdo con datos obtenidos de estudios previos	43
5	DISCUSIÓN	48
5.1	Datos históricos de una real epidemia	49
5.2	Datos de epidemiológicos en distintas regiones del mundo	51
5.3	Datos estadísticos locales y de regiones vecinas a Argentina	52
5.4	Estudios multicéntricos que nos permiten comparar las curvas de sensibilización a MI	53
5.5	Edad y sexo afectado por la dermatitis de contacto a MI	53
5.6	La relación con la dermatitis atópica	55
5.7	Topografías afectadas frecuentemente en la dermatitis de contacto a MI	56

5.8	Manifestaciones clínicas de la dermatitis alérgica de contacto por MI	57
5.9	Reacciones concomitantes y MI	60
5.10	Productos implicados en la dermatitis alérgica por contacto a MI	63
5.10.1	Cosméticos	63
5.10.2	Productos de limpieza hogareña	67
5.10.3	Pinturas y barnices a base de agua	69
5.10.4	Pegamentos, colas, adhesivos, emplastos	71
5.10.5	Otros productos industriales	72
5.10.6	Productos médicos	73
5.10.7	Juegos maleables hogareños	74
5.11	La dermatitis alérgica de contacto ocupacional por MI	75
5.12	Recomendaciones de la concentración para el parcheo con MI	80
5.13	Concentración de MI inductora como sensibilizante cutáneo	84
5.14	Concentración de MI aceptada para su uso en productos de consumo en Europa, Estados Unidos, Australia, Asia y Latinoamérica	86
5.14.1	Cosméticos	86
5.14.1.1	Unión Europea (UE): Datos históricos de la reglamentación de uso de MI aislado	86
5.14.1.2	Reglamentación de uso de MI en Estados Unidos de Norteamérica	90
5.14.1.3	Reglamentación de uso de MI en Asia	90
5.14.1.4	Reglamentación de uso de MI en Australia	91
5.14.1.5	Reglamentación de uso de MI en el Mercosur (Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay)	92
5.14.2	Productos no cosméticos	92
5.14.2.1	Detergentes	93
5.14.2.2	Productos industriales incluidas las pinturas	93
5.14.3	Regulación del uso de derivados de isotiazolinonas para cosméticos y otros productos en Europa (UE)	94
5.15	Evolución de la dermatitis de contacto a MI	96

5.16	Prevención y tratamiento en dermatitis de contacto a MI	97
6	CONCLUSIÓN	100
7	REFERENCIAS	103
	Anexo 1:	124
	Anexo 2:	127
	Anexo 3:	134
	Anexo 4:	140
	Lista de Tablas	148
	Lista de Gráficos	149
	Lista de Figuras	149
	Glosario	150

RESUMEN

Introducción: En los últimos diez años, la dermatitis alérgica por contacto (DAC) a la metilisotiazolinona (MI) ha significado un problema sanitario a nivel mundial, con diferencias marcadas en el porcentaje de sensibilización en diferentes regiones del mundo, dependiendo del tipo de legislación o normativa de uso.

Objetivos: Analizar y comparar la sensibilización a la MI en pacientes de nuestra región.

Materiales y métodos: Se realizó una base de datos con los resultados de los pacientes evaluados con prueba del parche durante dos años (2016-2017) en un centro de testeo en La Plata, Argentina. Se calculó el porcentaje de sensibilización a la MI y se comparó con diferentes métodos estadísticos con resultados publicados en otras regiones. Además, se contemplaron otras variables como edad, género, topografía del eczema, antecedentes de atopía, relación laboral, reacciones concomitantes con otros alérgenos, relevancia de la sensibilización a la MI y los productos implicados.

Resultados: De un total de 302 pacientes evaluados, 39 (12,91%) presentaron sensibilización a la MI, la mayoría de los cuales fueron mujeres (84,6%) y con una media de edad de 52 años. Las localizaciones mayormente afectadas fueron manos y cara, siendo las primeras relacionadas en casi todos los casos con dermatitis laborales. Las DAC

ocupacionales representaron el 35,8% de los casos y las profesiones mayormente involucradas fueron masajistas, peluqueros y empleados de limpieza. Dentro de las reacciones concomitantes se destacaron metales como el níquel y el cobalto, otros conservantes como el formaldehído y el Quaternium 15, y las fragancias. Los principales productos implicados fueron los cosméticos lavables o de enjuague (rinse-off), como champús, acondicionadores o jabones líquidos. El resto fue causado por cosméticos no lavables (leave-on), productos de limpieza e industriales como pinturas y pegamento. Hubo una diferencia significativa entre los países con normas más estrictas donde presentan un número significativamente menor de casos con reacción positiva a la MI (media: 3,0; SE (error estándar): 0,25) en comparación de aquellos países con legislación blanda como es el caso de Argentina, La Plata, Hospital San Martín (M: 14,3; SE:0,75; t (18 gl) = 14,2; p<0,05).

Conclusión: La sensibilización a la MI en nuestra región, La Plata (Argentina), es frecuente y elevada (12,91%), debido, en gran parte, a las leyes laxas que regulan el uso de este conservante, tanto en cosméticos como en otros productos de uso masivo. La evidencia que presenta este trabajo resulta una valiosa herramienta que podría servir como base para una evaluación más rigurosa por parte de las autoridades sanitarias locales, con el fin de modificar las normas en pos de garantizar la salud e integridad de la población.

Palabras claves: dermatitis alérgica de contacto; metilisotiazolinona; cosméticos.

ABSTRACT

Introduction: Methylisothiazolinone (MI) allergic contact dermatitis (DAC) has been a worldwide health problem in the last ten years, with many changes in sensitization rates in different regions, often depending on the type of legislation or regulation of use.

Objectives: To analyze and compare MI sensitization in patients in our region.

Materials and methods: A database with the results of the patients evaluated with the patch test for two years (2016-2017) is carried out in a testing center in La Plata, Argentina. The percentage of MI sensitization is calculated and compared with different statistical methods with the results published in other regions. In addition, other variables such as age, gender, topography of eczema, history of atopy, work relationship, concomitant reactions with other allergens, relevance of sensitization to MI and the products involved are considered.

Results: Out of a total of 302 patients evaluated, 39 (12.91%) presented sensitization to MI, the majority of whom were women (84.6%) and with a mean age of 52 years. The most affected locations were hands and face, and the first of those was related mainly in work-related cases. Occupational DAC represented 35.8% of the cases and the most involved jobs were masseurs, hairdressers, and cleaning employees.

Among the concomitant reactions, metals such as nickel and cobalt, other preservatives such as formaldehyde and Quaternium 15, and fragrances stood out. The main products involved were rinse-off cosmetics, such as shampoos, conditioners, or liquid soaps. The rest were caused by leave-on cosmetics, cleaning and industrial products like paints and glue. There was a significant difference between the countries with stricter regulations where they present a significantly lower number of cases with a positive reaction to MI (mean: 3.0; SE (standard error): 0.25) compared to those countries with soft legislation such as the case of Argentina, La Plata, Hospital San Martín (M: 14.3; SE: 0.75; $t(18\text{ gl}) = 14.2$; $p < 0.05$).

Conclusion: The sensitization to MI in our region, La Plata (Argentina), is high (12.91%), largely due to the lax laws that regulate the use of this preservative, both for cosmetics and for other mass-use products. The evidence presented by this work is a valuable tool that could lead to a more rigorous evaluation by the local health authorities in order to modify the rules to guarantee the health and integrity of our population.

Key words: allergic contact dermatitis; methylisothiazolinone; cosmetics.

1. INTRODUCCIÓN

1. Dermatitis alérgica de contacto por conservantes

La dermatitis alérgica por contacto (DAC) es un tipo de eccema exógeno, caracterizado por la presencia de una erupción vesiculosa, eritema, prurito y reacción espongiforme epidérmica. Su mecanismo fisiopatológico en piel corresponde a una reacción de hipersensibilidad tardía o tipo IV según la clasificación de Gell y Coombs. Este tipo de alergia está mediada por la inmunidad celular a través de células T en individuos previamente sensibilizados, donde las sustancias implicadas suelen ser haptenos que, al unirse a proteínas, son interceptadas por células presentadoras de antígenos, y estas a su vez activan células T CD8+ / CD4+ memoria que efectúan una reacción inflamatoria en el área de contacto en el transcurso de 24 a 48 horas.¹

Los agentes causales o alérgenos más frecuentes en alergia de contacto son sales de metales con níquel, cobalto, cromo, paladio; fragancias que se detectan con sus marcadores, el bálsamo del Perú y las mezclas de fragancias I y II; aditivos de la goma como carbas, mercaptos y tiuranos; pigmentos textiles y aminas oxidativas de tinturas para cabello; partículas de plantas como lactonas y colofonia; medicamentos como corticoides, anestésicos y antibióticos; y plásticos y resinas como toluenos, metacrilatos y resinas epóxicas.²

Los biocidas, conservantes o preservativos son sustancias necesarias en la composición de productos cosméticos de uso hogareño e industrial que contienen agua. Estos suelen utilizarse en productos de base acuosos, inhibiendo la proliferación de microorganismos patógenos y no patógenos que degradan el producto y pueden generar daños al consumidor.³

Los conservantes vinculados a la dermatitis por contacto son: la Metilisotiazolinona (MI), la metilclorisotiazolinona/metilisotiazolinona (MI/MCI), el metildibromoglutaronitrilo (Euxyl K400), los parabenos, el formaldehído y los liberadores de formaldehído como el Quaternium 15, entre otros.⁴

1.2 La Metilisotiazolinona: características generales

La metilisotiazolinona (MI) es un preservativo o conservante sintético derivado de las isotiazolinonas, utilizado en diversos productos de uso diario como los cosméticos, detergentes, pinturas en base acuosa, pegamentos y otros productos industriales.⁵

Junto a su forma clorada, la cual nunca se usa aislada, la metilcloroisotiazolinona (MCI), forman una combinación muy utilizada, la MCI/MI. Esta asociación de isotiazolinonas fue sintetizada por la industria química a mediados de la década de 1960 para el uso de cosméticos y su nombre comercial es Kathon CG (Cosmetic Grade). La conjugación de MCI/MI se forma en una proporción 3:1 entre ambas isotiazolinonas. Sus características principales son su bajo precio y su gran eficacia a bajas concentraciones frente a bacterias (Gram positivas y negativas), hongos, levaduras y algas, propiedades difíciles de conseguir con otros productos químicos similares.⁶

En la década de los ochenta, el uso de la MCI/MI (Kathon CG®) fue causa de una epidemia de DAC a nivel mundial, al encontrarse presente en el 5% de los pacientes testeados. Por tal motivo, la legislación europea limitó su concentración en uso de cosméticos a un máximo de 15 ppm (0,0015%) en lugar de los 30 ppm (0,0030%) preestablecidos, lo cual arrojó como resultado que el número de pacientes con DAC por Kathon CG se redujera significativamente.⁷

Hasta ese momento, a la MCI se la consideraba como un sensibilizante potente y, por otro lado, a la MI como un sensibilizante moderado. Por lo tanto, al vincularse la mayoría de los casos de DAC a

la MCI, se plantea la posibilidad de usar la MI aislada, debido a que los informes toxicológicos previos establecían que la MI era segura hasta 600 ppm.^{8,9}

Por otro lado, dado que el poder de conservación de la MI es menor al de la MCI, las concentraciones usadas de MI aislada debían ser más altas en comparación con la MCI/MI. Contrariamente a la MCI, la cual nunca se utiliza sola, la MI se ha utilizado en forma gradual como un conservante aislado y a altas concentraciones en productos industriales, como pinturas, desde principios del 2000 y en productos cosméticos están permitidas concentraciones de hasta 100 ppm desde el año 2005.¹⁰

Este tipo de cambio en la industria, sobre todo sin normas bien establecidas desde principio de siglo XXI, ha llevado a un aumento significativo de alergia a la MI.¹¹

Dicho incremento comenzó a observarse a partir de 2010, donde el aumento de la aparición de MCI/MI en la batería estándar y de MI en la batería de conservantes o cosméticos se volvió muy notable en los principales centros de testeos, lo cual plantea una posible epidemia de alergia a la MI.¹²

En nuestra región, al igual que en Europa, está permitido el uso MCI/MI más MI aislada en un mismo producto cosmético. Por otro lado, en Europa tanto los productos industriales como pinturas o pegamentos la combinación de ambos conservantes está prohibida.¹³

Es importante resaltar que cada región tiene su concentración máxima para cosméticos respecto del uso de MCI/MI y MI, dependiendo de si es lavable o no lavable. Los cosméticos lavables (rinse-off) son aquellos que suelen usarse para uso de higiene personal como los champús, acondicionadores o cremas para peinar. Los no lavables (leave-on) son aquellos que no requieren el enjuague para su uso, por ejemplo, lociones y cremas corporales, tinturas de pelo, maquillajes, protectores solares, desodorantes, etc.¹⁴

En el caso de los detergentes de uso doméstico y de productos como pinturas, aún no se ha determinado la concentración límite de MCI/MI o MI aislada. Por otra parte, según las normas, el contenido de MI o MCI/MI en cosméticos y detergentes debe estar detallado en la etiqueta de formulación.

La falta de restricciones y de controles explica la alta tasa de sensibilización a la MI que comenzó a observarse en los distintos estudios desde el año 2005 en adelante y en forma progresiva. Ya en 2004 y 2006, varios estudios reportaron casos ocupacionales por alergia de contacto a la MI con pintura a base de agua, revestimiento de paredes, pegamento y un biocida,^{15,16} mientras que recién en 2010 se informan los primeros casos de exposición atribuida a la MI en productos cosméticos, principalmente toallitas húmedas.¹⁷ Desde entonces, los sistemas de alerta europeos y de otros países han destacado un número creciente de pacientes sensibilizados a la MI.

En el año 2013, la MI fue nombrada el alérgeno del año por la Sociedad Americana de Dermatitis de Contacto¹⁸ e incluida en la batería de alérgenos estándar europea, en un comienzo, a una concentración de 2000 ppm en una base acuosa.¹⁹

En el año 2014, el grupo de investigación de dermatitis de contacto latinoamericano decide la inclusión de la MI 2000 ppm en agua en su batería estándar.²⁰ Ese mismo año se determina a través de ensayos en nódulos linfáticos murinos que la MI es un sensibilizador fuerte, y no moderado como se creía anteriormente.²¹

En la actualidad, tanto la MI como la MCI/MI y, en menor medida, otras isotiazolinonas como la benzilisotiazolinona (BIT) y la octilisotiazolinona (OIT), representan riesgos a la salud potencialmente importantes, tanto para los consumidores como para los trabajadores de numerosas industrias. Hasta el momento, existe mayor número de publicaciones sobre DAC por MI o MCI en comparación con aquellas referidas a la BIT u OIT.²²

Durante la epidemia de 2013 de dermatitis alérgica de contacto a la MI, se reportaron centros de testeo con tasas de sensibilización mayor a 10%, por lo cual se la considera, luego de la de Kathon CG en los años 1980, la segunda epidemia por isotiazolinonas.²³

Actualmente, en Europa existen restricciones de uso en cosméticos: tanto la MI como la MCI/MI solo se pueden utilizar en los lavables (rinse-off) a una concentración de 15 ppm y dicha concentración debe estar indicada en las etiquetas (directiva de la UE 1223/2009). Esto ha contribuido a una baja sustancial de la sensibilización a la MI. Sin embargo, en Europa aún se encuentran casos por mal etiquetado e incluso con concentraciones de MI mayor que las aprobadas.²⁴

Aunque la pandemia no ha sido subsanada en su totalidad, la incidencia de alergia a la MI O MCI/MI, si bien no ha disminuido por completo, sí se ha observado un descenso notable de casos. En un estudio retrospectivo en Valencia, España, se informó dicha disminución, que fue del 18,9% en 2015 al 7,2% en 2018 y 3,1% en 2019.²⁵

Esto nos lleva a plantear que, en nuestra región, Argentina y el resto de los países que conforman el Mercosur, las normas de reglamentación para el uso de metilisotiazolinonas deberían ser más rigurosas para poder así controlar esta situación epidemiológica.

1.3 Estructura química y mecanismo de acción de la MI y MCI

La 5-cloro-2-metil-3,4-isotiazolinona/2-metil-3,4-isotiazolinona (MCI/MI) y la 2-metil-3,4-isotiazolinona (MI) pertenecen a las isotiazolinonas, que son componentes orgánicos heterocíclicos utilizados como biocidas por su importante actividad antibacteriana y antifúngica en un gran abanico de pH.⁷

Datos Físicoquímicos: se destacan por tener una densidad de 1.190 - 1.210 g/ml, y por ser miscible tanto en agua, como alcoholes de bajo peso molecular y glicoles. Es compatible con surfactantes aniónicos,

catiónicos y no-iónicos, y con emulgentes. Los ingredientes activos pueden ser desactivados por soluciones concentradas de aminas.⁶

Metilisotiazolinona: 2-metil-3,4-isotiazolinona	Metilcloroisotiazolinona: 5-cloro-2-metil-3,4-isotiazolinona
	
Fórmula molecular: C4H5NOS	Fórmula molecular: C4H4ClNOS

Figura 1: Estructura química de la MI y MCI²⁶

La MI es un compuesto heterocíclico, con características electrofílicas, que contiene un enlace NS. Este le permite reaccionar de forma covalente con componentes de células nucleófilas, como son los tioles presentes en el centro activo de las enzimas deshidrogenasas del ciclo de Krebs, cruciales para la producción de energía (ATP) y, por lo tanto, para el crecimiento de la célula.²⁷ Esta inhibición del crecimiento celular ocurre en minutos, mientras que la muerte de la célula se alcanza en cuestión de horas, de ahí el efecto antimicrobial de las isotiazolinonas.²⁸

En general, cuanto mayor es la concentración del biocida, menos tiempo se necesita para eliminar los microorganismos. La MCI tiene un poder biocida e incluso fungicida mayor al de la MI y al resto de las isotiazolinonas, como la BIT y la OIT. Todas las isotiazolinonas tienen propiedades bactericidas, alguicidas y fungicidas de gran eficacia, por lo que son muy valoradas por numerosas industrias.

La combinación de MCI/MI es empleada como conservante en una proporción 3:1. La MI es un conservante menos potente que la combinación de

MCI/MI, por lo que se requiere de mayores concentraciones para adquirir las propiedades biocidas adecuadas. La única diferencia en la estructura molecular de la MCI y la MI es la presencia de un cloro que condiciona una interacción diferente con las proteínas epidémicas con la formación de un intermedio muy electrófilo, y por lo tanto muy reactivo, que confiere a la MCI un poder alergénico mayor.²⁹

Existen ciertas bacterias y hongos que contaminan los cosméticos, incluso muchas veces con poder patogénico para el consumidor. En un estudio se retiraron del mercado 11,76% de los cosméticos por tal motivo. Otra de las causas de retiro de cosméticos fue el exceso de concentración de potenciales sensibilizantes; en el caso de la MI había productos con hasta 360 ppm.³⁰

La Concentración Inhibitoria Mínima (CIM), es decir, la concentración más baja de MI que impide el crecimiento celular microbiano, fue evaluada por el Dr. Lundov en Copenhagen. Este investigador comparó la CIM de la MI con la de otros conservantes de uso frecuente en cosmética, como son el fenoxietanol, la diazolidil urea y el Kathon CG®, en relación con el crecimiento de bacterias y hongos de presencia habitual. Además de estudiar estos conservantes de forma aislada lo hizo también de manera combinada, por ejemplo, MI más fenoxietanol, para observar la posible potenciación en la CIM. En la Tabla 1 se detalla la CIM para la MCI, MI y los otros conservantes, extraídas del estudio realizado por Lundov y colaboradores:

	Fenoexietanol (%)	Diazolidinyl urea (%)	MCI/MI (ppm)	MI (ppm)
Staphylococcus aureus	1	<0,0315	2	45
Pseudomonas aeruginosa	0,4	0,0625	2	15
Aspergillus niger	0,4	0,125	0,5	>100
Candida albicans	0,6	0,5	0,5	65

Tabla 1: Diferencias de CIM entre la MI y otros conservantes para bacterias y hongos patógenos³¹

Según estos investigadores, la MI a la concentración aceptada en cosméticos (hasta 100 ppm) no sería eficaz para prevenir la proliferación de *Cándida auriginosa*, a diferencia de la MCI/MI que a 7,5 ppm en cosméticos no lavables y 15 ppm en lavables sí lo es. Concluyen que los conservantes cuando se combinan entre ellos no son más eficaces con respecto a la CIM, es decir que no se potencian.³¹

Con excepción de la MI, todas las isotiazolinonas muestran una fuerte eficacia contra diversos microorganismos a concentraciones muy bajas. La MI tiene una Concentración Biocida Mínima (CBM), es decir la mínima concentración para inducir la muerte celular, muy alta para bacterias como *Saccharomyces cerevisiae* de 90 ppm mohos como *Aspergillus niger* de 300 ppm en comparación con la MCI, con una concentración de 0,63 ppm y 0,43 ppm respectivamente. Si se usa la MI a altas concentraciones se igualan en eficacia antimicrobiana e incluso en un amplio rango de pH, ofreciendo además la ventaja de una baja probabilidad de inducción a la resistencia bacteriana. Por otro lado, son compatibles con la mayoría de las formulaciones industriales.³²

1.4 Actividad linfocítica frente a las isotiazolinonas

Probablemente, uno de los ensayos más notables que reflejan el poder de sensibilización de las isotiazolinonas es el ensayo de ganglios linfáticos locales murinos (LLNA). Este es un método que mide, en función de un producto químico, las respuestas proliferativas inducidas por el sistema linfático tras la exposición tópica del material de prueba en piel de ratones. El LLNA utiliza un índice para determinar la potencia de sensibilización relativa de la piel llamado EC3, que es la concentración estimada de la sustancia a estudiar necesaria para provocar un aumento de 3 veces la actividad proliferativa de los

ganglios linfáticos, esto siempre en comparación con la misma actividad de controles tópicos (vehículos simples). Dicho método se basa simplemente en la medición de eventos inducidos durante la fase de inducción de la sensibilización en la piel, específicamente la proliferación de linfocitos en los ganglios de drenaje linfático. El LLNA sirve para evaluar el potencial de sensibilización de la piel de los alérgenos o haptenos. Cuanto menor es el valor de EC₃, más potente es el sensibilizador, es decir que se requiere menos concentración para lograr la sensibilización.

El LLNA nos proporciona tanto el valor de potencia de sensibilización relativa de una sustancia en la piel, pero también sirve para evaluar la influencia de los vehículos utilizados en la actividad sensibilizante. Se midieron las respuestas del LLNA a la MCI/MI utilizando como vehículos acetona: aceite de oliva (AOO) (4:1), metil etilcetona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, propilenglicol (PG) y acetona. Se encontró que el vehículo en que se aplicó la MCI/MI tuvo un impacto sustancial en la actividad, con valores derivados de EC₃ que varían entre 0,0049% con AOO y 0,048% con PG. Con los otros vehículos, los valores EC₃ fueron de 0,0068% a 0,0076%. El poder sensibilizante de la MCI/MI en piel evaluado con el LLNA sirvió luego para comparar la capacidad de sensibilización de otras sustancias y la concentración inductora de reacciones de contacto. Estos estudios se realizaron en diversos vehículos utilizados en emulsiones o cremas humectantes de uso frecuente, lo cual llevó a la conclusión que la MCI tiene un alto poder sensibilizante.³³

A principios del siglo XXI, la MI fue lanzada al mercado como conservante aislado aludiendo que su poder sensibilizante no era tan potente como el de la MCI. Se publica un valor EC₃ para la MI de entre 0,4 y 2,2%, dependiendo del vehículo, clasificando a la MI como sensibilizador potente a moderado, es decir, cercano a 2. Desde 2005, se permite el uso de MI con una concentración de 100 ppm en cosméticos en Europa y Estados Unidos, 27 veces lo permitido hasta ese

momento en pinturas y productos industriales. Sin embargo, algunos expertos sostienen que el rango llegaba a 0,4% y que se debía actuar en forma cautelosa en su uso para la industria de cosmética masiva.³⁴

En 2005 surge de estudio un nuevo valor de EC3 de 1,9%, donde se considera nuevamente a la MI como sensibilizador moderado.³⁵ Con estas divergencias de valores EC3 (0,4%: sensibilizador potente vs. 1,9%: sensibilizador moderado) surge una nueva evaluación exhaustiva sobre posibles datos erróneos evaluados en ambas publicaciones, aunque mientras tanto en todas las citas se usaba el 'Gold estándar' EC3 de 1,9%, lo cual generaba más problemas que soluciones. Los resultados que descartan que la MI es un sensibilizador moderado surgen del planteo realizado por el Dr. David W. Roberts, quien declara que el valor EC3 de 1,9% no sería el indicado por haberse utilizado para su cálculo una solución de MI al 19,7% en agua. Por lo tanto, el valor real EC3 de MI pura es de 0,4%, lo cual lo convierte en un "sensibilizador potente".²¹

Un estudio analizó el potencial de sensibilización de la MI y su respuesta inmunomediada a nivel cutáneo. Las reacciones proliferativas de linfocitos T se midieron en suero donado de 56 sujetos sensibilizados a la MI con distinto grado de reacciones (20+, 29++, 7+++) luego del cuarto día de la colocación de los parches epicutáneos, y se lo midió versus MI libre y también versus conjugado con proteína transportadora (albumina sérica humana-MI) (MI-HSA)). Posteriormente, estos linfocitos T se cultivaron en presencia de MI (0,001-1 g/ml) o MI-HSA (0,001-100 g/ml). Los linfocitos T CD4+ y CD8+ que proliferaban se identificaron mediante citometría de flujo con el marcador intracelular Ki-67. Como resultado, por el lado del testeo con MI aislado se registraron respuestas positivas modestas para 7 de 31 donantes. Por otro lado, MI-HSA desarrolló respuestas más marcadas en 17 de 31 donantes. Esto claramente demuestra lo importante que es la conjugación de las pequeñas moléculas o haptenos con proteínas transportadoras que estimulan aún más el sistema inmune. Por otro lado, la tendencia de la respuesta inmune según el grado de reacción

epicutánea fue distinta. Se observó una respuesta puramente CD4+ en aquellos que tuvieron una reacción débil (+) en la prueba del parche, y CD4+/CD8+ en los moderados a intensos (++)/+++).³⁶

En general, el poder sensibilizante de todos los derivados de las isotiazolinonas es significativamente alto en comparación con otras sustancias.²⁸ La potencia de sensibilización de estos derivados se presenta de mayor a menor como: MCI > MI > BIT > OIT. Además, este mismo orden representa el principal agente causal de la DCA y al de mayor frecuencia de uso en los productos.³⁷ A pesar de todos estos datos, un ensayo local de ganglio linfático murino (LLNA), determinó que la secuencia MCI > MI > OIT > BIT podría ser más apropiada que la anterior en lo que respecta a la sensibilización a las isotiazolinonas, es decir, que la OIT tendría un poder sensibilizante mayor que la BIT.³⁸

Como conclusión, a pesar de que la MI se ha desacreditado como un sensibilizador moderado (EC3 1,9%) y se ha reafirmado como sensibilizador fuerte (EC3 0,4%), esta última información nunca se incluyó en la II Opinión sobre MI¹⁴ porque el artículo de Basketter et al³⁹, donde se determina esta característica potencialmente peligrosa, nunca ha sido citado en el expediente presentado por las autoridades de la industria, y por lo tanto no se ha actualizado.⁴⁰

Hoy en día, tanto la MI como la MCI / MI, y en menor medida la BIT y la OIT, representan riesgos para la salud potencialmente importantes, tanto para los consumidores como para los trabajadores de numerosas industrias.⁴¹

1.5 Comparaciones de la legislación del uso de MI y MCI/MI en las distintas regiones.^{42,43}

	Cosméticos	Europa	EE.UU.	Canadá	Japón	Korea
MCI/MI	Rinse-off	15 ppm	15 ppm	15 ppm	1000 ppm	15 ppm
	Leave- on	prohibido	7,5 ppm	prohibido	prohibido	prohibido
MI	Rinse-off	15 ppm	100 ppm	100 ppm	100 ppm	prohibido
	Leave- on	prohibido	100 ppm	100 ppm	100 ppm	100 ppm

	Cosméticos	China	Tailandia	Australia	Mercosur
MCI/MI	Rinse-off	15 ppm	15 ppm	15 ppm	15 ppm
	Leave- on	prohibido	prohibido	prohibido	15 ppm
MI	Rinse-off	100 ppm	prohibido	15 ppm	100 ppm
	Leave- on	100 ppm	100 ppm	prohibido	100 ppm

Tabla 2: Concentraciones límites aceptadas para el uso de MI y la MCI en distintas regiones

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

2.1 Objetivo principal:

- Determinar el grado de sensibilización a la Metilisotiazolinona (MI) en pacientes con eczema alérgico de contacto evaluados en la ciudad de La Plata, Argentina

2.2 Objetivos secundarios:

- Comparar la incidencia de sensibilización a la MI en nuestra región con aquella existente en otras regiones que tengan similar o distinta legislación respecto del uso de la MI
- Establecer los factores condicionantes de los pacientes con sensibilización a la MI
- Conocer los principales productos implicados en la sensibilización a la MI
- Recomendar a las autoridades de la Salud Pública pautas que permitan evitar o mitigar la sensibilización a la MI en la población argentina.

2.3 Hipótesis del trabajo:

- La sensibilización a la MI en los pacientes en estudio por dermatitis de contacto en Argentina es elevada en comparación con otras regiones del mundo en las cuales el uso de la MI está rigurosamente regulado.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Diseño del Estudio:

Tipo de Estudio: Observacional con etapa analítica

Período de Estudio: 01/11/2015 al 31/12/2017

3.2 Metodología del Estudio

3.2.1 Universo, muestra y tamaño de la muestra:

Universo: pacientes que concurren al servicio de Dermatología de una Institución de Salud de la provincia de Buenos Aires.

Limitación/ Recorte del Universo: El universo de estudio se recortará a aquellos servicios de dermatología de los Hospitales Públicos por ser estos en los que se registran las consultas de la mayor parte de la población. A su vez, dentro de estas instituciones, se focalizará el trabajo en el Servicio de Dermatología del HIGA San Martín de La Plata por ser la institución con el mayor número de pacientes ambulatorios atendidos en el período de estudio.

Muestra: Se tomarán como sujetos de estudio a la totalidad de los pacientes que concurren al servicio de Dermatología del HIGA San Martín de la ciudad de La Plata durante el período de estudio, ya sea de manera ambulatoria como por derivación de otros centros de salud públicos y privados, y a los cuales se les diagnostique una dermatitis por contacto.

3.2.2 Unidad de análisis:

La unidad de análisis será cada uno de los pacientes atendidos que cumplan los criterios del estudio.

3.2.3 Criterios de Inclusión:

Pacientes igual o > de 18 años de ambos sexos que luego de una consulta con un profesional del Servicio de Dermatología se les diagnostique dermatitis por contacto, y hayan sido sometidos a la intervención con test epicutáneo.

3.2.4 Criterios de exclusión:

- Pacientes que no deseen firmar el consentimiento informado para ser incorporados al estudio
- Población vulnerable cuya integridad física o psíquica pueda ser afectada (embarazadas, pacientes oncológicos, inmunosuprimidos, psiquiátricos)
- Pacientes que reciban medicación inmunosupresora o corticoides a dosis inmunosupresoras (me-prednisona mayor a 10 mg)
- Pacientes que hayan sido expuestos a radiación solar o cabinas de bronceado
- Pacientes con dermatosis crónicas o agudas que dificulten la testificación epicutánea en la zona de testeo (psoriasis severa, urticaria crónica, linfoma T cutáneo, etc.).

3.2.5 Período de Estudio:

Se considerará como período de estudio del 01/01/2016 al 31/12/2017.

3.3 Identificación de variables

Se establece como **variable independiente/ principal** a la sensibilización por MI en la prueba del parche.

Las **variables dependientes/secundarias** serán la edad, sexo, ocupación, topografía de las lesiones, relevancia de los resultados, antecedentes de atopía, producto relacionado.

3.4 Materiales

- Batería de alérgenos estándar del Grupo de Investigación Latinoamericano de Dermatitis por Contacto (Laboratorio Chemotechnique®, Vellinge, Suecia) (Tabla 3);
- Parches IQ- Ultra™ (Laboratorio Chemotechnique®, Vellinge, Suecia) (Figura 2);
- Cinta adhesiva de 5,08 cm de ancho: 3M Micropore™ Surgical Tape (St. Paul, MN, Estados Unidos);
- Heladera 4 a 8 °C.

3.5 Técnica

- Prueba del parche o testificación de alérgenos con parches epicutáneos.

3.6 Procedimientos

La prueba del parche (patch test) es una testificación protocolizada internacionalmente para el diagnóstico y estudio de las dermatitis alérgicas por contacto con las sustancias frecuentemente implicadas en la región dorsal del tronco.

Se utilizan alérgenos que son haptenos a una concentración preestablecida en el vehículo adecuado (agua, vaselina, alcohol). En el caso de la MI su concentración es de 2000 ppm en agua. (Tabla 3, Figura 2)

Se colocan los parches epicutáneos con los alérgenos preparados el día 1 (lunes) y se retiran a las 48 horas (día 2: miércoles). (Figura 3)

Se realizan dos lecturas, la primera a las 48 horas (día 2), 30 minutos después de retirar los parches, y una segunda a las 96 horas (día 3: viernes) de la colocación del parche.

Para las dos lecturas, a las 48 y 96 horas, se utiliza por cada paciente una planilla personal donde se anotan los datos del paciente, los resultados o sensibilizaciones con la intensidad de la reacción (+, ++, +++, RI, etc.) y la relevancia que puede ser actual, pasada o desconocida.

Se utilizará para valorar los resultados la escala de gradación del Grupo de Investigación Internacional de Dermatitis por Contacto (IRGCD). (Tabla 4, Figuras 4, 5 y 6)



Figura 2: Parches epicutáneos donde se colocan los alérgenos a testificar

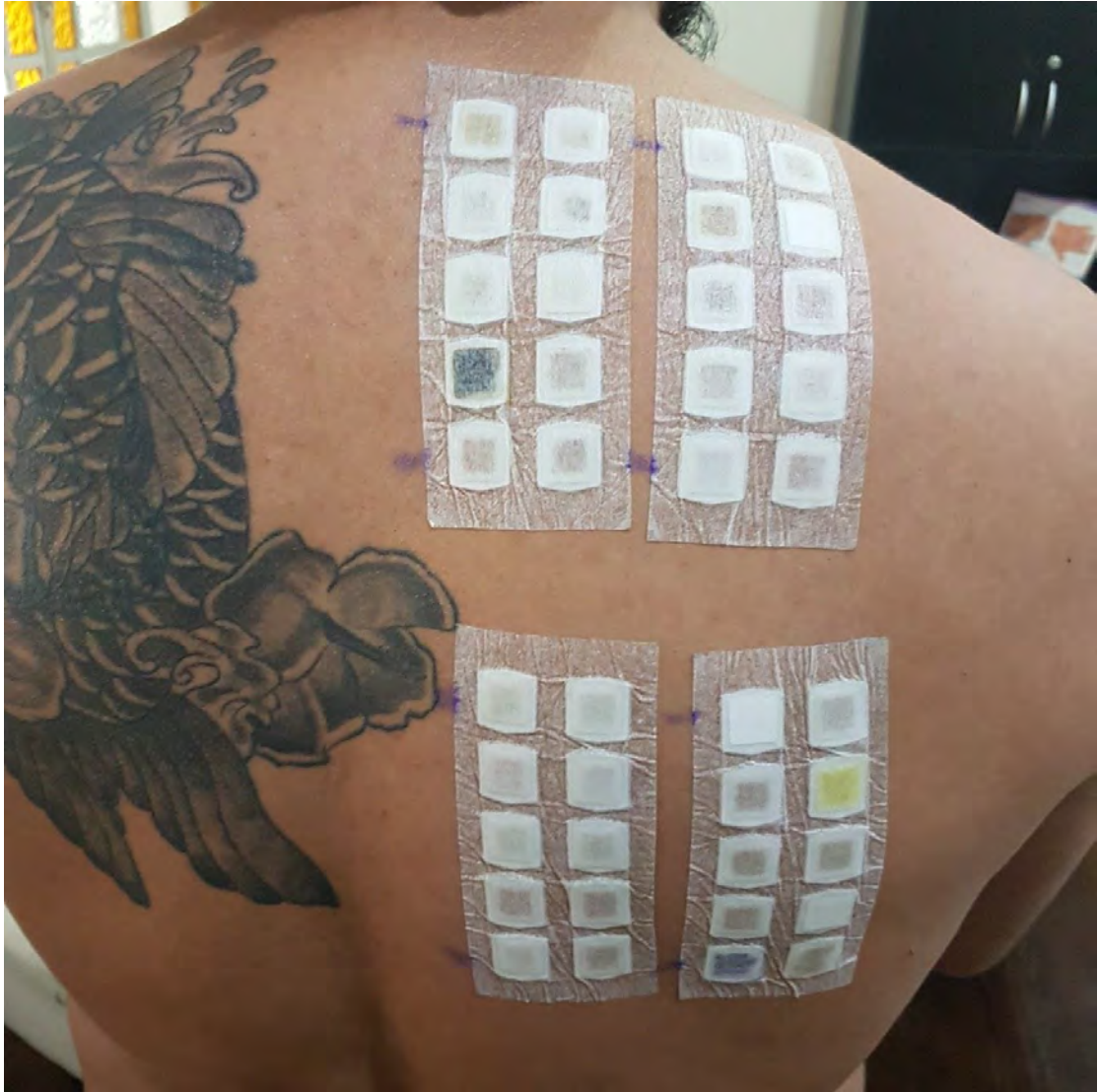


Figura 3: Colocación de los parches en la región posterior dorsal el día 1. En este caso, usamos el hemitórax izquierdo por presentar tatuaje que dificulta las lecturas.

Tabla 3. Bateria de alérgenos estándar latinoamericana

	Nombre	Concentración/ Vehículo		Nombre	Concentración/ Vehículo
1.	Dicromato Potásico	0.5% vaselina	21.	Quartenium 15	1 % vaselina
2.	ParaFenilendiamina	1 % vaselina	22.	Benzoquinona	0.01 % vaselina
3.	Mezcla de Tiuram	1% vaselina	23.	Kathon CG	0.01 % agua
4.	Sulfato de Neomicina	20 % vaselina	24.	Budesonide	0,01 % vaselina
5.	Clorhidrato de Cobalto	1 % vaselina	25.	Tixocortolpivalato	0,1 % vaselina
6.	Caina mix III	5% vaselina	26.	Euxyl K 400	0.5 % vaselina
7.	Sulfato de Níquel	5 % vaselina	27.	Mezcla de fragancias II	14 % vaselina
8.	Clioquinol	5% vaselina	28.	Lyrál	5 % vaselina
9.	Colofonia	20% vaselina	29.	Tolueno sulfonamida formaldehido	10% vaselina
10.	Mezcla de Parabenos	16% vaselina	30.	Cocamido Propilbetaina	1% agua
11.	GomasNegras(IPPD)	0.1% vaselina	31.	Diazolidinil urea	2 % vaselina
12.	Alcoholes de Lana (lanolina)	30% vaselina	32.	Propyl Galato	1% vaselina
13.	Mezcla de Mercapto	2% vaselina	33.	Sodium tetrachloropalladate hydrate	3 % vaselina
14.	Resina Epoxy	1 % vaselina	34.	Thimerosal	0.1 % vaselina
15.	Bálsamo de Perú	25 % vaselina	35.	Mezcla Disperse Blue	1 % vaselina
16.	Resina para terbutil fenol formaldehido (PTBP)	1 % vaselina	36.	Mezcla de tiureas	1 % vaselina
17.	Mercaptobenzotiazol	2 % vaselina	37.	Metilisotiazolinona	0.2 % agua
18.	Formaldehído	1 % vaselina	38.	Mezcla de Carbas	3 % vaselina
19.	Mezcla de Fragancias I	8 % vaselina	39.	Hidrocortisona 17 Butirato	1 % vaselina
20.	Mezcla de lactonas sesquiterpénicas	0.1 % vaselina	40.	Imidazonidil Urea	2 % agua

TABLA 4. Gradación de la reacción del *patch test* del Grupo de Investigación Internacional de Dermatitis de Contacto (IRGCD)

Informe	Lectura	Interpretación	Precisión*
-	Ausencia de reacción	Negativo	
+?	Eritema débil dudoso	Reacción dudosa	1%
+	Eritema con algunas pápulas	Reacción positiva débil	20-50%
++	Eritema, pápulas, infiltración y vesículas	Reacción positiva fuerte	80-90%
+++	Intenso eritema, pápulas, edema, bulla	Reacción positiva extrema	95-100%
RI	Pápulas aisladas	Reacción irritativa	
NT	<i>Patch test</i> no realizado.	-	

*El porcentaje de precisión (relación especificidad-sensibilidad de una prueba diagnóstico) varía de acuerdo con el antígeno.



Figuras 4: Reacción +.

Figura 5: Reacción ++.

Figura 6: Reacción +++.

3.7 Definición de Relevancia

Relevancia actual (RA): en caso de que el agente causal reactivo esté ligado a la enfermedad actual.

Relevancia pasada (RP): resultado relacionado a cuadros clínicos pasados.

Relevancia desconocida (RD): sensibilización que no se relaciona con el cuadro clínico actual o pasado.

3.8 Variables intervinientes

La variable principal es la sensibilización a la MI (+, ++ o +++).

Variables secundarias:

Nominales:

1. hombre/ mujer;
2. atopia si/ no;
3. localización: ej. cara;
4. relación laboral: si/no
5. ocupación: pintor;
6. relevancia: actual (RA)/ pasada (RP)/ desconocida (RD)

Continua: número de años (edad)

Presencia de MI en productos implicados: Si- No (Cuál: ej. jabón líquido).

3.9 Operatividad de las variables

Sensibilización a la MI y otros alérgenos concomitantes: Se considera positivo a la prueba del parche que resulta reactivo +, ++ o +++ a las 96 horas de su colocación.

Se considera negativo a la ausencia de reacción (-), +?, RI o NT a las 96 horas de la colocación del parche.

Localización: se considerará la localización del eczema a la topografía afectada en el examen físico del paciente. Consideramos las siguientes divisiones: cabeza, cuello, tronco, miembros superiores, manos, miembros inferiores.

Estatus atópico: se considerará a los pacientes con antecedentes personales de dermatitis atópica, asma o rinoconjuntivitis alérgica.

Ocupación: se considerará la actividad principal desarrollada por el individuo. En esta clasificación se incluye además estudiantes y ama/os de casa.

3.10 Análisis de datos y técnicas de análisis estadístico

Los datos obtenidos se completan en planillas con los resultados y las variables a estudiar. Se transcriben los datos en una planilla Excel (Microsoft® Office 365, Redmond, WSH, E.E.U.U) para posteriormente realizar el análisis estadístico. Para el análisis descriptivo, se emplearán medidas de tendencia central y de dispersión; promedio \pm desvío estándar para las variables cuantitativas (edad) y porcentajes para las variables cualitativas nominales.

Para evaluar la hipótesis propuesta e identificar diferencias estadísticamente significativas entre ambas variables (alergia y legislación) se han seguido los siguientes pasos en orden.

- Para establecer si la distribución es normal, se utilizó el test Shapiro Wilk (Sig < 0,05).
- La prueba de Levene se empleó para evaluar la homogeneidad de varianzas entre grupos (Sig. < 0,05);
- Para determinar si las dos muestras independientes (medias) son diferentes se utilizó la t: prueba T de Student (14.2);
- Para establecer el grado de significancia se utilizó el Chi cuadrado (<0,05) y SE: error estándar para establecer el intervalo de error de los valores hallados.

3.11 Aspectos Éticos

- **Clasificación de la investigación:** Investigación con riesgo mínimo. El protocolo se presentó en el Comité de Ética del

Hospital San Martín de La Plata y fue aprobado por Resolución ministerial CCIS. Ref/ Exp: 2919/1420/2017.

Riesgos previsibles y probables:

- Ardor o prurito antes o luego de la aplicación los parches.
- Riesgo mínimo e infrecuente de sensibilización a los alérgenos.

Protección frente al riesgo físico y/o emocional:

- Se otorga tratamiento tópico y/o sistémico antiinflamatorio para contrarrestar las respuestas molestas de las reacciones sintomáticas (ardor, prurito) en caso de ser necesario.
- Todos los haptenos de la batería de alérgenos estándar de Chemotecnique® se encuentran protocolizados, elaborados según la concentración mínima y segura preestablecidas por sociedades científicas especializadas.

4. RESULTADOS

4.1 Obtención de la muestra

De un total de 11.728 pacientes atendidos en el servicio de Dermatología del hospital San Martín de la ciudad de La Plata en el período comprendido entre el 01 de febrero de 2016 al 31 de diciembre de 2017, se realizaron 302 testificaciones utilizando la prueba del parche a pacientes con diagnóstico presuntivo de dermatitis de contacto.

De estos 302 pacientes, 224 eran del sexo femenino y 78 de sexo masculino. El rango de edad fue de 18 a 84 años, siendo la media de edad 44,5 años y la mediana 42 años.

Dentro de esta muestra, solo 97 pacientes tenían antecedentes personales de estatus atópico, es decir, dermatitis atópica, asma, rinitis o rinoconjuntivitis alérgicas.

4.2 Resultados obtenidos sobre sensibilización a la MI

4.2.1 Porcentaje de sensibilización, sexo, edad y estatus atópico

Del total de 302 pacientes testificados, 39 (12,91%) presentaron sensibilización a la MI, 33 (84,6%) correspondiente a mujeres y solo 6 (15,4%) fueron hombres.

El rango de edad fue de 18 a 80 años, con una media de 51,92 años (DE: $\pm 17,11$) y una mediana de 54 años.

El porcentaje de mayores de 40 años fue de 82%.

Solo 6 (15%) de ellos presentaron antecedentes de dermatitis atópica (RR: 0,35).

Las mujeres mayores de 40 años presentaron casi 3 veces más riesgo de sensibilización que el resto de los sujetos estudiados (RR:2,8).

Níquel	96	Cocamido PBT	12
Cobalto	46	Cainas	10
MI	39	D. Blue	10
FM I	32	Parabenos	9
Cromo	30	Lyrál	8
B. del Perú	28	MCBZT	8
Tiomersal	28	R-ptButil Formald.	7
Paladio	23	Tiuram	6
Formaldehído	21	Neom	6
MCI/MI	20	Lanolina	6
Carbas mix	17	R. tosilamida	5
PPD	15	Mercapto mix	5
Colofonia	13	Lactonas mix III	5
Qt 15	13	Benzocaina	4
Euxyl k400	12	Hidrocortisona	4
FM II	12	IPPD	4
		Resina epoxida	4
		Clioquinol	3
		Tixocortol	3
		Budesonide	2
		Imidazonidil urea	2
		Diazonidil urea	1
		Tioureas	1
		P. galato	1

Tabla 5: Ranking de sensibilización 2016-2017 de las pruebas del parche.

4.2.2 Topografía:

Con respecto a la localización de las zonas afectadas por las lesiones vinculadas a la dermatitis de contacto, estas son representadas en **gráfico 1**. Las zonas mayormente afectadas fueron cabeza (31%) y manos (29%). (Figuras 7-18)



Figuras 7, 8, 9, 10, 11 y 12: Dermatitis alérgica de contacto facial en usuaria de filtro solar que presentaba MI y formaldehído y fragancias como reacción concomitante. Se observa la presencia de estas sustancias en el etiqueta de ingredientes.



Figuras 13, 14, 15, 16, 17 y 18:
Dermatitis alérgica de contacto en manos de trabajadora de limpieza que resultó en un eczema no ocupacional por el uso de crema para manos con MI. Se observan múltiples sensibilizaciones concomitantes.

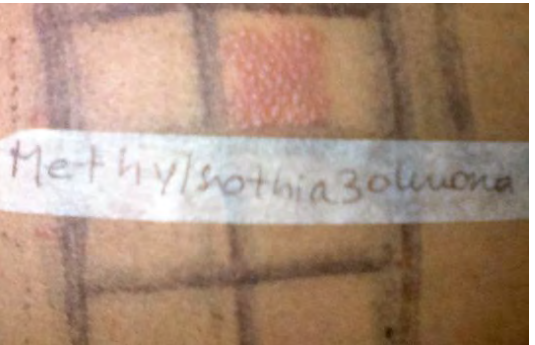
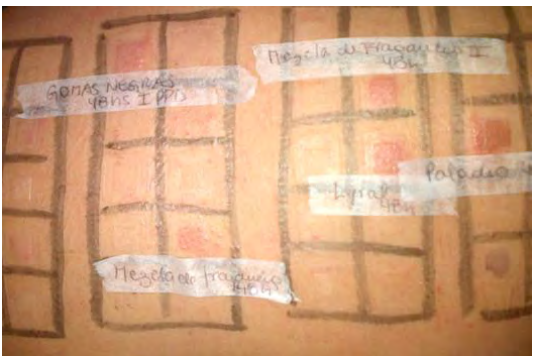
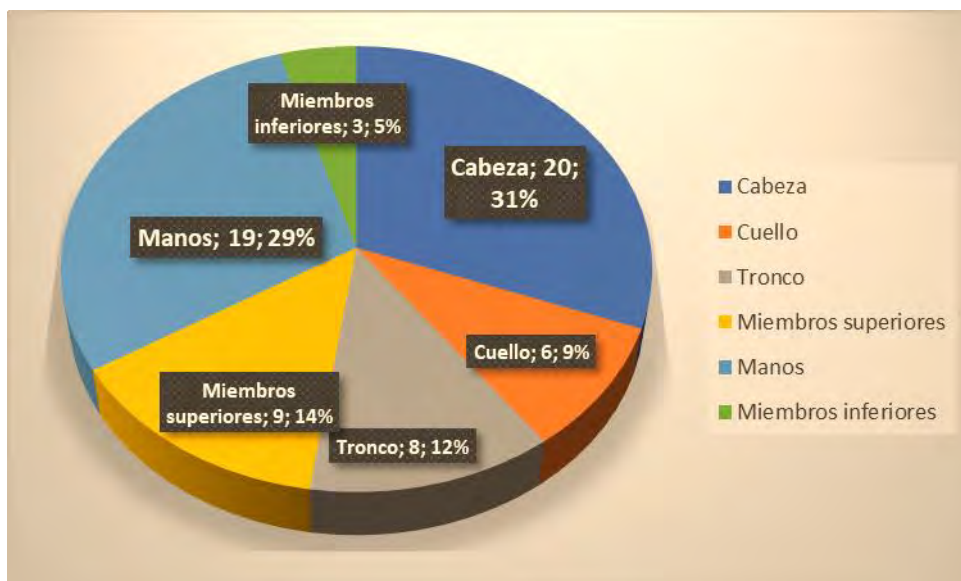


Gráfico 1: Topografías afectadas en pacientes sensibilizados a la metilisotiazolinona



1. zonas especiales como párpados y cuero cabelludo se incluye en cabeza;
2. axilas y región anogenital en tronco;
3. la afectación de manos debido a la importancia epidemiológica y laboral se coloca aparte del resto del miembro superior.
4. Dos pacientes (5%) presentaron afectación de todas las áreas evaluadas considerando su forma generalizada.

Nota: 17 una sola zona, 9 dos zonas, 13 tres o +, hubo 2 formas generalizadas (por champús y pintura), la afectación anogenital no fue observada. La afectación en manos tuvo tres veces mayor riesgo que las otras topografías (RR: 3) y la cara 50% (RR:1,5%).

4.2.3 Tipo, intensidad o grado de reacción a MI en la prueba del parche

Con respecto a la testificación con parches epicutáneos, de los 39 pacientes sensibilizados a la MI se observaron distintas intensidades en las reacciones a las 96 horas: 10 (+), 22 (++) y 7 (+++);

A las 96 horas, se descartaron las reacciones irritativas (RI) y dudosas (+?).

Se descartaron pacientes que no concurrieron a las lecturas de las 48 y 96 horas.

4.2.4 Reacciones concomitantes

- Se observaron en 33 pacientes; solo 6 pacientes presentaron reacción a la MI de forma aislada; níquel y kathon CG (MCI/MI) (RR:7,27) fueron las más frecuentes; ambos aparecieron en 17 pacientes; formaldehído (RR:2,45) 8, cobalto 7, Quaternium15 (RR: 2,88) en 6, en 11 pacientes al menos) hubo un marcador de fragancias como mezclas I y II, Lyral y Bálsamo del Perú.

Gráfico 2: Reacciones concomitantes en pacientes sensibilizados a MI



4.2.5 Relevancia de la reacción a la MI

Con respecto a la relevancia de la MI en la prueba del parche, se observó que:

- 34 correspondieron a relevancia actual con respecto al cuadro;
- El resto de los pacientes tuvieron una relevancia desconocida en su respuesta positiva a la prueba del parche con MI.
- No se evidenciaron reacciones a la MI con relevancia pasada.

4.2.6 Productos implicados

Las causas de la relevancia actual se pudieron aislar en 32 pacientes y los productos mayormente implicados fueron:

- **Cosméticos lavables o rinse-off:** 21 pacientes, de los cuales 19 eran para cosmética capilar (champú, acondicionador de pelo). (Tabla 6)
- **Cosméticos no lavables o leave-on:** se encontraron en 13 pacientes.

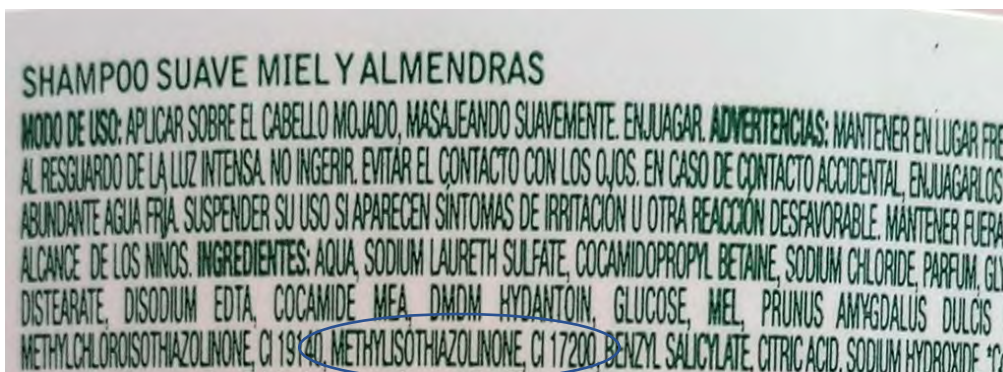
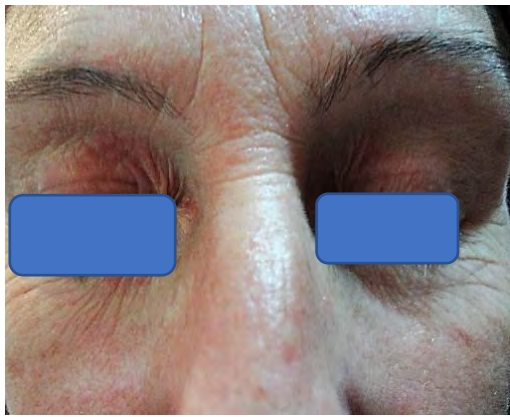
Tabla 6: Productos implicados en los casos con relevancia actual a MI

Cosmética de limpieza capilar ^a	jabón líquido	tintura capilar	emolientes ^b	toallitas húmedas	productos de limpieza ^c	pinturas, barnices	pegamento
19	3	2	11	1	4	2	1

a: champú, acondicionador;

b: cremas, lociones corporales, maquillajes, filtros solares;

c: detergentes, limpia muebles, limpia pisos, etc.



Figuras 19, 20 y 21: Paciente con eczema alérgico de contacto facial, con importante afectación palpebral, por champú que contiene MCI y MI.

4.2.7 Relación con la exposición laboral:

- 14 pacientes (35,8%) sensibilizados a la MI era a causa de su exposición laboral, lo cual llevó al diagnóstico de dermatitis alérgica de contacto ocupacional (RR: 2,25);
- Fue característica la tendencia casi total del sexo femenino (13 sujetos);
- Solo hubo 1 caso de sexo masculino que trabaja como carpintero.
- De las mujeres afectadas laboralmente: 5 eran masajistas, 2 peluqueras, 2 empleadas de limpieza, 1 bioquímica, 1 cosmetóloga, 1 enfermera y 1 empleada textil.
- Los casos ocupacionales principales estaban relacionados con el uso de cosméticos o productos de limpieza: masajistas, peluqueras, personal de limpieza. (Figura 22, 23)

- La localización mayormente afectada fue manos (13), o sea en un 92%, seguido de cara (4).
- Los principales agentes causales fueron: jabones líquidos, cremas para masajes, champús y productos de limpieza.
- Solo hubo un hombre carpintero que tenía afectación principalmente facial y de cuello, quien utilizaba guantes de látex para trabajar y estuvo relacionado al uso de barnices y un pegamento con MI.

En la **Tabla 7** se muestran los datos obtenidos de las dermatitis alérgicas ocupacionales por MI:

Tabla 7: Características observadas en las dermatitis alérgicas de contacto ocupacionales a la MI

Sj	E	S	At	Ocupación	Topografía afectada	Prueba del parche	Reacción MI	Relevancia MI
AL	21	F	no	peluquera	manos	MBTZ, MCI/MI, MI	(++)	Shampoo
RA	30	M	no	carpintero	Cara, párpados, cuello	Ni, MI	(+)	Barniz, pegamento
CG	38	F	no	limpieza	manos	Ni, FDH, Tiomerosal, MCI/MI, MI	(+++)	Limpiador de piso, detergente
AM	42	F	no	masajista	manos	Cobalto, Ni, Carbas mix, MI	(++)	crema para masajes
RR	42	F	no	limpieza	manos	FDH, FMI, MCI/MI, MI, Tiomerosal	(++)	Limpia mueble, detergente
NL	43	F	no	bioquímica	manos	MCI/MI, MI	(++)	jabón líquido
EA	45	F	no	peluquera	manos	PPD, Cobalto, Ni, Caínas mix, parabenos,	(+++)	Tinte capilar, shampoo

						Qt15, MI, MCI/MI		
TZ	47	F	no	cosmetóloga	cara, tronco, manos	MI, paladio, Ni	(+)	shampoo, crema humectante, filtro solar, tinte capilar
BC	48	F	si	masajista	Manos, antebrazos	MI, Euxyl K400, MCI/MI Tiomerosal	(+)	crema para masajes
MI	53	F	no	masajista	manos, miembros superiores	MI, MCI/MI, Qt15	(++)	crema para masajes
MA	64	F	si	masajista	cara, manos	MI	(+++)	crema y aceites para masajes
CA	64	F	si	masajista	cara, manos	MI, MCI/MI, lanolina, colofonia, Ni	(++)	crema manos, shampoo, acondicionado r
AM	66	F	no	enfermera	manos, pies	Tiuram mix, carbas mix, MBTZ, MI, CPB	(+)	jabón líquido
SH	68	F	no	textil	manos	paladio, MI	(+)	No hallado

Abreviaciones: S_j: sujetos, E: edad, S: sexo, At: estatus atópico; MBTZ: mercaptobenzotiazol, MCI: metilcloroisotiazolinona, MI: metilisotiazolinina, NI: níquel, FDH: formaldehído, Tiom: tiomerosal, FMI: mezcla de fragancias I, PPD: p-parafenilendiamina, Qt15: quaternium 15, CPB: cocamidopropilbetaina,



Figura 22: Dermatitis alérgica de contacto ocupacional en manos y muñecas de masajista que utiliza cremas y fomentos con MI y otros conservantes

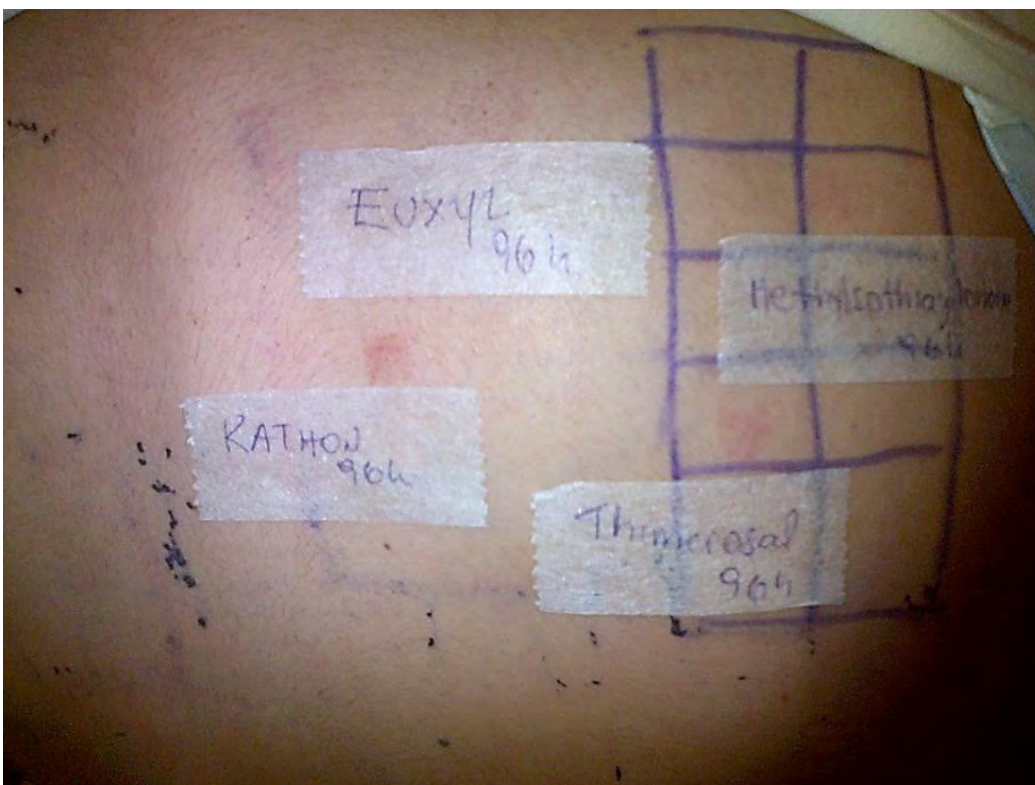


Figura 23: Segunda lectura a las 96 horas donde se observa sensibilización a la MI y Kathon CG (MCI/ MI) entre otros conservantes como Euxyl k400

4.2.8 Comparación entre porcentaje de sensibilización en nuestra región y otras con legislación similar o distinta

Tabla 8. Comparaciones de porcentaje de positividad a la MI de acuerdo con el tipo de legislación

Región/ Año	La Plata, Arg. (2016-2017)	Europa (2017) ⁴⁴	E.E.U.U. (2015-2016) ⁴⁵	Australia (2016) ⁴⁶	Tailandia (2018) ⁴⁷
Promedio de sensibilización (%)	12,91*	3,0**	13,4	18,8	10,7
Tipo de legislación	blanda	dura	blanda	blanda	blanda

*p<0,05

**p=0,69

4.2.8 Tendencias en el promedio de sensibilización a la MI de acuerdo con datos obtenidos de estudios previos

Se realizó la comparación de datos estadísticos obtenidos en estudios previos en relación con los distintos porcentajes de sensibilización a la MI.

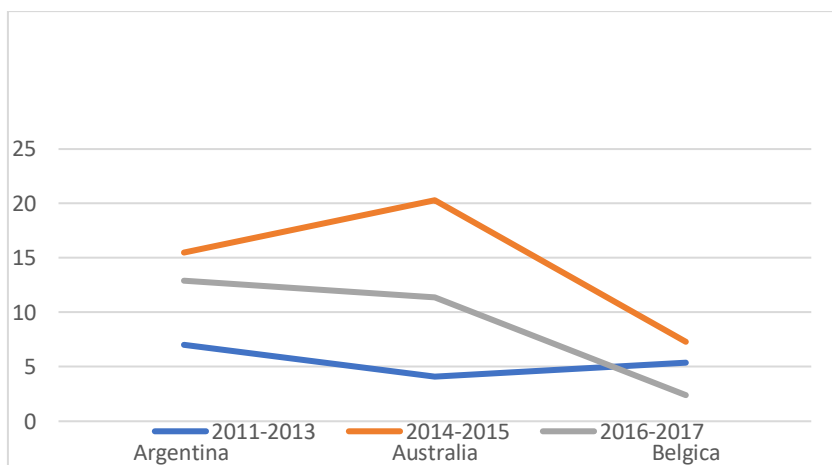
En Argentina no tenemos una legislación dura; el uso de la MI está permitido tanto para los cosméticos lavables como los no lavables hasta una concentración de 100ppm. Lo mismo ocurrió con Australia hasta el año 2018, cuando cambia su legislación tomando la misma reglamentación que la Unión Europea (UE). En cambio, en Bélgica las

normas son duras: desde el año 2013, la MI a 15 ppm se limita a cosméticos lavables, y desde el 2017 no se permite el uso en no lavables.

Tabla 9: Comparaciones estimativas de sensibilización a la MI en distintos centros de testeo

Porcentaje de sensibilización a la MI en distintas regiones con reglamentaciones diferentes

Período	Argentina ^{20,60}	Australia ⁴⁶	Bélgica ^{44,59}
2011-2013	7,02	4,1	5,41
2014-2015	15,5	20,3	7,3
2016-2017	12,91	11,4	2,4



H₀: El porcentaje de sensibilización a la MI no cambia de acuerdo con el tipo de legislación o reglamentación de uso.

H_A: El porcentaje de sensibilización a la MI en nuestra región se mantuvo alto en comparación con países con legislación dura (Bélgica).

Los países con legislación más restrictiva presentan un número significativamente menor de casos de reacción positiva a la MI (media: 3,0; SE (error estándar): 0,25) en comparación con aquellos países de legislación laxa como es el caso de Argentina, La Plata Hospital San Martín (M: 14,3; SE:0,75; t (18 gl) = 14,2; p<0,05).

Tabla 10: Resultados descriptivos para evaluar diferencias en la sensibilización a la MI de acuerdo con el tipo de legislación

<u>Descriptivos</u>					
	<u>Legislacion</u>		<u>Estadístico</u>	<u>Error estándar</u>	
casos	Blanda	Media	14.3000	.75299	
		95% de intervalo de confianza para la media	<u>Límite inferior</u>	12.7293	
			<u>Límite superior</u>	15.8707	
		Media recortada al 5%	14.2500		
		<u>Mediana</u>	13.4000		
		<u>Varianza</u>	11.907		
		<u>Desviación estándar</u>	3.45065		
		<u>Mínimo</u>	10.70		
		<u>Máximo</u>	18.80		
		<u>Rango</u>	8.10		
		<u>Rango intercuartil</u>	8.10		
		<u>Asimetría</u>	.412	.501	
		<u>Curtosis</u>	-1.579	.972	
	dura	Media	3.0133	.24774	
		95% de intervalo de confianza para la media	<u>Límite inferior</u>	2.5067	
			<u>Límite superior</u>	3.5200	
		Media recortada al 5%	2.9093		
		<u>Mediana</u>	2.9000		
		<u>Varianza</u>	1.841		
		<u>Desviación estándar</u>	1.35691		
		<u>Mínimo</u>	1.20		
		<u>Máximo</u>	6.70		
<u>Rango</u>		5.50			
<u>Rango intercuartil</u>		1.70			
<u>Asimetría</u>		1.272	.427		
<u>Curtosis</u>		1.944	.833		

Tabla 11. Test de Shapiro-Wilk para establecer la normalidad de la distribución

Pruebas de normalidad

	Legislación	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
casos	Blanda	.270	21	.000	.770	21	.000
	dura	.171	30	.026	.889	30	.005

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 12: Diferencias significativas en números de casos entre legislación dura y blanda

Estadísticas de grupo

	Legislación	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
casos	Dura	30	3.0133	1.35691	.24774
	Blanda	21	14.3000	3.45065	.75299

Tabla 13: Prueba de Levene y prueba T de Student

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
caso s Se asumen varianzas iguales	33.432	.000	-16.263	49	.000	-11.28667	.69400	-12.68132	-9.89201
No se asumen varianzas iguales			-14.238	24.367	.000	-11.28667	.79270	-12.92142	-9.65192

- Prueba de Levene para evaluar la homogeneidad de varianzas entre grupos (Sig. < 0,05).
- Para comprobar si las dos muestras independientes (medias) son diferentes se utilizó la t: prueba T de Student (14.2)

5. DISCUSIÓN

El estudio realizado en el marco de esta tesis doctoral tiene como objetivo principal evaluar el porcentaje de sensibilización de la dermatitis alérgica de contacto a la MI durante los años 2016-2017, en el ámbito de un centro de testeo perteneciente al servicio de dermatología de un hospital público interzonal de la ciudad de La Plata, Argentina.

A su vez, se buscó conocer otras variables intervinientes para poder correlacionarlas con posibles factores de riesgo en esta afección dermatológica.

El porcentaje de sensibilización de la región es alto en comparación con las publicadas en zonas donde rigen controles estrictos para el uso de la MI en sus productos, como los países europeos. Nuestra casuística observó 39 pacientes sensibilizados sobre un total de 302 testeados durante 2016 a 2017, con un promedio del 12,9%. Este porcentaje es alto, según los informes más relevantes a nivel internacional, y habla de una exposición probablemente no del todo controlada a este conservante sintético.

Por otro lado, se observaron otros porcentajes altos en regiones con tipo de legislación blanda similar a la nuestra. **(Tabla 14)**

En Argentina no hay datos ni publicaciones epidemiológicas sobre la prevalencia de la dermatitis alérgica de contacto en general. Esta es una enfermedad frecuente, y se estima que al menos el 20% de la población general padece de dicha afección según un metaanálisis publicado en 2019 en países de Europa. Los haptenos o alérgenos mayormente implicados coinciden con los observados por nuestro estudio, y son los metales (níquel, cobalto y cromo), las fragancias, las tinturas de cabello y los conservantes, entre ellos las isotiazolinonas como la MI.⁴⁸

A continuación, se detallan los datos históricos sobre la sensibilización a la MI y diversos estudios epidemiológicos en distintas regiones para poder comparar nuestros resultados.

5.1 Datos históricos de una real epidemia

Los primeros artículos sobre la sensibilización a la MI detallaba un promedio de 1,5% entre los años 2006 a 2010 en centros donde incluían este conservante en una concentración de 2000 ppm en agua en la batería de alérgenos estándar.¹¹

Un estudio multicéntrico en Finlandia observó que, del año 2006 al 2008, hubo 1,4% de sensibilización a la MI pero esta fue testeada con MI a 1000 ppm en agua, por lo que se estima que podría haber sido mayor si se testeaba a 2000 ppm como en la actualidad. Los autores vieron reacciones concomitantes con MCI/MI de menos de 60%, por lo cual se interpretó una sensibilización aislada a la MI.¹⁴⁹

Paradójicamente, estos mismos centros de testeo finlandeses observaron un brusco aumento en 2012 y 2013 de 10,33 y 13,2% respectivamente, testeando MI incluso a menos concentración, 500 ppm en agua. En esta oportunidad más del 60% presentó concomitancia con MCI/MI.⁵⁰

Las razones por las cuales se sospecha en un aumento de pacientes sensibles a la MI y plantean su inclusión en la batería estándar son dos. Por un lado, un aumento de reacciones a la MCI/MI en pacientes testeados con la batería estándar, y por otro, un incremento muy notable de reacciones a la MI en aquellos que se testearon con batería accesoria de conservantes o cosméticos.¹¹

Un dato característico es que el cambio en la concentración de MI de 200 a 2000 ppm en agua en el testeo duplicó las cifras de detección.⁵¹

En Copenhague, Dinamarca, uno de los lugares donde primero se empezó a testear MI 2000 ppm en agua, se observó un aumento en su prevalencia estadísticamente significativa. Fue de 2% en 2010, a 3% en 2011 y 3,7% en el año 2012 ($p=0.03$). Otro centro de testeo danés (Odense) observa lo mismo, testeando también MI a 2000 ppm, donde se vio un aumento de 4,8 a 6,5% del 2011 a 2013.^{52,53}

En Francia, la MI se incorpora en su batería estándar en el año 2010, principalmente a una concentración de 200 ppm. En 16 centros de testeo se observó en 7.874 sujetos estudiados un incremento del promedio de sensibilización que fue de 1,5% (2010) a 3,3% (2011) y a 5,6% (2012). ($p>0.001$).⁵⁴

Curiosamente, donde se observó el aumento más notable de la prevalencia en sensibilización a la MI fue en Gran Bretaña, donde 14 centros vieron un cambio de 1,7 a 11,1% durante el período comprendido entre 2010 a 2013.⁵⁵

La Dra. Margarida Gonçalo, una experta en el campo de la dermatología de contacto en Coimbra, Portugal, comienza a testear la MI aislada en el año 2012, al ver el aumento notable de reacciones a los cosméticos. Su equipo destaca una sensibilización a la MI de 5,15% para ese año, la cual se duplicó a 10,9% en 2013. A su vez, confirman una relevancia conocida de 94% para los pacientes sensibilizados a la MI.⁵⁶

En España se observó un aumento en la incidencia de sensibilización a la MCI/MI de 7,8 a 14,3 y de la MI de 4,5 a 7,7 entre el período de 2011 a 2013. En centros destacados, como en el hospital Universitario de Valencia el Dr. Jesús de La Cuadra, se observó 5,1% de sensibilización a la MI (21/404) en el año 2013.^{57,58}

Por último, el Dr. Olivier Aerts, experto belga, publica en 2014 el incremento de sujetos sensibilizados a la MI observados en 9 centros de testeos, 6 de ellos hospitales universitarios y 3 centros privados en

Bélgica. De un total de 6.599 pacientes, se observó 3,1% en 2010 con un ascenso hasta 7,2% en 2013.⁵⁹

En el año 2016, el Grupo argentino de investigación en dermatitis de contacto, en colaboración con el Instituto Nacional de Salud Ocupacional de Noruega, presentan un estudio epidemiológico sobre dermatitis ocupacionales de 5 centros de testeo argentinos durante los años 2011, 2012 y 2013, en el marco del congreso europeo de Dermatitis de Contacto en Manchester. En dicho trabajo, se observa un ranking de sensibilización de todos los alérgenos donde se evidencia una sensibilización a la MI de 7,02% en Buenos Aires y La Plata.⁶⁰ (Anexo 1)

5.2 Datos de epidemiológicos en distintas regiones del mundo

Nos planteamos observar las estadísticas de otras regiones para poder determinar la situación actual en nuestra región.

En un estudio de prevalencia en Tailandia se observó un aumento significativo de la sensibilización a la MCI/MI desde 2006 a 2018, de 2,4% a 10,7%. Los investigadores testearon la MI aislada desde el año 2012 y observaron una sensibilización de 14,6% de los pacientes testeados.⁴⁷

En Australia, el grupo liderado por la Dra. Rosemarie Nixon observó algo muy particular en el contexto epidemiológico sobre alergia a la MI, con un promedio general de sensibilización de 14,5% entre los años 2011 a 2017, siendo el año 2015 el pico con 20,3%.⁴⁶

Por su lado, en Croacia se evidenció 13,2% de sensibilización en 798 sujetos testeados entre 2015 y 2016.⁶¹ Canadá informó el 12,94% en 2013 cuando incrementa su concentración a 2000ppm en agua en su batería estándar.⁶²

En Turquía se realiza un estudio con características similares al realizado por nosotros, en el cual llama la atención la similitud en la cantidad de sujetos involucrados y los resultados en las variables. La

sensibilización a la MI se vio en 8,02% de los testeados entre 2016 y 2018.⁶³

Durante el período 2015 a 2016, el Grupo de Dermatitis de Contacto norteamericano (NACDG) detectó 13,4% de parches positivos para la MI en 5.597 pacientes testeados. El Grupo de Dermatitis (NACDG) observó que la MI fue positiva en el 13.4% de los pacientes testeados con un alto índice de relevancia positiva.⁴⁵

5.3 Datos estadísticos locales y de regiones vecinas a Argentina

Si bien sabemos que los datos en Sudamérica son muy diversos, existen porcentajes muy elevados en lo que respecta a la sensibilización a la MI, seguramente como consecuencia de la falta de actualización en la regulación del uso de este biocida para la concentración en cosméticos. Por ejemplo, en un servicio de Dermatología ocupacional de Río de Janeiro, Brasil, se observó en 303 pacientes un 26,7% de reacciones positivas a la MI (95% Intervalo de Confianza [CI]: 21.5%-31.4%), con una relevancia clínica del 93,8%.⁶⁴

El Grupo de Investigación de Dermatitis por Contacto en Argentina realiza el primer estudio epidemiológico en seis centros de testeo, donde se observa un aumento en la tasa de sensibilización a la MI que fue de 7,02% (2011-2013) a 15,5% (2014-2015).²⁰

En la ciudad de Mendoza, un centro de testeo del Servicio de Dermatología del Hospital Lagomaggiore, liderado por la Dra. Adriana Biassotti y la Dra. Viviana Parra, realizó un estudio epidemiológico de las dermatitis alérgicas de contacto testificadas durante el período comprendido entre marzo de 2017 a marzo de 2018. En este incluyeron 74 pacientes, de los cuales 21 (31,1%) presentaron reacción positiva a la MI, siendo el tercer alérgeno en frecuencia en el orden de los alérgenos evaluados, seguido de níquel y paladio.⁶⁵

5.4 Estudios multicéntricos que nos permiten comparar las curvas de sensibilización a la MI

El primero fue realizado en el año 2015, durante los meses de mayo y octubre, en 11 centros de testificación de 8 países de Europa. Si bien se observó un 6% de sensibilización promedio a la MI 2000 ppm en agua, el rango varió de 2,6% (Bari, Italia) a 13% (Helsinki, Finlandia). Este estudio fue el puntapié para generar cambios en la regulación del uso de la MI en cosméticos.⁶⁶

Posteriormente se presenta nuevo estudio, continuación del anterior, donde se comparan los mismos centros e incluyen tres más. Se evidencia una notable disminución general en la sensibilización a la MI, de 6% (2015) a 4,7% (2016) y luego 3% (2017).⁴⁴

5.5 Edad y sexo afectado por la dermatitis de contacto a la MI

En general la dermatitis de contacto relacionada con cosméticos, como tinturas capilares, maquillajes, fragancias, cremas humectantes y/o anti-edad, entre otros, se observa con mayor frecuencia en el sexo femenino debido a la alta exposición a los mismos.⁶⁷ Asimismo, dado que las mujeres suelen concurrir más a los centros de testeo, observemos que en nuestra casuística, de los 302 sujetos testeados, 224 eran mujeres (75%).

De los 39 sujetos sensibilizados a la MI, cerca del 85% era de sexo femenino, es decir, 33 mujeres sensibilizadas, de las cuales 13 estaban relacionadas a causas laborales. Estos valores son superiores incluso a estudios comparables como los publicados por el Dr. Olivier Aerts en Bélgica, donde se observa un 65% de predominancia femenina.⁵⁹

Probablemente uno de los estudios más relevantes sobre factores de riesgos y la MI sea el de Uter en Europa, donde se utilizó el índice de MOAHLFA (male: hombres, occupational: relación ocupacional, atopic eczema: antecedentes de dermatitis atópica, hand: afectación en

manos, leg: afectación en piernas, face: afectación facial, age: mayores de 40 años). Se evaluaron más de 28.000 pruebas del parche realizadas con MI 500 ppm del 2009 a 2012 a través de la información obtenida de los departamentos de dermatología (www.ivkd.org), y se observó un claro dominio del sexo femenino (65%) y en mayores de 40 años (75%). Los autores relacionan al eczema facial con la implicancia de los cosméticos en esta población de riesgo.⁶⁸

Entre el año 2010 y 2012, Mc Fadden hace una comparación exhaustiva entre las edades y el sexo de los pacientes observados con sensibilización a la MI 500ppm agua. Se observa una diferencia notoria en la cantidad de reacciones a la MI en los mayores de 40 años y plantea, al igual que otros autores, la posible mayor predisposición de esta población a sensibilizarse mayormente a cosméticos causada por más años de exposición a estos productos, un mayor uso de estos por día, en muchas ocasiones sin un control por parte de un profesional y, por otra parte, a una posible declinación del sistema inmune, lo cual otorgaría una mayor vulnerabilidad a estos sujetos a medida que avanza su edad.⁶⁹

En nuestro estudio no se incluyeron pacientes pediátricos, y por reglamentación del comité de ética del hospital se incluyeron sujetos a partir de los 18 años. Esto llevó a que la media (51,92 años) y mediana (54 años) observadas sean levemente más altas que en otras estadísticas publicadas. Si tomamos el último trabajo multicéntrico europeo más importante para observar los datos demográficos, la media de edad fue 44,1 (2016) y 47,6 (2017).⁴⁴

En relación con nuestra zona, un estudio brasilero observó que la edad promedio afectada era 48,43 años (desvío estándar 14,95 años) y la afectación del sexo femenino en 91,30%, cuyos valores son un reflejo cercano a los obtenidos en nuestro estudio.⁷⁰

En Argentina se observó, en pacientes sensibilizados a la MI, un mayor predominio de afectación en el sexo femenino (72%) y también

de mayores de 40 años (62%) a partir del índice de MOAHLFA en los años 2014 y 2015.²⁰

Por último, cabe destacar que, si bien nosotros no incluimos pacientes pediátricos, existen numerosos reportes de alergia a la MI que simulan dermatitis atópica o generan brotes de esta enfermedad crónica. Incluso en la población lactante, ésta se encuentra ligada a dermatitis de contacto en el área del pañal por la presencia de MI en las toallitas húmedas de limpieza.⁷¹

También se han observado dermatitis peri orales relacionadas a la MI en la población pediátrica.⁷² En Estados Unidos, los pediatras advierten que las dermatitis del pañal, las cuales tienen diagnóstico diferencial con candidiasis, psoriasis invertida, impétigo entre otras dermatosis, pueden ser causadas por toallitas de limpieza con alto contenido de fragancias y conservantes, entre ellos la MI, dado que, al ser una zona oclusiva, facilita su sensibilización. Esta mejora notablemente al discontinuar las toallitas.⁷³

Algo muy particular que está ocurriendo de forma masiva, y relacionado con las nuevas costumbres populares en niños y adolescentes, es la aparición de dermatitis de contacto por el manejo de gel o masillas de juego hogareño llamadas *slime* o *noise putty*.^{74,75}

5.6 La relación con la dermatitis atópica

En nuestro estudio observamos que 6/39 (15%) presentaba antecedentes de dermatitis atópica, aunque en la mayoría de los casos eran familiares y no personales. Esto concuerda con que no existe en la literatura un estudio que vincule a la dermatitis atópica como un factor de riesgo de la sensibilización a la MI. Sí se han observado varios casos de pacientes con eczemas faciales pediátricos que simulan ser una dermatitis atópica, causada por cosméticos como así también toallitas húmedas para limpieza en la zona del pañal.⁷¹

Existen casos mal diagnosticados, como la dermatitis atópica del lactante, con su típica afectación de la convexidad malar, párpados, fosas e incluso pliegues, que resultan en dermatitis de contacto por MI proveniente de paredes recién pintadas. Se destaca la necesidad muchas veces de realizar pruebas del parche en pacientes supuestamente atópicos y con eczemas.⁷⁶

Por último, debemos tener en cuenta que las formas aerotransportadas de pinturas, sobre todo en el caso de eczemas generalizados en niños, pueden simular un brote muy difícil de diferenciar con la dermatitis atópica severa. En estos pacientes, por lo tanto, es de suma importancia el interrogatorio, el testeo y, aunque muchas veces es dificultoso por la falta de etiquetado en estos productos, buscar su relevancia.⁷⁷

5.7 Topografías afectadas frecuentemente en la dermatitis de contacto por MI

Pudimos observar que las localizaciones más afectadas fueron cabeza (31%) y manos (29%), con una correspondencia de dichos valores con los observados en la literatura. Un estudio multicéntrico realizado en 2017 concuerda con nuestras valoraciones, donde se observa que el 72% afecta la cara o manos, y los autores concuerdan que dicho fenómeno se debe a la mayor implicancia de cosméticos, tanto lavables (rinse-off) como no lavables (leave-on).⁷⁸

En Estados Unidos se ha observado principalmente la afectación de manos relacionada a la MI, en comparación con otras causas de eczemas de manos no incluyendo a las causas irritativas.⁷⁹

Otras áreas afectadas fueron miembros superiores y tronco. La región axilar se incluye en estas áreas donde los eczemas muchas veces se extienden a zonas de pectoral y espalda, o zonas de brazos vinculadas al uso de desodorantes. Tanto las axilas como la región

anogenital suelen facilitar la penetración de estos haptenos por ser zonas de tipo oclusivas y húmedas.⁸⁰

La afectación anogenital no fue observada en nuestra casuística, probablemente por no estudiar a la población pediátrica. Por otro lado, no es costumbre utilizar toallitas húmedas de aseo ano genital en pacientes adultos de nuestra región por su alto costo. Informes sobre la dermatitis de contacto en esa área indican que la afectación ha disminuido en ciertas regiones (como en Bélgica) debido a la prohibición de este tipo de conservante en toallitas húmedas de limpieza.⁸¹

Dos de los pacientes sensibilizados a la MI en nuestro estudio tuvieron formas generalizadas vinculadas ambas al uso de champús. Existe un aumento de reportes de casos con más de un área involucrada e incluso formas generalizadas y severas, ambas vinculadas a la idea que los índices de exposición a la MI y las reacciones alérgicas a esta están incrementándose; además, se plantea un efecto acumulativo atribuible al uso de múltiples productos que contienen MI.⁸²

5.8 Manifestaciones clínicas de la dermatitis alérgica de contacto con la MI

La principal forma clínica es el eczema en zonas faciales, manos, tronco, cuello, y miembros superiores e inferiores.⁴⁴ A pesar de que las manos o la cara suelen ser las zonas más afectadas, existen formas generalizadas severas e incluso aerotransportadas por la volatilización de esta sustancia en medio ambiente, tanto laboral como no laboral (productos industriales, por ejemplo, pinturas).^{82,83}

Otra forma que puede presentarse es la dermatitis de contacto connubial u ocasionada por el contacto de cosméticos de la pareja del paciente. Se publica un caso de un paciente que presentó dicha manifestación en la parte izquierda de su espalda, pecho y antebrazo

izquierdo, zonas con las que tiene contacto frecuente cuando sostiene a su pareja.⁸⁴ La MI y aminas oxidativas fueron la causa por la tintura utilizada por su esposa.

La forma aerotransportada fue reportada en un comienzo por la volatilidad de la MCI/MI o la MI en pinturas, sobre todo en ambientes luego de hacer refacciones de paredes con estos productos.⁸⁵

Se han publicado numerosos casos sobre pacientes con dermatitis alérgicas de contacto aerotransportadas, con la descripción topográfica habitual: cara, párpados, cuello, y antebrazos, particularmente causadas por pinturas, detergentes y productos industriales, la mayoría de ellos ocupacionales.⁸⁶ Sin embargo, también ciertas formas aerotransportadas se describen como no ocupacionales, en pacientes que pintaron su casa o incluso casos de niños que terminaron hospitalizados por la severidad del cuadro, muchas veces con complicaciones como impétigo o eritrodermia. Este tipo de eczema generalizado puede simular una dermatitis atópica moderada a severa, incluso en aquellos pacientes sin antecedentes.^{71,77,87}

En referencia a las manifestaciones clínicas, éstas pueden variar, aún en un mismo sujeto a lo largo de su vida. Recientemente se publicaron tres formas de presentación de eczema de contacto por MI en un solo paciente a lo largo de un período de 10 años: primero símil dermatitis atópica con afectación de pliegues, luego connubial en cara por la tintura de su pareja y por último presentó brote aerotransportado por pintar su casa.⁸⁸

Por otro lado, hay autores que describen dermatitis alérgica de contacto sistémica por isotiazolinonas, es decir, que el factor disparador se produce por inhalación, y se manifiesta como eczemas a distancia, tanto en pliegues simulando dermatitis atópica, como en manos y pies, simulando dishidrosis o incluso formas generalizadas.⁸⁹

Existen formas de dermatitis de contacto no eczematosas reportadas, entre ellas formas de urticaria o eczema-urticaria en el

contexto de una reacción de hipersensibilidad tardía que simula un angioedema, como ocurre con la parafenilendiamina de las tinturas.⁹⁰

Aunque hay pocos casos donde se describen reacciones anafilácticas o de tipo I, se los vincula a productos de aseo personal como desmaquillantes, toallitas húmedas, limpiadores de lentes de contacto e incluso antisépticos para heridas.⁹¹

Otros ejemplos de formas infrecuentes no ecematosas es la reacción linfomatoide en una paciente con lesiones por urticaria en cara y cuello con muchos años de evolución, con una histopatología que simulaba un linfoma T cutáneo. Al descubrir la implicancia de la MI en un detergente de piso que utilizaba, mejora tras discontinuar su uso.⁹² También podemos mencionar otro caso de dermatitis de contacto linfomatoide que simulaba un linfoma T CD8+ descrito por toallitas de limpieza en glúteo provocado por MCI/MI.⁹³

En una publicación reciente se describe una reacción purpúrica y ampollar en manos de un operario de limpieza de tanque de agua producida por sensibilización a la MI.⁹⁴

Existen varios reportes de casos de foto agravamiento de eczemas de contacto por MI. Aerts y colaboradores observaron 10 casos de formas aerotransportadas con zonas foto expuestas afectadas, incluso zonas como párpados superiores, pliegues retroauriculares y región submentoniana indemnes por la falta de exposición a la radiación solar. Estos pacientes con reacciones a la MI en la prueba del parche además presentaron foto agravamiento en el fotoparche.

En Brasil también se detectaron ciertas dermatitis alérgicas foto agravadas. Los autores recomiendan foto testear, tanto en zona irradiada como no irradiada, con MI 100ppm en agua para no generar falsos negativos en la foto agravación de la prueba a los 7 días.⁶⁴

Solo una publicación, además de presentar 3 casos de dermatitis alérgica de contacto foto agravada, describe un posible caso de fotoalergia por MI, es decir que se obtiene una prueba del parche negativa a la MI y del fotoparche positiva a la MI.⁹⁵

Se reportó un caso de pénfigo vulgar oral donde un limpiador bucal con MI resultó ser un factor disparador. Los autores confirmaron el caso con la prueba del parche, estudios histopatológicos e inmunofluorescencia.⁹⁶

Otro caso interesante es el reportado por Aerts y colaboradores, sobre un caso de liquen plano oral en el cual debió descartarse una prótesis de metal y acrilatos. Los monómeros de metacrilatos y metales fueron negativos y resultó reactivo MCI/MI 100 ppm aq +++y MI 2000 aq ++. El agente causal era un limpiador de prótesis que resultó tener MI en la cromatografía.⁹⁷

Existen casos de intoxicación aguda donde se describe hemorragia digestiva y distrés respiratorio agudo.⁹⁸

Se han descritos casos de dificultad respiratoria acompañada de dermatitis de contacto aerotransportada con afectación facial y disnea, sin antecedentes relevantes, luego de pintar una pared.⁹⁹ Se publica otro caso de eczema similar descrito que simula una dermatitis atópica junto a dificultad respiratoria en un pintor que utiliza pistola de alta presión sin mascarilla, con MI y MCI/MI como causa principal.¹⁰⁰

5.9 Reacciones concomitantes y la MI

Las reacciones concomitantes en las pruebas del parche de pacientes sensibilizados a la MI son frecuentes. En nuestro estudio, observamos que solo 6 pacientes presentaron reacción a la MI en forma aislada, de los 39 pacientes sensibilizados a la MI evaluados entre 2016 y 2017.

Las concomitancias más frecuentes fueron metales, fragancias y otros conservantes, entre ellos Kathon CG (MCI/MI), formaldehído y Quaternium 15. Esto concuerda con la literatura internacional, además de ser los haptenos más frecuentes en el ranking de cualquier estudio epidemiológico.

Sin embargo, debemos establecer si estas reacciones concomitantes pueden deberse a la exposición conjunta de estos haptenos junto a la MI o de reacciones cruzadas entre la MI y otras sustancias que presenten una estructura química similar. Un estudio sueco observó que la concomitancia entre el formaldehído, fragancias y la metilisotiazolinona es por estadística altamente significativa ($p < 0.001$ entre los 2165 casos observados entre 2012 y 2014 en Malmo), y establece el mismo criterio, tanto para hombres como mujeres con dermatitis alérgica de contacto. Sin embargo, los autores establecen que esta concomitancia estaría vinculada a la exposición frecuente de estos ingredientes en casi todos los productos (ej. cosméticos) en un mismo sujeto.¹⁰¹

Nuestra observación de una alta concomitancia con formaldehído e incluso un liberador de formaldehído como es el Quaternium 15 coincide con numerosos trabajos estadísticos. Entre ellos, uno realizado en el Reino Unido, donde la concomitancia entre la MI y el formaldehído fue significativamente alta ($P < 0.001$), en comparación con otros conservantes presentes en nuestra batería estándar, tales como los parabenos, el Eukyl k400 o la Imidazonidyl urea. Los autores refieren que no hay ningún indicio de reacciones cruzadas debido a sus diferentes estructuras químicas, pero sí una alta exposición a estos conservantes por el uso masivo de productos de limpieza y cosméticos.¹⁰²

Por otro lado, la sensibilización a la MI ha sido planteada como un factor de riesgo de polisensibilización, es decir, la reacción a 3 o más alérgenos en un mismo sujeto. Esto fue estudiado por un grupo de investigadores españoles liderados por la Dra. Ana Giménez Arnaud, quienes demostraron que este fenómeno es altamente frecuente en pacientes con reacciones intensas a la MI, aunque se desconoce si existen factores genéticos relacionados a cada sujeto o intrínsecos de los productos implicados.¹⁰³

Con respecto a la concomitancia con MCI/MI, la observamos en 17 de los 39 pacientes sensibilizados a la MI. Algunos autores, sobre todo de países escandinavos, sospechan una posible reacción cruzada entre la MCI y la MI. Esto en un comienzo se establece, por un lado, por la creencia de que la reacción con MCI/MI es más potente que a la MI aislada; y por otro lado, al aumento notorio que hubo en alérgicos a Kathon CG (MCI/MI) en los años donde se incrementa notablemente la sensibilización a la MI (2009-2011).^{12,104}

El grupo de investigación de Malmö, Suecia, liderado por el Dr. Magnus Bruze observó, en pacientes sensibilizados al Kathon CG, distintos patrones de sensibilización entre la MCI/MI, la MI aislada, la MCI aislada, la OIT y la DOIT a distintas concentraciones. Se vieron tres grupos diferentes de reactivos. Un grupo no reaccionó a la MI; otro grupo reaccionó a la MCI y a la MI, pero tuvo una reactividad a la prueba de parche más alta a la MCI aislada; y un tercer grupo reaccionó a la MCI y a la MI con una reactividad de prueba de parche muy similar, pero con una mayor reacción a la OIT y a la dicloro-OIT. Este estudio concluye que podría haber pacientes sensibilizados a la MCI y que pueden desarrollar una posible reacción cruzada a la MI. Por otro lado, también plantean la posibilidad de reacción cruzada entre la MI, la OIT y la DOIT.¹⁰⁵

Sin embargo, en un estudio realizado con extractos de piel in situ y técnicas de inmunohistoquímica en Estrasburgo, Francia, se observó que las uniones de las células presentadoras de antígenos a la MCI y a la MI son distintas en cuanto a su unión con los aminoácidos. Es decir que ambas aducciones son diferentes al ver que la unión de MI es vía cistina y la de MCI vía lisina/histidina, y por tanto descartan la posibilidad de una reacción cruzada entre ambos derivados de las isotiazolinonas.¹⁰⁶

A pesar de ello, en Italia se realizó un interesante estudio con 141 pacientes sensibilizados al Kathon CG (MCI/MI) por cosméticos, entre

enero y diciembre de 2016. En este se sometieron nuevamente al parcheo con MCI 0,015 aq y por otro lado MI 0,005 aq., ambas concentraciones utilizadas en la mezcla de testeo de la batería estándar. Además, compararon con MI 2000 aq. Observaron que 110 (78%) reaccionaron a la MCI (50 solo a la MCI (35,5%)), mientras que solo 16 (11,3%) a la MI. Hubo 15 (10,6%) sujetos que no presentaron reacción alguna. En conclusión, queda claro que la MCI es potencialmente más sensibilizante que la MI e incluso hubo pocos pacientes que respondieron a la MI 2000ppm aq, pero está claro que la presencia en el medio ambiente de la MI es mayor que la de la MCI. Esto se debe a que las cargas positivas de MCI en sus compuestos de hidrógeno alrededor de su anillo isotiazolinona están opuestos, a diferencia de la MI que están pegados y hace menos fuerte la unión con proteínas de unión. Los autores concluyen que los 50 pacientes que resultaron positivos a la MCI y MI (35,5%) podría ser debido a una reacción cruzada hasta ahora no bien explicada. Probablemente esto se deba a que la estructura química de la MCI cambie en su forma, tamaño, disposición e incluso polarización de sus cargas, lo cual puede generar una posible reacción cruzada que debe ser estudiada.¹⁰⁷

Otro tipo de reacciones concomitantes frecuentes con la MI son debido a otras isotiazolinonas, tales como la BIT o la OIT, e incluso medicamentos antifúngicos como Miconazol. Dichos haptenos no fueron estudiados en la batería estándar utilizada en nuestro estudio (2016-2017) pero sí fueron añadidos en un nuevo estudio realizado durante el año 2019 (ver Anexo 5).^{108,109}

5.10 Productos implicados en la dermatitis alérgica por contacto a MI

5.10.1 Cosméticos

Las causas de la relevancia actual se pudieron aislar en 32 de los 39 pacientes sensibilizados a la MI en nuestro estudio. Los productos

mayormente implicados fueron los cosméticos lavables o rinse-off, detectados en 22 (56,4%) pacientes, de los cuales 19 eran productos de cosmética capilar (champú o acondicionador de pelo).

La razón de utilizar este tipo de conservante en productos de base acuosa de uso masivo y que deban abrirse y cerrarse en forma constante hace que los cosméticos sean muy vulnerables a la contaminación con microbios. La MCI/MI es un conservante muy efectivo a baja concentración, eficaz contra hongos, levaduras y bacterias tanto Gram positivas como negativas.¹¹⁰

De acuerdo con el Reglamento Europeo de Cosméticos, todos los ingredientes deben estar claramente etiquetados en el envase, y para algunos de ellos, existen límites de concentración específicos vigentes (directiva de la UE 1223/2009). En la mayoría de los estudios multicéntricos se enumera a los cosméticos como principal causa, dentro de ellos los lavables (rinse-off) como champús, acondicionadores, jabones líquidos, limpiadores corporales, faciales o bucales son los principales. En 11 centros de testeo europeos, entre 2015 y 2016 se observa que estos fueron responsables del 38,9%, siendo los primeros en su ranking.⁶⁶

Lo mismo ocurre en Australia, donde la Dra. R. Nixon observa que los lavables capilares (champús y acondicionadores) se ubican en la primera posición con el 32,2% y los jabones de manos y corporales aparecen cuartos en la lista, representando el 23,8%. La suma de estos hace un porcentaje similar al nuestro.⁴⁶

Muchos de estos productos lavables pueden tener una alta concentración de MCI o MI y generar incluso formas severas o aerotransportadas tanto ocupacionales como no ocupacionales.¹¹¹

En nuestra investigación observamos sensibilización a la MI relacionada con cosméticos no lavables o leave-on en 14 pacientes (35,9%): 2 de ellos por tinturas capilares, 1 por toallitas húmedas y 11 por

humectantes (cremas, lociones y emulsiones faciales o corporales), protectores solares y maquillajes. A pesar de que en Europa el uso de la MI en cosméticos no lavables está prohibido actualmente, en nuestra región su utilización no está restringida.¹¹²

Investigadores ingleses notaron un aumento notorio de cinco veces en pacientes sensibilizados a la MCI/MI y a la MI por el uso de cosméticos no lavables como lociones y cremas del 6,6% (2011) a 33,3% (2013). Los autores plantean limitar su concentración en lavables y prohibirla en los no lavables.¹¹³

La primera publicación sobre MI y cosméticos se produjo en el año 2009, y fue realizada por el grupo liderado por la Dra. An Goossens, quienes reportan sus primeros casos en zona perianal por toallitas de aseo íntimo, haciendo hincapié en la aprobación de la MI en cosméticos con concentraciones que superen los 100 ppm.¹⁷

En nuestra casuística tuvimos un solo caso de sensibilización causada por toallitas húmedas y fue el de una paciente que las utilizaba para limpiarse las manos. No se observaron numerosos casos debido a que no incluimos pacientes pediátricos y probablemente a que es una costumbre de aseo íntimo en zona perianal distinto a otras regiones donde este tipo de higiene íntima se realiza mayormente en adultos con toallitas húmedas.⁸¹ También se han descritos casos de eczemas causados por MI en manos o pulpitis por el uso de toallitas de limpieza de bebé en familiares o asistentes adultos. Uno de los grandes problemas que se han presentado con este tipo de producto es que la presencia de la MI no está indicada en las etiquetas, con la posterior detección de esta tras el análisis con técnicas de espectrometría de masas y cromatografía de gases.¹¹⁴

Las toallitas desmaquillantes suelen tener alta concentración de MI, lo cual puede ser una causa de eczema de contacto facial y en párpados por acumulación, que puede producir casos severos e incluso angioedema palpebral. Una de las teorías es que las usuarias de estas

toallitas húmedas no retiran la totalidad del producto aplicado con agua luego del uso, tal vez por la sensación humectante que dejan en la cara. Se han analizado con cromatografía distintas toallitas desmaquillantes con altas concentraciones de MCI/MI.²⁴

Al igual que las toallitas húmedas para aseo en zona anogenital, en el caso del desodorante para axilas, la penetración tanto de la MI como de fragancias suele estar favorecida dado que la zona de aplicación es oclusiva y húmeda, por lo que pueden generar eczemas de contacto.⁸⁰

Un grupo de dermatólogos franceses publica 4 casos de eczema de contacto por gel fijador de pelo. Las topografías afectadas comprometían cara, cuero cabelludo y pabellones auriculares.¹¹⁵

Además de los filtros solares que contienen MI, se han descritos casos severos e incluso con angioedema facial y rash generalizado por autobronceador con dihidroxi acetona. Sumado a la falta de control, cabe aclarar que este producto se aplica en todo el cuerpo por un período de tiempo considerable y en grandes cantidades, lo cual puede producir formas generalizadas causadas por el depósito de grandes cantidades de MI.¹¹⁶

Existen publicaciones sobre eczema de contacto facial alrededor de los párpados luego de un procedimiento de colocación de pestañas postizas. En un comienzo sospecharon de ciano acrilatos, que son utilizados como pegamento de este tipo de prótesis, pero luego esto se descartó en la prueba del parche y se vinculó a la MI por el uso de gel de descanso facial.¹¹⁷

Es importante tener en cuenta que en regiones comprendidas dentro de la Unión Europea, la legislación de prohibición de la MI en cosméticos no lavables (leave-on) y la limitación de la concentración de 15ppm en los lavables (rinse-off) ha generado una disminución notable en la sensibilización por este biocida. A su vez, la prohibición de su uso

en toallitas húmedas ha disminuido notablemente dicha sensibilización.⁴²

5.10.2 Productos de limpieza hogareña

En este rubro se destacan: detergentes (productos de limpieza domésticos e industriales, incluidas las toallitas húmedas, lavavajillas y líquidos de lavado a máquina, y suavizantes de telas); productos de mantenimiento para la ropa (por ejemplo, aerosoles textiles para enmascarar olores, o para quitar las arrugas de las prendas).

En nuestro estudio observamos en 4 sujetos (10,25%) la implicancia de productos de limpieza, entre ellos dos detergentes, 1 lustramuebles y un limpiador de vidrios. Según las referencias, los productos de limpieza son una causa habitual, y muchas veces no pueden ser detectados debido a la falta de información en las etiquetas. En un estudio multicéntrico realizado en 11 centros de testeo en Europa, se observó que los productos domésticos de limpieza estaban involucrados en el 12,48% de los pacientes que no estaban ligados a la exposición de cosméticos.⁶⁶

Mediante una encuesta de mercado, la aparición de isotiazolinonas se remonta al año 1948 para productos de consumo masivo. De todos estos productos, 88 se seleccionaron para ser analizados por cromatografía líquida/ espectrometría de masas de alta resolución después de una extracción ultrasónica. La prevalencia en los detergentes fue la más alta (42,9%) en comparación, por ejemplo, con los cosméticos (7,6%). Los rangos de concentración medidos en detergentes fueron: MI: 4,3 a 10, MCI: 3,5 a 279, BIT: 3.8-186 y OIT: 7.9 ppm (solo un producto).¹¹⁸

Algunos trabajos refieren que los productos de limpieza serían la segunda causa (16,7% vs 73,1% cosméticos), siendo los detergentes de vajilla los principales responsables.¹¹⁹

Se ha sugerido que la exposición repetida a las isotiazolinonas puede inducir o agravar la dermatitis ocupacional de la mano en pacientes con contacto frecuente, e incluso causar lesiones en otras partes del cuerpo cuando el producto se aplica en forma de aerosol, pero no existe legislación limitando su uso. También se sospecha que los detergentes para lavadora pueden causar síntomas cutáneos en pacientes altamente sensibilizados.²²

Existen varios reportes de casos producidos por líquido apresto para planchar^{119,120} y de aerosoles de limpieza. Este tipo de productos suelen generar intensos eczemas faciales aerotransportados por su forma aerolizada.¹²² Además de generar dermatitis de contacto ocupacional en el personal de limpieza y hotelería, es frecuente la afectación de manos en ama/os de casa.¹²³

En los últimos años, al regularse la exposición de los cosméticos lavables y prohibirse en los no lavables, la causa de la alergia a la MI se ha vinculado mayormente al uso de productos de limpieza hogareña, en los cuales muchas veces resulta difícil reconocer la presencia de este biocida en la información de seguridad o etiquetas. La tendencia a este aumento fue significativa en un estudio en Génova (Italia), donde el porcentaje sube de 9% (2012) a 26% (2014) en dos años ($p < 0.022$, por tendencia χ^2).¹²⁴

Se han reportado casos de eczema en la parte posterior de piernas por el uso de productos de limpieza de tapizados que contienen MI a 40 ppm e incluso BIT a 140 ppm.¹²⁵ También se ha reportado dermatitis por uso de jabón líquido de ropa en paciente pediátrico.¹²⁶

Recientemente se ha publicado un trabajo donde se evalúa el contenido de derivados de las isotiazolinonas, entre ellos la MI, en productos de limpieza hogareña, con cromatografía de gases y espectrometría de masas. Los autores observaron la presencia de isotiazolinonas en 26 de los 34 productos estudiados (detergentes, multiuso, lavavajilla, limpiavidrios, limpia pisos, limpia baños,

desengrasantes, removedor de grasa y de manchas). 24 tenían MI, en ninguno de ellos más de 100ppm, pero sí en 12 casos (35,3%) más de 15ppm que es el límite de uso en cosméticos lavables en Europa. Las isotiazolinonas mayormente detectadas fueron la MI y BIT, luego MCI/MI en tercer lugar, y OIT en un solo producto. Seis productos que presentaron isotiazolinonas no los incluían en sus etiquetas de composición.¹²⁷

Es imperativo que las autoridades regulen el uso y la concentración de las isotiazolinonas, entre ellas la MI, de modo que las etiquetas indiquen la composición y la concentración de las mismas. Se reportó un caso de un eczema provocado por una "esponja natural" que no declaraba en su composición la presencia de MI pero que sí fue determinada por cromatografía/ espectrometría a una concentración de 400ppm.¹²⁸

5.10.3 Pinturas y barnices a base al agua

En nuestra casuística se observaron dos casos por pintura. Uno de estos fue por látex en una paciente arquitecta de 57 años con eczema en cara, párpados y miembros superiores de varias semanas de evolución. Tenía antecedentes de eczema alérgico de contacto en manos por MCI/MI en jabón líquido. La paciente refería haber pintado su habitación dos días previos a la primera consulta. Presentó reacción tanto a la MI como a Kathon CG y Bálsamo del Perú.

El segundo paciente fue un carpintero de 30 años, sin antecedentes de atopía, con eczemas faciales, en párpados y cuello, que resultó sensible a sales de níquel y a la MI. Se atribuye la relevancia de la MI a un pegamento y barnices que contienen MI en la información de seguridad traídas por el paciente, lo cual confirma la causa de origen laboral. La forma clínica habitual es la aerotransportada; por tal motivo, la afectación facial por MI en pinturas es muy frecuente.¹²⁹

Hay reportes de casos donde se describen, además de dermatitis aerotransportada por pinturas, otras manifestaciones como malestar general, cefalea e incluso cuadro asmático severo y rinitis.⁸⁶

En un comienzo, las pinturas y barnices contenían MCI/MI, pero al considerar la MCI mayor sensibilizador, las industrias lo han reemplazado por el uso de MI aislada.¹³⁰

Las pinturas suelen tener entre 10 a 300 ppm de MI, y eso, sumado a la cantidad de litros de pintura que se usan en un ambiente, puede producir formas severas e incluso reacciones graves que obligan muchas veces a los pacientes a dejar su hogar por un largo tiempo.¹³⁰ Asimismo, son muy frecuentes las recaídas al volver al hogar dentro de un lapso de 30 días después de haber pintado.¹³²

Un estudio donde se analizaron de forma retrospectiva 44 casos de dermatitis por contacto aerotransportada por isotiazolinonas en pinturas describe que los síntomas aparecen más comúnmente dentro del tercer día de exposición, y que la duración media necesaria para permitir el reingreso a una habitación recién pintada sin recurrencia de dermatitis fue de 5,5 semanas.¹³³

Se ha reportado un caso de una paciente que tuvo un rebrote de dermatitis aerotransportada 8 meses luego de haber pintado su departamento. Está claro que muchas veces depende tanto de la concentración de MI que contenga la pintura como del grado de sensibilización de los sujetos.¹³⁴

Se evaluaron las 71 pinturas más usadas en cinco países de Europa con cromatografía/espectrometría y se encontró la presencia de MI en 66 (93,3%) con un rango de concentración de 0,7 a 180 ppm. Valores similares se observaron en relación con la OIT.¹³⁵

Además, hay que tener en cuenta que muchas veces, si bien las pinturas presentan una escasa concentración de MI, los pacientes pueden haber sido sensibilizados previamente por cosméticos, por

ejemplo, y luego, al estar en contacto con un ambiente volatilizado de partículas de pintura, los cuadros podrían desencadenarse como disparadores y no como agentes sensibilizantes primarios.⁶⁷

5.10.4 Pegamentos, colas, adhesivos y emplastos

Observamos en nuestro trabajo que un paciente dedicado a la carpintería presentaba dermatitis ocupacional y dentro de los agentes implicados se observó un adhesivo que contenía MI en la información de seguridad.

Los reportes de dichos casos son escasos en la literatura. Por ejemplo, se ha reportado el caso de un carpintero con eczema facial y de manos y que además desarrolla lesiones símil urticaria en miembros superiores por el contacto de pegamento con MCI/MI y liberadores de formaldehído, los cuales son positivos a la prueba del parche.¹³⁶

Otro reporte de caso interesante es el de una paciente con antecedentes de dermatitis de cuero cabelludo a causa de un champú y al dejarlo mejora, pero sin ser estudiada. Al cabo de un tiempo desarrolla un eczema de contacto ocupacional por uso de calzado de seguridad que contenía pegamento con MI a una concentración de 15ppm y en la prueba del parche resulta sensibilizada a MI y a sales de cromo.¹³⁷

Cabe destacar un caso recientemente publicado sobre una paciente con eczema facial luego de participar de carnaval de Venecia con maquillaje artístico que incluía fragmentos de plástico pegados en ambas mejillas. La paciente presentaba lesiones eczematosas puntiformes al haber utilizado adhesivo que contenía MI para pegar ciertas lentejuelas plásticas sobre la cara pintada con maquillaje y brillantina artística.¹³⁸

Al igual que nuestro caso de alergia por adhesivos con MI, el cual fue un hallazgo, es posible que los reportes por este tipo de fuente no sean numerosos, tal vez por no ser tan sensibilizantes como ocurre con

los cosméticos. A pesar de ello, muchas veces, no se sospecha o incluso no figura la presencia de isotiazolinonas en la información de seguridad de los pegamentos, con lo cual no se logra observar la relevancia entre el cuadro clínico y el uso del adhesivo.

Esto plantean justamente los autores daneses de un estudio publicado sobre dermatitis de manos ocupacional en una trabajadora de laboratorio farmacéutica al pegar etiquetas en insulinas. La paciente resulta sensibilizada a la MI por el adhesivo que contiene este conservante sin ser declarado.¹³⁹

Por último, existe una nueva modalidad en niños y jóvenes adolescentes que es furor llamada *slime*. Este producto de venta masiva, que se comercializa como juego infantil o de recreación, es un gel o masa pegajosa y elástica que se fabrica con una mezcla que lleva productos hogareños como ácido bórico, detergente, crema de afeitar, líquido para limpiar lentes de contacto y pegamentos de uso escolar. Los pegamentos de uso escolar o colas suelen tener MI o MCI/MI no declaradas, lo cual puede generar importantes eczemas de manos en los niños que los manipulan. En un estudio norteamericano observaron con espectrometría de masa la presencia de estas isotiazolinonas en cinco de seis pegamentos cola escolares testeados.¹⁴⁰

5.10.5 Otros productos industriales

Existen otros productos industriales, que no corresponden a pinturas ni pegamentos, que están vinculados a la dermatitis alérgica de contacto por MI. Entre ellos, se observa una gran cantidad de isotiazolinonas en líquidos refrigerantes, aceites de corte metalúrgico, aglutinantes, biocidas para torres de agua, agentes de relleno (ej. de yeso y baldosas), cerámicas, agentes de pulido y de brillo (ej. para automóviles y embarcaciones), productos de limpieza de autos, lubricantes, ceras, productos de imprenta, indicadores de craqueo,

antioxidantes, anticorrosivos, aromatizantes, suavizantes, industria textil, de cuero, pieles, solventes, colorantes, impregnaste, en la industria del papel, caucho, plástico, bioquímica, entre otras actividades. Un estudio danés encontró 884 productos con presencia de MI a concentraciones que iban desde 0,01 a 10 ppm. En el caso de Dinamarca, para los productos industriales, a diferencia de los cosméticos, no están obligados a declarar en su etiquetado la presencia de MI si esta no está por encima de las 1000ppm.¹⁴¹

Algo muy característico de muchos productos industriales es que suelen encontrarse en forma volatilizada o de polvo en el ambiente laboral, lo cual puede generar reacciones cutáneas e incluso respiratorias.¹⁴²

Muchas veces estas formas volátiles no permiten que las medidas de seguridad como guantes y protección ocular entre otras eviten una dermatitis de contacto aerotransportada de origen ocupacional.¹⁴³

5.10.6 Productos médicos

A diferencia de los cosméticos, los productos o dispositivos de uso médico no tienen reglamentado la declaración de uso de la MI. Se reporta un caso de eczema alérgico de contacto que presentaba incluso lesiones ulceradas de miembros inferiores en usuario de producto para drenaje linfático y venoso. Los autores revelaron que luego de la determinación de sensibilización a la MI a través de prueba del parche, se descubrió la presencia de este biocida en la esponja de poliuretano del dispositivo en cuestión a través de cromatografía.¹⁴⁴

Otro caso ocupacional interesante es el de una enfermera obstétrica que desarrolla dermatitis en dorso de manos por uso de gel para ecografías. Al igual que en el caso anterior, la MI no estaba indicada en su composición, pero el fabricante refiere que presenta este biocida a menos de 500ppm. La paciente mejora al reemplazarlo.¹⁴⁵

Lo mismo ocurre con productos médicos de uso personal. Se describe el caso de un paciente con eczema de contacto por gel utilizado en cinturón reductor de cintura y que no estaba regulado como cosmético sino como producto de uso médico.¹⁴⁶

Es frecuente que el personal sanitario utilice antisépticos para la limpieza de superficies, camas de enfermos, materiales e incluso instrumental. Se describe otro caso laboral de una enfermera que presentaba eczema palmar severo, sobre todo en zona de pulpejos por el uso de toallitas de limpieza donde no se declaraba la presencia de MI. Este caso termina con un juicio laboral y compensación por ser una fuente de sensibilización no declarada y la paciente no utilizaba guantes para hacer este tipo de trabajo.¹⁴⁷

Se describe en Portugal otro caso ocupacional de un empleado hospitalario que padece dermatitis de mano por uso de jabón antiséptico Active MV con MI. Los autores resaltan el problema que surge en Europa desde la implementación de concentraciones máximas para el uso de MI en cosméticos de lavado (15ppm); pero al ser en estos casos jabones antisépticos considerados dispositivos médicos, no cumpliría la misma reglamentación en el etiquetado de composición. De hecho, resaltan que muchos de estos productos utilizan el nombre de la marca comercial del conservante implementado (ej: ACTIVE MV) sin mencionar el verdadero nombre químico (MCI/MI).¹⁴⁸

5.10.7 Juegos maleables hogareños

Debemos destacar dentro de un rubro aparte los geles o masillas de recreación para niños o adolescentes llamados *slime* y *noise putty* por las intensas dermatitis severas que causan, particularmente en manos. Esta última, traducida como masilla ruidosa, es de venta masiva a nivel mundial como juego de origen chino y, a diferencia del *slime*, no necesita de la mezcla con otros productos de uso doméstico. Estas

masas tienen una gran cantidad de colorantes, fragancias y conservantes, entre ellos, MI y MCI/MI.⁷⁵

Por otro lado, ha ganado una importante notoriedad el producto de uso masivo entre la población joven llamada *slime*. Este producto de venta generalizada debe prepararse con ácido bórico y productos de uso hogareño como detergente, crema de afeitar, adhesivo escolar, limpiador de lentes de contacto, champúes, jabones líquidos, aromatizadores y a veces brillantina.¹⁴⁹ El problema reside en que todos estos productos contienen gran cantidad de sustancias con alto riesgo de sensibilización, como conservantes y fragancias, en un elemento que se manipula en forma constante. Por otro lado, todos estos cosméticos, pegamentos y productos de uso doméstico presentan gran cantidad de MI y MCI/MI entre sus preservativos.⁷⁴ Un grupo de investigadores italianos de Génova reportaron dos casos en los cuales tanto el *slime* como los pegamentos involucrados fueron testeados con pruebas epicutáneas y analizados químicamente con cromatografía líquida. Ambos presentaban MI y MCI y BIT a 50, 17 y 18 ppm respectivamente.¹⁵⁰

5.11 La dermatitis alérgica de contacto ocupacional por MI

Dentro de las enfermedades ocupacionales, las cutáneas son la tercera causa de consulta luego de las de origen músculo esqueléticas y los trastornos psicológicos. Del total de estas, el 95% corresponde a dermatitis de contacto, tanto irritativas como alérgicas.¹⁵¹

En el caso de la MCI/MI, el Dr. Luís Conde-Salazar Gómez, del Servicio de Dermatología Ocupacional de Madrid, observó que el 37,2% de los casos estudiados entre los años 2004 y 2006 eran de causa ocupacional.⁶

La primera publicación con respecto a dermatitis ocupacional por MI aislada fue realizada por el servicio de dermatología ocupacional de Malmo, Suecia, conducido por el Dr. Magnus Bruce en el año 2004.¹⁵

Las dermatitis de contacto ocupacionales por metilisotiazolinona (MI) corresponden a la tercera parte de los pacientes sensibilizados a esta.¹⁵²

En nuestro caso, observamos 14 (35,9%) casos ocupacionales de 39 sensibilizados a la MI, lo cual concuerda con los valores vistos en la literatura.

El aumento de la frecuencia a la sensibilización ocupacional a la MCI/MI y a la MI desde 1996 a 2012 es de 4,1% (95%IC: 1,6-6,9) por año según un estudio británico.¹³

Con respecto a la relación con el género, nosotros observamos que la mayoría de los casos ocupacionales correspondieron a mujeres mayores de 40, y solo hubo un hombre y tres menores de 40 años en este grupo. Un estudio danés observa que la tendencia de aumento del riesgo laboral por MI y MCI/MI comparado entre 2009 a 2012 es mayor en mujeres, mayores de 40 años, quienes presentan mayormente afectación facial y de manos, aunque concuerdan que muchos de los sujetos pueden tener, como por ejemplo las cosmetólogas, sensibilización previa no ocupacional relacionada al aumento de sensibilización global. En este estudio, los cosmetólogos correspondieron al 15% de los casos, y por el tipo de pacientes que reciben en su consulta, los principales afectados eran pintores, operarios de máquinas y colocadores de azulejos.¹⁵³

Es posible que haya sido determinante en la tendencia a una mayor afectación en el sexo femenino y de edad adulta en los casos laborales el hecho que el servicio de dermatología donde realizamos este estudio no sea exclusivamente para dermatología ocupacional, como ocurre en muchas publicaciones europeas, y por otro lado, la afluencia de las consultas diarias en nuestro servicio es mayoritariamente de mujeres. Por otro lado, es probable que los casos ocupacionales, sobre todo en hombres y aquellos ligados a la industria, sean tratados por médicos ocupacionales y no lleguen a nuestra

consulta hospitalaria. El sistema de salud laboral argentino es privado o manejado por empresas de salud laboral que raramente derivan al sistema público; incluso pocos médicos ocupacionales de nuestro país están familiarizados con las pruebas epicutáneas a diferencia de lo que sucede en otros países, sobre todo los más industrializados.

Finlandia, uno de los países donde más se registran las dermatosis ocupacionales, nos brinda información necesaria para comparar nuestra muestra. El Instituto de Salud Ocupacional Finlandés (FIOH) examinó las historias clínicas de los pacientes atendidos durante 2002 y 2013, donde se observó un aumento de 6 veces entre la primera mitad y la segunda mitad de este período (5 casos 2002-2008; 31 casos 2009-2013). Por otro lado, destaca en primer lugar a peluqueras y esteticistas, seguido de mecánicos, reparadores, personal de limpieza y pintores. Los jabones líquidos y los limpiadores industriales representaron las principales fuentes de exposición, y el 33% de los sujetos utilizaron productos que no tenían declarada la existencia de MI o MCI/MI en la información de seguridad o etiqueta, por lo tanto, se debió consultar a los fabricantes o realizar testeos del producto.¹⁵⁴

Según Aerts y colaboradores, en Bélgica, la causa más frecuente en casos ocupacionales son los productos industriales (56,4%), seguido de los cosméticos (44,4%) donde se destacan los jabones líquidos utilizados en los lugares de trabajo.⁵⁹

Debemos resaltar que muchos de estos pacientes pueden sensibilizarse en forma laboral y posteriormente tener brotes no ocupacionales. Aquí reside la importancia de las medidas de seguridad como el uso de guantes o máscaras, como así también poder conocer los ingredientes y la concentración de los productos implicados. En un reporte de caso, se observa que un paciente comienza con eczema de manos por manipular removedores con MI durante la realización de tareas de mantenimiento de tranvías en Turquía. Al año presenta eczema de contacto por champú en cara y manos, y al cabo de dos años

nuevamente presenta eczema periorbitario aerotransportado por pintura con MI.¹⁵⁵

En el caso de nuestro paciente carpintero sensibilizado por barnices, este presentó la forma aerotransportada, ya que manipulaba pegamento con MI y usaba guantes de látex que protegían sus manos.

En un estudio danés sobre eczema de mano ocupacional en pintores, la MI fue identificada como responsable en el 27% de los casos. En la publicación previa a este estudio (**Anexo 2**) podemos ver un caso de eczema de manos por pintura con MI en un trabajador de la construcción.¹⁵⁶

Este mismo servicio en Copenhague ha publicado una serie de casos de dermatitis de contacto ocupacional en una fábrica de pintura donde los operarios manipulaban aditivos que contenían una concentración de MI que iba desde 0, 2 (2000ppm) a 10 % (100000ppm).¹⁶

Cabe señalar que en nuestro estudio observamos ocho trabajadoras de estética, 5 de las cuales eran masajistas, dos peluqueras y una cosmetóloga. Todas tuvieron afectación de manos y tuvieron como principal fuente de exposición al uso de cremas y aceites para masajes, champús, jabones líquidos, entre otros cosméticos. Las pacientes tuvieron como principales reacciones concomitantes al níquel, MCI/MI, parabenos, Quaternium 15 y fragancias. Un estudio de trabajadoras de SPA o masajistas tailandesas observan estas mismas características en sus resultados.¹⁵⁷

El Dr. Luís Conde-Salazar Gómez en Madrid observó el caso laboral de una masajista por uso de una crema neutra para masajes, con MCI/MI positivo en las pruebas epicutáneas pero sin la presencia en el etiquetado del producto que de relevancia a este contactante. Al comunicarse con el fabricante de la crema notan que el sistema de limpieza de las máquinas que fabrican el producto contenía Kathon CG

y por lo tanto este se presentaba en el cosmético como un contaminante.¹⁵⁸

Por otro lado, dos pacientes de nuestro estudio dedicadas a la limpieza doméstica tuvieron eczema de contacto en manos por detergentes. Los pacientes expuestos a los detergentes suelen tener formas severas de eczemas de manos, como ocurrió en estos dos casos, debido al efecto irritativo de los detergentes y la concentración alta de MI, como así también la presencia de otros biocidas y fragancias.¹⁵⁹

En nuestro estudio, una paciente que trabaja en la industria textil desarrolla eczema de contacto por MI que no estaba identificada. Los reportes sobre biocidas en fibras textiles son numerosos, aunque muchas veces el nombre del producto conservante lleve en la información de seguridad el nombre del producto comercial y no el nombre químico de la isotiazolinona (ejemplo: Acticide®SPX).¹⁶⁰

Por último, un estudio que observa los cambios relacionados a la alta sensibilización por MI desde el comienzo de la epidemia en 2009 vinculada a cosméticos, observa cambios notables en la distribución y características de estos pacientes. En el período pre-epidémico, es decir antes del año 2009, el patrón de mayor afectación se da en hombres, de origen laboral, con afectación en manos causada por pinturas y productos industriales que contenían MI. En el período 2013/14, luego de la alta sensibilización por el alto uso indiscriminado de MI en cosméticos, se caracterizó por una menor proporción de dermatitis ocupacional y una mayor proporción de dermatitis facial. En esta etapa los casos laborales estaban más vinculados a masajistas, esteticistas y peluqueras. El período 2017/18, luego de las nuevas normas de uso de MI en cosméticos en la Unión Europea (UE), vuelve a parecerse al período pre-epidémico, el cual se caracterizó por aumentos de dermatitis ocupacional y dermatitis de manos con una disminución de la dermatitis facial. Los pintores, masajistas, cosmetólogos, y peluqueros se vieron especialmente afectados. La sensibilización en los peluqueros

y trabajadores de la belleza (en su mayoría cosmetólogos) disminuyó después del pico en 2013/14, mientras que la sensibilización a la MI en pintores continuó aumentando. Como conclusión, destacan que después de una epidemia sin precedentes de alergia a la MI, causada principalmente por su uso en cosméticos, el uso continuo de la MI en aplicaciones industriales, por ejemplo, en pinturas, y la posterior sensibilización siguen siendo motivo de preocupación, sobre todo por la falta de control en este tipo de productos.¹⁶¹

5.12 Recomendaciones de la concentración para la prueba de parche con MI

La testificación de MI en la batería de alérgenos estándar latinoamericana es a una concentración de 0,2% (2000ppm), y MCI/MI 0,01% (100ppm (MCI 75/MI25ppm)) ambos en base acuosa. En nuestros pacientes, ambos alérgenos siempre se aplican sobre papel de filtro de un diámetro de 10 mm prefabricado (IQ Ultra chambers, Chemotechnique®, Vellinge, Suecia).

Para llegar a esta preparación preestablecida, existen varios pasos que se implementaron para considerar su uso en la detección sin generar riesgos de sensibilización o de irritación en los pacientes y no dar falsos negativos al no generar la inducción adecuada.

Tomando a la cronología como base, mencionaremos el primer hapteno que se utilizó para testear la alergia a las isotiazolinonas, el Kathon CG o MCI/MI, el cual se recomienda testear en agua y no en vaselina por una mejor solubilidad en una base acuosa. Al comparar en 21 pacientes el testeo de Kathon CG en agua por un lado y vaselina por otro simultáneamente en cada paciente, se vio que 2 (10%) pacientes dieron falso negativo y 11 (50%) menor intensidad de respuesta con la preparación de vaselina.¹⁶²

Al comparar la concentración de MCI/MI entre 100 y 200 ppm de 1000 pacientes testeados en un estudio británico, se observó que con la concentración más baja (100ppm) se pierde el 46% de los pacientes sensibilizados, y que no hay reacciones irritativas con 200 ppm.¹⁶³

Lo mismo puede observarse en otro estudio tras una comparación de los resultados de 8 centros de testeo en 3.300 pacientes con MCI/MI a 100ppm y a 200ppm en forma simultánea en cada sujeto, donde se observaron distintas tasas de sensibilización: es decir, 1,2% y 2,1% respectivamente ($p < 0.001$).¹⁶⁴

En España, precisamente en Alicante, observaron que 24% de los pacientes alérgicos a Kathon CG se detectaron con la concentración a 200ppm de la batería de cosméticos, los cuales fueron negativos a 100ppm de la batería estándar.¹⁶⁵

La MCI/MI a 300 ppm en agua posee un alto riesgo de sensibilización del paciente.¹⁶⁶

Por todo esto, a pesar de que la batería de alérgenos estándar latinoamericana contempla la MCI/MI a 100ppm, los expertos consideran que debe aumentarse a 200 (150/50) ppm en una dosis que no exceda 0,006 mg/cm² la cual equivale a 15 μ L para no generar irritación.¹⁶⁷

En un estudio de 2018 donde se compara la MCI/MI entre la forma pre armada TRUE test[®] (0,004mg/cm²) y la forma tradicional de testeo con micropipeta a dosis de 0,003 mg/cm² (100ppm), se observó que la primera poseía casi el doble de eficacia mayor de testeo.¹⁶⁸

El primer informe con respecto a la sensibilización a MI por cosméticos fue un reporte de 7 casos, donde los productos cosméticos implicados traídos por los pacientes se testearon con la batería estándar europea que contenía solo MCI/MI 100ppm en agua (MCI 75ppm, MI25ppm) y la batería accesoria de cosméticos que en ese entonces contenía MI 1000ppm en agua. El resultado fue que todos tuvieron

reacciones a MI 1000ppm y también los 7 pacientes reaccionaron a cosméticos (incluidas toallitas de limpieza íntima) que contenían MI aislada. Solo cuatro de los siete pacientes sensibilizados respondieron a la MCI/MI de la batería estándar. Los autores recomendaron introducir MI 1000ppm en la batería estándar europea.¹⁷

Lo mismo ocurrió en un comienzo con la concentración de MI. En 2013, se compara en Francia a 200 ppm y 500ppm en agua simultáneamente en la batería estándar. Observaron que 10 (2%) de 500 pacientes testeados respondieron a MI 500ppm y de estos la mitad, es decir, 5 (1%) a 200ppm.¹⁶⁹

Previo a ese estudio, en Finlandia se comparó en los mismos pacientes MI a 300 ppm y a 1000ppm durante el período 2006 a 2008, en más de 10.000 sujetos, donde se evaluó además la relación con la MCI/MI. Observaron grandes diferencias, 1,4% (1000ppm) y 0,6% (300ppm) en relación con la tasa de sensibilización a la MI, y solo 66% de los sensibilizados a 1000ppm de MI tuvieron además reacción positiva a la MCI/MI.⁴⁹

En Malmo, Suecia, el grupo de investigación del Servicio de Dermatología Ocupacional y Ambiental dirigido por el Dr. Magnus Bruze, introduce en el 2003 la MI a su batería de alérgenos estándar para monitorear dicho alérgeno, al ver que al testearse solo con la fórmula MCI/MI (3:1) a 200ppm no era del todo suficiente. Por lo tanto, comenzaron testeando MI a 475ppm (2003) y fueron aumentando a 900, luego a 1000, posteriormente a 1500, para terminar con 2000ppm en agua en el año 2007. Esto generó un aumento del índice de testeo que subió de 0,5 a 6 % en Malmö, sur de Suecia. Por otro lado, al aumentar la concentración de MCI/MI de 100 a 200ppm junto con MI 2000ppm en la batería estándar, se observa un aumento del 1,9% de pacientes solo detectados con MI sin sensibilización a la MCI (corresponden al 19% de los sensibilizados a la MI). Esto significa que la fórmula MCI/MI 3:1 que contiene menos de 400 ppm de MI no detecta

cierto número de pacientes alérgicos a la MI, y de esta manera se pierden casi el 20% que darían falso negativo a la MI.¹⁷⁰

Finalmente, un estudio multicéntrico entre 8 servicios de testeo europeos y 1 norteamericano realizado durante 9 meses en 2006-2007, con más de 8000 pacientes, comparó preparados solubles en agua en 3 grupos de pacientes divididos en 1000ppm, 1500ppm y 2000ppm. Los autores observaron tasas de sensibilización distintas: 0,5% con 1000ppm, 0,7% con 1500ppm y 1,3% con 2000ppm. Además, muchas de las reacciones dudosas con 1000 y 1500 ppm resultaron positivas con 2000 ppm. Por otro lado, no observaron reacciones irritativas ni sensibilización de MI por la prueba del parche con 2000ppm. Por lo tanto, sugieren que la MI debe introducirse en la batería estándar a 2000 ppm en agua, que corresponde a 20 veces la concentración habitual en un cosmético (en esa época los cosméticos en Europa y Estados Unidos podían contener hasta 100 ppm de MI).¹⁷¹

Con respecto al vehículo, el grupo sueco liderado por el Dr. Magnus Bruze en Malmö, realizó estudios en preparados con MI a 1000, 1500 y 2000 ppm en vaselina, lo cual indicó que las moléculas no estaban distribuidas de manera uniforme en este tipo de preparación. Por lo tanto, la MI solo debe testearse en base acuosa (agua).¹⁷²

Para justificar la inclusión de una sustancia a la batería de alérgenos estándar, se debe esperar que su tasa de alergia por contacto sea al menos de 0,5 a 1% y con un alto grado de relevancia clínica.¹⁷³

Dicho esto, una vez declarada la epidemia de sensibilización a MI por cosméticos en Europa, se observa una tasa de sensibilización en Europa hasta el año 2013 que iba desde 0,6 a 6% con una relevancia alta con respecto a los cosméticos en los últimos años, y que la tasa de sensibilización a la MI aislada con MCI/MI no reactivo llegó a 1,6%. Por otro lado, se sabe que la MI a 2000ppm no irrita ni sensibiliza a los pacientes, lo cual produce una baja tasa de reacciones dudosas. Por

todo esto, los expertos recomiendan incluir en la batería de alérgenos estándar europea a la MI 2000ppm en agua desde el año 2013.¹⁹

En el año 2014, el grupo de investigación en dermatitis de contacto latinoamericano decide la inclusión de la MI 2000 ppm en agua en su batería estándar.²⁰

Recientemente se publica un nuevo marcador para detectar la sensibilización tanto a la MCI como a la MI. Se trata de la formulación MCI/MI 0,215% compuesta de MCI 150 ppm y MI 2000 ppm. Se comparó en 1.555 pacientes provenientes de 6 centros suecos, y se observó que la proporción de alergia de contacto a la MCI / MI 0,215% aq., MCI / MI 0,02% aq. y MI 0,2% ac. varió entre 7,9- 25,9%, 3,2-10,3%, y 5,8- 12,3%, respectivamente. Por lo tanto, la MCI / MI 0,215% ac. ha detectado significativamente más sensibilizaciones en la prueba de parche que MCI / MI 0,02% aq. (P <.001) y MI 0,2% aq. (P <.001). De los pacientes positivos a la MCI / MI 0,215% aq., un 57,7% tuvo relevancia significativa por exposición a la MCI o MI. Los autores recomiendan reemplazar nuestros dos marcadores por este nuevo desde el año 2020.¹⁷⁴

5.13 Concentración de MI inductora como sensibilizante cutáneo

Para demostrar la posible concentración de MI como agente inductor, algunos autores han recurrido al ROAT (Repeated Open Application Test) o Prueba Abierta de Uso. La modalidad de esta consiste en colocar un producto, como por ejemplo, una crema emoliente, en la fosa antero cubital 2 veces al día durante 2 semanas, en una superficie de 5 cm². Si esta reacciona con eczema se considera positiva.

Un grupo de investigación finlandés entre 2006 y 2008 realizó un estudio de respuesta con ROAT a pacientes MI positivos con una crema emoliente con 100 ppm, que era la dosis aceptada en cosméticos sin lavado (leave-on). Esta se colocaba 2 veces al día durante 1 semana (en

esa época duraba 7 días) en una fosa antero cubital, y otra crema control sin MI en la otra fosa antero cubital. Se observó que un tercio respondió a la dosis 100 ppm con un ROAT positivo.⁴⁹

En Dinamarca, Lundov y colaboradores investigaron sujetos alérgicos a MI con la prueba del parche con 12 dosis distintas y con la técnica ROAT, esta última para simular el uso de una crema preservada con 100, 50 y 5 ppm de MI (correspondiente a 0,21- 0,105 -0,0105 $\mu\text{gMI} / \text{cm}^2$). Se observa que la dosis de menor provocación en la prueba del parche fue 1,47 $\mu\text{gMI} / \text{cm}^2$. En el ROAT, 7 pacientes (64%) reaccionaron a 0,21 y 0,105 $\mu\text{gMI} / \text{cm}^2$ y 2 pacientes (18%) reaccionaron a 0,0105 $\mu\text{gMI} / \text{cm}^2$, correspondiente a una crema conservada con 5 ppm de MI. Teniendo en cuenta que se permite un máximo de 100 ppm de MI en productos cosméticos, 18% de pacientes alérgicos a la MI reaccionó a una concentración 20 veces menor en un ROAT. Este trabajo fue uno de los más importantes que lleva a los expertos y autoridades al planteo del control de uso de MI en cosméticos.¹⁷⁵

Por último, un estudio multicéntrico europeo evaluó a 15 pacientes sensibilizados a la MI o MCI/MI con ROAT con cremas con MI 100 ppm vs una crema de control con parabenos (se descartaban sensibilizados a parabenos). Se observó que incluso pacientes sensibilizados a la MCI/MI y no a la MI tuvieron un ROAT positivo a la crema con MI 100ppm. Por lo tanto, se sugiere que los pacientes alérgicos a Kathon CG eviten el uso de cosméticos con MI aislada, al observarse, en ese momento, una posible reacción cruzada entre la MI y la MCI.¹⁷⁶

Probablemente uno de los estudios más relevantes sobre la dosis activadora de reacciones a la MI fue la dirigida por los Dres. Aerts y Lundov, ambos doctorados en alergia a la metilisotiazolinona. Ellos compararon en alérgicos a la MI el ROAT con un jabón líquido con MI a 100 ppm, otros con 50 ppm y sin MI versus pacientes no sensibilizados a la MI. Todos los pacientes testeados durante 21 días con ROAT con jabón con MI 100 ppm y 7 de 9 con jabón MI 50 ppm reaccionaron,

mientras que ninguno de los pacientes en el grupo de control mostró reacción alguna. (Prueba exacta de Fisher, $p < 0,0001$). Se plantea, en consecuencia, que ningún cosmético de enjuague (rinse-off) deberá tener una concentración de MI superior a 50 ppm.¹⁷⁷

5.14 Concentración de MI aceptada para su uso en productos de consumo en Europa (UE), Estados Unidos, Australia, Asia y Latinoamérica

Para poder realizar un correcto enfoque de la situación actual en nuestra región, estableceremos un paralelismo histórico con las normativas europeas, pasando luego por las recomendaciones en Estados Unidos y por último, analizaremos la reglamentación de nuestra región respecto del uso de la MI.

En el año 2010, el uso de MI en cosméticos de lavado (rinse-off) y sin enjuague (leave-on) en la UE y en los EE. UU. estaba restringido a una concentración máxima de 0,01% (100 ppm).

5.14.1. Cosméticos

5.14.1.1 Unión Europea (UE): Datos históricos de la reglamentación de uso de MI aislado

Año 2003: El Comité Científico de Productos Cosméticos y Productos No Alimenticios (SCCNFP) opina que:

- El uso propuesto de MI como conservante a una concentración máxima de 0,01% (100 ppm) en los productos cosméticos **NO representa un riesgo a la salud del consumidor** (Comité Científico sobre la Calidad de Consumo (SCCS), 2003).

La primera opinión del SCCS relacionada con la MI:

- Fue adoptada por el Comité Científico de Productos Cosméticos y Productos No Alimenticios (SCCNFP) en marzo de 2003.

- Este representó el principio del uso de MI en cosméticos que causó posteriores sensibilizaciones y se traduce en una gran epidemia 10 años después.¹⁷⁸

Año 2004: Una segunda opinión del SCCS sobre la MI adoptada en abril de 2004 concluyó que:

- La MI, como conservante a una concentración máxima de 0,01% (100 ppm) en productos cosméticos, no representa un riesgo para la salud del consumidor. Sin embargo, existe un problema cada vez mayor en toda Europa de sensibilización en niños pequeños a partir del uso de pañuelos / toallitas húmedas de higiene y cosméticos.
- Debido a esto, la Comisión solicitó que el SCCS reevalúe la seguridad de la MI a concentraciones de 100 ppm.¹⁷⁹

Año 2009:

- La MI fue autorizada como conservante aislado en productos cosméticos a través del Anexo V, Entrada 57, del Reglamento (CE) No. 1223/2009 ("Reglamento de cosméticos") a una concentración máxima de 0,01% (100 ppm).
- El Reglamento de cosméticos también autorizó la mezcla de MCI/MI como conservante en productos cosméticos de enjuague en una concentración máxima de 0,0015% (15 ppm) en una proporción 3: 1 de las dos sustancias (desde el 16 de julio de 2015).¹⁸⁰
- La MCI/MI y MI aisladas no deben combinarse en el mismo producto cosmético.¹⁸¹

Año 2013:

Una tercera opinión del SCCS fue adoptada en diciembre de 2013. Las conclusiones incluyen, entre otros puntos:

- Los datos clínicos actuales indican que el uso de una concentración de 100 ppm de MI en productos cosméticos no es seguro para el consumidor.
- Para los productos cosméticos sin enjuague (incluidas las "toallitas húmedas"), no se han demostrado adecuadamente las concentraciones seguras de MI para la inducción o provocación de la alergia de contacto.
- Para los productos cosméticos de enjuague, una concentración de 15 ppm (0.0015%) de MI se considera segura para el consumidor desde el punto de vista de la inducción de la alergia de contacto.
- La información sobre la concentración real de MI presente en productos cosméticos individuales permitirá una evaluación futura de concentraciones seguras.
- La lectura de las etiquetas solo es útil para un consumidor que tiene una alergia conocida (establecida por diagnóstico mediante pruebas de parche). Se desconoce qué proporción de la población general se encuentra en este momento sensibilizada a MI y sin confirmación de estar sensibilizada.
- Los consumidores no pueden encontrar información sobre la presencia de MI en los productos, excepto en cosméticos y detergentes domésticos porque, hasta el momento, no existe una clasificación específica de MI como sensibilizador de la piel. El riesgo de sensibilización de la piel por MI es al menos equivalente al de otras sustancias que han recibido una clasificación específica de acuerdo con el Reglamento CLP.¹⁸²
- Los expertos recomiendan suspender el uso de MI en los cosméticos no lavables (leave-on). Esto llevará unos años en evaluarse y ser aprobado.

- Se prohíbe la MCI/MI en cosméticos no lavables (leave-on) y solo se permiten en enjuagables (rinse-off) a 15 ppm.¹⁸³

Año 2015:

En diciembre de 2015, el SCCS de la UE aprobó la cuarta opinión proponiendo un cambio en las restricciones. El informe declara lo siguiente:

- Se concluyó que la información proporcionada no respalda el uso seguro de la MI como conservante en productos cosméticos de enjuague hasta una concentración límite de 100 ppm (0,01%) desde el punto de vista de la inducción a la alergia de contacto.
- Para los productos **cosméticos de enjuague, una concentración de hasta 15 ppm (0.0015%) de MI se considera segura para el consumidor desde el punto de vista de la inducción a la alergia de contacto.**
- No sería seguro usar la MI como conservante en productos cosméticos capilares sin enjuague (capilares) hasta una concentración límite de 100 ppm (0.01%) desde el punto de vista de la inducción a la alergia de contacto.¹⁸⁴
- Por último, **deja claro que todo cosmético que contenga MI debe estar declarado en la etiqueta de ingredientes.**¹⁸⁵

Año 2017:

Se prohíbe el uso de MI en productos cosméticos sin enjuague (leave-on). Ejemplo: cremas, lociones, maquillajes, protectores solares, etc.¹⁸⁶

Año 2018:

Se admite el uso de MI solo en cosméticos enjuagables (rinse-off) a una concentración de hasta 15 ppm (0,0015%). Ejemplo: champús, acondicionadores, jabones líquidos, etc.¹⁸⁷

5.14.1.2 Reglamentación de Uso de MI en Estados Unidos

En un comienzo, el uso de MCI/MI estuvo permitido luego de la primera epidemia por Kathon CG en los años 1980 a una concentración de 7,5ppm en cosméticos no lavables (leave-on) y 15 ppm en enjuagables (rinse-off).¹⁸⁸

En 2010, el panel de expertos que compone el Cosmetic Ingredient Review (CIR) de Estados Unidos concluyó que “la MI es segura para usar en formulación cosmética en concentraciones de hasta 100 ppm (0,01%)”.

El CIR de octubre de 2014 realiza una revisión sobre la seguridad de la MI en el uso de cosméticos, y concluye que es un producto seguro para el consumidor. Por lo tanto, no hay leyes específicas respecto a las restricciones, pero sí existen recomendaciones de uso. Las compañías norteamericanas que vendan un producto cosmético con MI deben cumplir con estas recomendaciones y la principal es que el uso de MI es seguro hasta 100 ppm en cosméticos enjuagables (rinse-off) como champús, pero no brindan mayores especificaciones para los cosméticos no removibles (leave-on) como cremas emolientes o lociones.¹⁸⁹

5.14.1.3 Reglamentación de uso de MI en Asia:

Corea, Japón y sudeste asiático:

- El Ministerio de Seguridad Alimentaria y Farmacéutica de Corea (MFDS) ha modificado el límite de uso de los compuestos de MCI y MI. Los compuestos se usan como conservantes en productos

de enjuague a un nivel máximo de 0,0015% en una proporción 3: 1 de las dos sustancias.

- En Japón, la MI está restringida a un nivel máximo de 0,01 g / 1 00 g (100 ppm [0.01%]) tanto en cosméticos de lavado como sin enjuague.
- En 2016, se revisó y aprobó el uso de MI hasta el 0,01% (100 ppm) en productos sin enjuague y con enjuague por las siguientes naciones: la Asociación de Naciones del Sudeste Asiático (ASEAN) (Brunei Darussalam, Camboya, Indonesia, Laos, Malasia, Myanmar, Filipinas, Singapur, Tailandia, Vietnam).^{190,191}

China:

- De acuerdo con el Estándar de Higiene para Cosméticos de 2007, el nivel límite y los requisitos son los mismos que la versión original de (CE) No. 1223/2009.
- A partir del 1 de diciembre de 2016, el nivel límite de MI todavía sigue siendo 0,01% en cosméticos.
- La MCI/MI solo está disponible para productos de enjuague con un nivel límite de 0,0015% en una proporción 3: 1 de las dos sustancias.
- Para los productos de enjuague, la mezcla de MCI/ MI no se permite usar con MI adicional en cosméticos.
- Los requisitos son los mismos que los revisados (CE) no 1223/2009 (REGLAMENTO (UE) No 1003/2014 de la Comisión del 18 de septiembre de 2014).¹⁹²

5.14.1.4 Reglamentación de uso de MI en Australia

- Según la reglamentación, hasta el año 2017 el uso de MI tanto en cosméticos lavables como no lavables era autorizado hasta una concentración de 100ppm.
- Desde el año 2018, se prohíbe el uso de MI es cosméticos no lavables o sin enjuague (leave-on).¹⁹³

- Desde junio de 2018, solo se permite en cosméticos lavables o con lavado (rinse-off) a 15 ppm.
- En productos médicos dermatológicos se permite hasta 100 ppm.¹⁹⁴

5.14.1.5 Reglamentación para el uso de MI en el Mercosur (Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay).

- En el Reglamento técnico del Mercosur sobre la lista de sustancias de acción conservadora permitidas para productos de higiene personal, cosméticos y perfumes, que fue elaborado y permite y controla su uso a través de los distintos organismos nacionales (Argentina: ANMAT; Brasil: ANVISA; Paraguay: MSPyBS; Uruguay: MSP).
- La concentración permitida en cualquier tipo de cosméticos es de 100 ppm, sin aclarar recomendaciones de uso ni tampoco posibles riesgos.¹¹²
- No hay restricciones de este conservante aún en productos de limpieza y pinturas, y tampoco se informa sobre la obligación de su indicación en las etiquetas.⁴³

5.14.2 Productos no cosméticos

- Otros tipos de productos están regulados por clasificación y etiquetado (CLP). En marzo de 2016, el Comité para la Evaluación de Riesgos dependiente de la Agencia Europea de Químicos (ECHA) propuso que la MI se clasifique como "sensibilizador de la piel 1A "; o sea de alto riesgo o de riesgo H317 con una concentración permitida límite $\geq 0.0015\%$ (15 ppm).
- Esto significa que la MI es considerado un potente sensibilizador (grupo 1A) y los productos que contienen 0,0015% (15 ppm) o más de MI llevará una advertencia sobre el riesgo de sensibilización en el envase o en la información de seguridad.

- Esta clasificación es relevante para **productos no cosméticos** tales como pinturas, pegamentos, aceites de corte, etc. Sin embargo, los países europeos deben adoptar formalmente la propuesta de poner dicha reglamentación en vigor, a partir de marzo de 2018.¹⁹⁵

5.14.2.1 Detergentes

- Los proveedores deben proporcionar información de seguridad de un producto cuando la sustancia o mezcla se clasifica como peligrosa según la Clasificación para el Etiquetado y el Reglamento del Envasado, y esto se aplica a la MCI/MI a una concentración límite de 0,015%.¹³
- Los detergentes (más del 90% de los evaluados) tienen en su mayoría isotiazolinonas en su composición.¹¹⁸
- En detergentes se suele declarar el uso de MI, MCI/MI o BIT a cualquier concentración, aunque en un estudio realizado en Bélgica el 25% de ellos no lo aclaraba.¹⁹⁶

5.14.2.2 Productos industriales y pinturas

- La reglamentación para la MI en productos industriales difiere de la de los cosméticos. Es necesario recalcar que no solo no hay límite en el uso, sino que también existe una falta de información en la planilla de seguridad o etiquetas de composición.⁷⁷
- Aunque el uso de la MI en Europa actualmente está prohibido en cosméticos sin enjuague, se utiliza para cosméticos de enjuague y productos industriales.
- La "advertencia" general de límite obligatoria sobre el riesgo de sensibilización a los alérgenos de contacto es de 10.000 ppm.
- En productos químicos como las pinturas, los ingredientes se indican cuando son concentraciones superiores a 1.000 ppm.¹⁹⁷

- Los niveles inferiores individuales se pueden indicar solo si está justificado. Un estudio danés del año 2014 observó que concentraciones de MI utilizadas en 19 pinturas examinadas variaron de 10 a 300 ppm, lo que significa que ninguno de estos fabricantes estaba obligado a declarar la presencia de MI de acuerdo con la reglamentación.⁵
- La mezcla de MCI/MI ha tenido durante años un límite inferior de 15 ppm (0.0015%) para su clasificación.
- Con respecto al riesgo de sensibilización a la BIT, este también tiene un límite inferior de uso de 360 ppm y de etiquetado de 50 ppm.¹⁹⁸
- En la primavera de 2017, una propuesta de los europeos generada por la Agencia de Productos Químicos con respecto a la clasificación de la MI como conservante independiente propone una nueva revisión para la UE.
- Si se adopta la propuesta, MI logrará clasificarse como un "sensibilizador de la piel" y todos los productos, incluidos los productos industriales, que contengan MI en un nivel > 15 ppm (0,0015%) deberá contener una advertencia y la indicación correspondiente a partir de una concentración de 1,5 ppm (0,00015%).¹⁹⁹

5.14.3 Regulación del uso de derivados de isotiazolinonas para cosméticos y otros productos en Europa (UE)

- La siguiente tabla fue tomada del libro "Contact Allergy Caused by Methylisothiazolinone and Related Isothiazolinones" del Dr. Olivier Aerts, en el capítulo 1: Derivados de isotiazolinonas: Aspectos Generales, Sección 3: Concentraciones de derivados de la isotiazolinona en productos utilizados en la UE, página 19.

- Esta tabla ofrece una visión general de las concentraciones de uso común en Europa de todos los derivados de la isotiazolinona, tanto en productos cosméticos como no cosméticos.

Tabla 14. Concentraciones de derivados de la isotiazolinona en productos utilizados en la UE^{200, 201}

Cosméticos [°]	MCI/MI < 15 ppm* MI < 15 ppm** BIT: prohibido*** OIT: prohibido****
Pinturas [∞] ¥, adhesivos [∞] ¥, detergentes [°]	MCI/MI < 15 ppm MI < 300 ppm BIT < 360 ppm OIT: datos insuficientes
Biocidas utilizados industrialmente	MCI/MI, MI, BIT: concentraciones usadas lo más alto posible: >5000 ppm OIT: datos insuficientes

[°] La indicación en la etiqueta es requisito legal.

[∞] La indicación en la etiqueta no es requisito legal

* Prohibido desde abril de 2016 para cosméticos no lavables; solo permitido en cosméticos lavables hasta 15 ppm.

** Prohibido desde febrero 2017 para cosméticos no lavables; solo permitido en cosméticos lavables hasta una concentración de 15 ppm desde abril de 2018.

*** Presencia excepcional en cosméticos en Europa (en forma ilegal), permitido en cosméticos en Estados Unidos y Canadá.

**** Presencia excepcional en cosméticos en Europa (en forma ilegal).

¥ La Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA): desde el 11/03/2016, la MI es reconocida como sensibilizador de la piel 1A; H317 en productos químicos, lo que significa que los productos que contienen ≥ 15 ppm deberán llevar una advertencia sobre el riesgo de sensibilización, ya sea en el producto o en la hoja de seguridad; además, la MI debe mencionarse como un ingrediente si está presente a partir de 1,5 ppm. Lo mismo rige para el uso de MCI / MI.

5.15 Evolución y pronóstico de la dermatitis de contacto a la MI

Está demostrado que los pacientes sensibilizados a metilisotiazolinona presentaron una mejoría significativa en su calidad de vida tras conocer su diagnóstico a través de la prueba del parche. Un estudio realizado en Croacia evaluó este efecto positivo una vez confirmada la sensibilización a este biocida, donde 75 pacientes fueron incluidos y mejoraron tanto sus síntomas como la calidad de vida tres meses posteriores a la primera consulta.⁶¹

Habitualmente los pacientes que presentan una peor respuesta luego del diagnóstico de DAC por MI son aquellos que desarrollan varias sensibilizaciones concomitantes sobre todo a fragancias u otros biocidas, entre estos últimos el formaldehído. Estas reacciones concomitantes suelen estar relacionadas con la alta exposición de todas estas sustancias en productos de uso masivo como cosméticos o productos de limpieza para el hogar.¹⁰¹ (Ver Anexo 4)

Con respecto al grado de entendimiento por parte del paciente, sabemos que el pronóstico está ligado al seguimiento por parte del médico en el primer año del diagnóstico, así como también al nivel intelectual del paciente. La educación es clave en el tratamiento de esta enfermedad.²⁰²

Bouschon y colaboradores observaron recaídas en el 64% de los 139 pacientes sensibilizados a la MI estudiados en un seguimiento, y de todos estos el 18% fueron graves. Este mismo estudio determinó que el 27% de las recaídas fueron causadas por los cosméticos de enjuague o

rinse-off. Otros factores de riesgo relacionados con las recaídas fueron la afectación de manos, los antecedentes de atopía, las fuentes ocultas de MI, la falta de aviso en el etiquetado de productos industriales, la complejidad en el rotulado en cosméticos y el olvido del nombre de la MI por parte del paciente.²⁰³

Por último, las buenas medidas implementadas en Europa, que prohíben la utilización de MI en cosméticos no lavables (leave-on) y que solo admiten su uso en lavables (rinse-off) hasta una concentración de 15 ppm, generaron una disminución en la prevalencia de la sensibilización, siendo 9,1%, a comienzos de 2014 y bajando a 4,8% a finales de 2015.⁵¹

5.16 Prevención y tratamiento de la dermatitis de contacto a la MI

La base fundamental del tratamiento de todas las dermatitis de contacto se basa en las 4 R:

1. Reconocer la causa
2. Remover la causa
3. Reducir la inflamación
4. Restaurar la barrera cutánea ²⁰⁴

Veamos un ejemplo: A un paciente con eczema de manos de 3 meses de evolución, se le indica para **reducir la inflamación** de la piel corticoides tópicos y se le propone **reconocer la causa**: irritante o alérgeno. Supongamos que se le realiza una prueba epicutánea que da positivo para MI++, la relevancia se confirma con un jabón de limpieza que tiene para asearse en su trabajo. Se procede a **remover la causa** evitando que use ese jabón, reemplazándolo y se le da un emoliente en crema con grasas esenciales y pH ácido para **restaurar la barrera cutánea**.

Existen diversos estudios que explican cómo remover la causa, dado que la MI es un hapteno muy frecuente en nuestro entorno. Uno de los mayores retos terapéuticos es el de las dermatitis de contacto ocupacionales aerotransportadas por pintura. Una vez reconocida la causa de este fenómeno debemos removerla para evitar los brotes sucesivos. Una opción podría ser la de ventilar las habitaciones recién pintadas y evitar entrar, pero esto no siempre es posible. Existen pinturas libres de conservantes, las cuales se basan en un pH alcalino 10 a 11 que evita su degradación durante 2 años en lata cerrada.¹³⁰

Existen diversas publicaciones con respecto a la inactivación de las isotiazolinonas para situaciones especiales, en especial para las formas laborales. Una de ellas habla de la posibilidad de inactivar a través de sales sulfúricas, en especial del uso del bisulfito de sodio al 10% en las formas aerotransportadas por MI. Este se une a la MI y a la MCI inactivándolas cuando se lo aplica a las paredes pintadas y suelen generar síntomas cutáneos y respiratorios por las isotiazolinonas. El único inconveniente sería que el bisulfito de sodio puede sensibilizar dando dermatitis de contacto o crisis asmáticas.²⁰⁵

Otra forma de inactivación descrita es el uso de glutatión, que a una concentración de 2% en cremas emolientes tiene la capacidad de inactivar hasta 2400ppm de MCI/MI. De todos modos, esto puede variar dependiendo del tiempo y forma de guardado de la crema emoliente. Un uso ideal es para los eczemas de manos crónicos por MCI/MI.²⁰⁶

Se ha comunicado el uso de cremas emolientes con glutatión para el eczema alérgico de contacto ocupacional en formas aerotransportadas en operarios de una fábrica de papel y pegamentos, que mostraron síntomas en cara, cuello y manos por la volatilización de MI en el medio ambiente laboral. Estos trabajadores al reconocer el inicio de los síntomas comenzaban a utilizar cremas con glutatión al 2%, lo cual sirvió para reducir notablemente los síntomas.²⁰⁷

Con respecto a la protección con guantes, se ha llevado a cabo un estudio de permeabilidad de la MI tanto en guantes de goma como de nitrilo. Los autores concluyen que los de goma podría dejar pasar partículas de MI, por lo tanto, se aconseja el uso de guantes de nitrilo para trabajar, por ejemplo, con productos de limpieza, pinturas, etc.²⁰⁸

El tercer punto del tratamiento es el de reducción de la inflamación del eczema, lo cual se logra con corticoides tópicos y orales, inhibidores de la calcineurina como tacrolimus tópico, u otro inmunomodulador como la ciclosporina oral. Además, se han investigado ciertos agentes biológicos para el tratamiento de dermatitis alérgicas de contacto vinculadas a la MI. A pesar de haberse determinado la participación de células Th17 y un aumento de IL17A DAC por alergia al níquel e incluso otros alérgenos, se reportó un caso donde un paciente psoriásico tratado con ixekisumab (anti-IL 17A) de forma favorable para sus placas de psoriasis, al mismo tiempo presentó un brote de eczema aerotransportado por pintura con MI sin mejorar su alergia con dicho tratamiento. Otros estudios con otros antil IL 17A como el secukinumab tampoco demostraron una buena respuesta terapéutica a DAC por MI.²⁰⁹

6. CONCLUSIÓN

Los hallazgos observados en el estudio realizado en un centro de testeo de dermatitis de contacto de un hospital público de la ciudad de La Plata, Argentina, durante los años 2016 y 2017 dieron como resultado un porcentaje de sensibilización a la MI de 12,91% en los pacientes testeados con prueba del parche. Este es un valor alto en comparación con otras regiones, donde el control de su uso es más estricto, tal es el caso de los países de Europa. Además, coincide con publicaciones locales previas que alertaron sobre el aumento de la sensibilización a dicho conservante en años previos: de 7,02% (2011-2013) a 15,5% (2014-2015). (Ver Anexos 1 y 2)

En base a los resultados obtenidos pudimos advertir que la alta sensibilización a la MI en Argentina se debe en gran medida a la laxa normativa que legisla su uso, dictada por las autoridades regulatorias del Mercosur, y por la ANMAT en nuestra región. Observamos diferencias significativas en la sensibilización a la MI en nuestra región en comparación con otras regiones donde las normas de uso son más estrictas o duras, como ocurre en Europa.

Los países con legislación más restrictiva, como por ejemplo Bélgica, presentan un número significativamente menor de casos de positividad de reacción a la MI (Media: 3,0; SE: 0,25) en comparación con aquellos con legislación laxa, como es el caso de Argentina, en nuestro estudio, en el Hospital San Martín de La Plata (Media: 14,3; SE: 0,75; $t(18\text{ gl}) = 14,2$; $p < 0,05$). Por otro lado, tal como se describe en la literatura, la principal causa fue el contacto con cosméticos, entre los cuales se destacaron los productos de enjuague (rinse-off), como champús. Cabe mencionar que este tipo de cosméticos lavables, los cuales incluyen champús, jabones o acondicionadores de pelo, son los únicos en los que el uso de MI está permitido en Europa desde 2018 a una concentración

máxima de 15 ppm; en nuestra región Mercosur se limita a 100 ppm. Por otro lado los cosméticos que no requieren lavado o enjuague (leave-on) como las cremas o emulsiones emolientes, filtros solares, maquillajes o tinturas deberían no contener este conservante en su composición.

A pesar de esto, en Argentina, a diferencia de los países de Europa, está permitido el uso de MI en cualquier tipo de cosmético con una concentración límite de 100 ppm. Además, tal como ocurre a nivel mundial, el uso de la MI en pinturas y en productos domésticos e industriales de limpieza no suele estar declarado en la etiqueta ni en la información de seguridad. Con respecto a la concentración de MI permitida para este tipo de productos en nuestra región, no pudimos hallar información en la bibliografía ni en la base de datos o reglamentaciones de biocidas para uso industrial. Esto puede tener como consecuencia que la MI sea utilizada en altas concentraciones en productos industriales, incluso mayores a 300 ppm, sobre todo en pinturas que suelen ser una de las fuentes de sensibilización mayormente involucradas.

La MI desde los últimos 7 años (2013) ha sido el alérgeno de mayor crecimiento con respecto al porcentaje de sensibilización, llegando a la cima del ranking global, donde siempre encabezan los metales como níquel y cobalto, seguido de las fragancias.

Observamos que la MI se vincula clínicamente con eczemas de contacto en cara y manos, sobre todo en pacientes de sexo femenino y con un promedio de edad de 50 años. Además, este tipo de alergia no se vincula significativamente con los antecedentes personales y/o familiares de atopía, pero sí con la exposición ocupacional. Los trabajos mayormente implicados fueron aquellos en los que se manipulan cosméticos como masajistas, peluqueros, cosmetólogos, y en menor medida quienes tienen contacto con productos de limpieza y/o de uso industrial. La localización más afectada fueron las manos en los casos laborales.

Por otro lado, se analizaron las reacciones concomitantes de otros haptenos que aparecen en pacientes sensibilizados a la MI, donde se destacan dos tipos de metales como el níquel y el cobalto, ambos muy sensibilizantes en la población femenina sobre todo por el uso de bisutería. Además, se observó concomitancia con otros conservantes y también fragancias por el contacto frecuente que representa a la población el uso masivo de cosméticos al igual que productos de higiene domésticos e industriales. Dentro de los conservantes, se destacan la MCI/MI, el formaldehído y los liberadores de formaldehído como el Quaternium 15.

La **relevancia actual**, o vinculación entre las reacciones a la MI en la prueba del parche y el cuadro clínico fue alta, más del 82% de los sujetos sensibilizados, donde los cosméticos lavables (champú, acondicionador, jabones) representaron el 55% de los casos conocidos. A pesar de ello, no podemos aseverar que la fuente de sensibilización sea esta en cada caso en particular, sobre todo por el uso ubicuo de este conservante. Pero teniendo en cuenta la frecuente presencia de la MI en cosméticos de lavado capilar, al menos debemos considerarlos como agentes disparadores de brotes de eczema en sujetos previamente sensibilizados.

Por último, debemos destacar la necesidad de un control más estricto por parte de las autoridades que regulan el uso de este preservativo tan peligroso a nivel cosmético e industrial.

7. REFERENCIAS

1. Russo JP. Eccema y Atopía. En: Dermatología: pautas básicas para su aprendizaje. Ingratta SMA, Manzo LB, Caserio GM. Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (2016), 1era. Edición. 11: 143-153. <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/60987>
2. Russo JP, La Forgia MP, Cannavó AB, Infante ML, et al. La batería estándar: herramienta clave del diagnóstico dermatológico. *Educándonos* 2019; 8: 46-57.
3. Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Uter W. Contact allergy to preservatives. Analysis of IVDK data 1996-2009. *Br J Dermatol*. 2011; 164: 1316--25.
4. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. 2015. *Contact Dermatitis*; 73: 195–221.
5. Lundov MD, Kolarik B, Bossi R et al. Emission of isothiazolinones from water-based paints. *Environ Sci Technol* 2014; 48: 6989-94. doi: 10.1021/es500236m.
6. Cabrera Fernández E, Moreno Manzano G, Barchino Ortiz L, Pérez García V, Heras Mendaza F, Cónde-Salazar L. Isotiazolinonas: Importancia en el desarrollo de dermatitis de contacto profesional. *Med Segur Trab* 2007; 53(208): 1-6.
7. Leiva-Salinas M, Francés L, Silvestre JF. Update on allergic contact dermatitis due to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and methylisothiazolinone. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105(9): 840-846.
8. Bruze M, Fregert S, Gruvberger B, Persson K. Contact allergy to the active ingredients of Kathon CG in the guinea pig. *Acta Derm Venereol* 1987; 67 (4):315-20.
9. Burnett CL, Bergfeld WF, Belsito DV et al. Final report of the safety assessment of methylisothiazolinone. *Int J Toxicol* 2010; 29:187-213.
10. Lundov MD, Krongaard T, Menné TL et al. Methylisothiazolinone contact allergy: a review. *Br J Dermatol* 2011; 165:1178-1182.

11. Lundov MD, Thyssen JP, Zachariae C, et al. Prevalence and cause of methylisothiazolinone contact allergy. *Contact Dermatitis* 2010; 63:164-167.
12. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Recent increase in allergic reactions to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: Is methylisothiazolinone the culprit? *Contact Dermatitis* 2012; 67:334-341.
13. Urwin R, Warburton K, Carder M, Turner S. Methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: an occupational perspective. *Contact Dermatitis*. 2015; 72(6):381-386.
14. Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers (SCCNFP), Opinion on Methylisothiazolinone (P94) - Submission, 23 April 2004, SCCNFP/0805/04, 2004. Available at:
http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out_270_en.pdf (last accessed 05 December 2016).
15. Isaksson M, Gruvberger B, Bruze M. Occupational contact allergy and dermatitis from methylisothiazolinone after contact with wallcovering glue and after a chemical burn from a biocide. *Dermatitis*. 2004; 15:201-205.
16. Thyssen JP, Sederberg-Olsen N, Thomsen JF, Menné T. Contact dermatitis from methylisothiazolinone in a paint factory. *Contact Dermatitis*. 2006; 54:322-324.
17. Garcia-Gavin J, Vansina S, Kerre S et al. Methylisothiazolinone, an emerging allergen in cosmetics? *Contact Dermatitis*. 2010; 63:96-101.
18. Castanedo-Tardana MP, Zug KA. Methylisothiazolinone: Contact Allergen of the year. 2013. *Dermatitis*; 24 (1): 1-6.
19. Bruze M, Engfeldt M, Gonc,alo M, Goossens A. 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 Dermatitis*. 2013; 69: 263-270.
20. Russo JP, Cannavó AB, La Forgia MP, Kvitko E, et al. Dermatitis de contacto por metilisotiazolinona: prevalencia en seis centros de atención especializada durante los años 2014 y 2015. *Dermatología Argentina*. 2017. 23 (3) 117-122. ISSN 1515-8411.

21. Roberts DW. Methylisothiazolinone is categorised as a strong sensitiser in the Murine Local Lymph Node Assay. *Contact Dermatitis*. 2013; 69:261-262.
22. Aerts O, Goossens A, Lambert J, Lepoittevin JP. Contact allergy caused by isothiazolinone derivatives: an overview of non-cosmetic and unusual cosmetic sources. *Eur J Dermatol*. 2017; 27(2):115-122. doi: 10.1684/ejd.2016.2951.
23. Gameiro A, Coutinho I, Ramos L, Gonçalo M. Methylisothiazolinone: second 'epidemic' of isothiazolinone sensitization. *Contact Dermatitis* 2014; 70:242-243.
24. Isaksson M, Persson L. 'Mislabelled' make-up remover wet wipes as a cause of severe, recalcitrant facial eczema. *Contact Dermatitis*. 2015; 73: 56-59.
25. Magdaleno-Tapiál J, Valenzuela-Oñate C, Ortiz-Salvador JM, et al. Contact allergy to isothiazolinones epidemic: current situation. *Contact Dermatitis*. 2020;82(2):83-86.
26. Paulus W. Heterocyclic NS Compounds. En: *Microbiocides for the protection of materials*. Paulus W. Ed. London: Chapman & Hall, 1993; 13:321.340.
27. Crow W D, Cosney I. Isothiazole chemistry. VI. Reactions of carbanions with N-ethyl-3-isothiazolones. *Aust J Chem*. 1969; 22: 763.
28. Alexander BR. An assessment of the comparative sensitization potential of some common isothiazolinones. *Contact dermatitis*. 2002; 46: 191-196.
29. Mutschler J, Gimenez-Arnau E, Foertsch L, Gerberick GF, Lepoittevin JP. Mechanistic assessment of peptide reactivity assay to predict skin allergens with Kathon CG isothiazolinones. *Toxicol In Vitro*, 2009; 23:439---46.
30. Neza E, Centini M. Microbiologically contaminated and over-preserved cosmetic products according rapex 2008-2014. *Cosmetics*, 2016; 3: 1-11.
31. Lundov MD, Johansen JD, Zachariae C, Moesby L. Low-level efficacy of cosmetic preservatives. *International Journal of Cosmetic Science*. 2011; 33(2):190-196.
32. Williams T. The mechanism of action of isothiazolinone biocides. *Powerplant chemistry* 2007; 9: 14-22.

33. Warbrick EV, Dearman RJ, Basketter DA, Kimber I. Influence of application vehicle on skin sensitization to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: an analysis using the local lymph node assay. *Contact Dermatitis*, 1999; 41, 325–329.
34. Basketter D A, Gilmour N J, Wright Z et al. Biocides: characterization of the allergic hazard of methylisothiazolinone. *Cutan Ocul Toxicol*, 2003; 22: 187–199.
35. Gerberick GF, Ryan CA, Kern PS, et al. Compilation of historical local lymph node data for evaluation of skin sensitization alternative methods. *Dermatitis*, 2005; 16:157–202.
36. Popple A, Williams J, Maxwell G, Gellatly N, Dearman RJ. T lymphocyte dynamics in methylisothiazolinone-allergic patients. *Contact Dermatitis*, 2016; 75: 1–13.
37. Mose AP, Frost S, Öhlund U et al. Allergic contact dermatitis from octylisothiazolinone. *Contact Dermatitis* 2013; 69: 49-52.
38. Schwensen JF, Menné Bonefeld C, Zachariae C et al. Cross-reactivity between methylisothiazolinone, octylisothiazolinone and benzisothiazolinone using a modified local lymph node assay. *Br J Dermatol*, 2017;176 (1):176-183.
39. Basketter DA, Gilmour NJ, Wright Z et al. Biocides: characterization of the allergenic hazard of methylisothiazolinone. *Cutan Ocul Toxicol*, 2003; 22:187-199.
40. Schwensen JF, White IR, Thyssen JP et al. Failures in risk assessment and risk management for cosmetic preservatives in Europe and the impact on public health. *Contact Dermatitis*, 2015; 73:133-141.
41. Dahlin J, Isaksson M. Occupational contact dermatitis caused by N-butyl-1,2-benzisothiazolin-3-one in a cutting fluid. *Contact Dermatitis* 2015; 73: 60-2.
42. Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):267-276.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada- RDC No 29. June 1, 2012. www.vigilanciasanitaria.sc.gov.br/index.php/download/category/126-

- cosmeticos?download=996: resolucao-rdc-n-29-2012-lista-deconservantes-permitidas-em-cosmeticos. Accessed May 15, 2019.
- 44.Uter W, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, et al. The epidemic of methylisothiazolinone contact allergy in Europe: follow-up on changing exposures. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34:333-339.
- 45.De Koven JG, Warshaw EM, Zug KA, et al. North American Contact Dermatitis Group patch test results: 2015-2016. *Dermatitis*. 2018; 29:297-309.
- 46.Flury U, Palmer A, Nixon R. The methylisothiazolinone contact allergy epidemic in Australia. *Contact Dermatitis*. 2018; 79:189-191.
- 47.Sukakul T, Chaweekulrat P, Limphoka P, Boonchai W. Changing trends of contact allergens in Thailand: A 12-year retrospective study. *Contact Dermatitis*. 2019;1-6.
48. Farzad Alinaghi | Niels H. Bennike | Alexander Egeberg | Jacob P. Thyssen. Jeanne D. Johansen. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2019; 80:77-85.
- 49.Ackermann L, Aalto-Korte K, Alanko K, Hasan T. Contact sensitization to methylisothiazolinone in Finland - a multicentre study. *Contact Dermatitis*, 2010; 64: 49-53.
- 50.Lammintausta K, Aalto-Korte K, Ackerman L, Alanko K. An epidemic of contact allergy to methylisothiazolinone in Finland. *Contact Dermatitis*; 70, 183-192.
51. Urwin R, Wilkinson M. Methylchlorisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: a new 'epidemic'. *Contact Dermatitis*; 68, 250-256.
- 52.Lundov MD, Opstrup MS, Johansen JD. Methylisothiazolinone contact allergy - a growing epidemic. *Contact Dermatitis*; 69, 271-275 271.
- 53.Madsen JT, Andersen KE. Further evidence of the methylisothiazolinone epidemic. *Contact Dermatitis*; 70, 238-260 247.
- 54.Hosteing S, Meyer N, Waton J, Barbaud A. Outbreak of contact sensitization to methylisothiazolinone: an analysis of French data from the REVIDAL-GERDA network. *Contact Dermatitis*; 70, 262-269.

55. Johnston GA. The rise in prevalence of contact allergy to methylisothiazolinone in the British Isles. *Contact Dermatitis*; 70, 238–260.
56. Gameiro A, Coutinho I, Ramos L, Goncalo M. Methylisothiazolinone: second ‘epidemic’ of isothiazolinone sensitization. *Contact Dermatitis*; 70, 238–260.
57. 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 (3): 130-134.
58. de Unamuno B, Zaragoza Ninet V, Sierra C, J. de la Cuadra. Estudio descriptivo de la sensibilización a metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona en una unidad de alergia cutánea. *Act Derm Sif*, 2014;105. (9): 854-859.
59. Aerts O, Baeck M, Constandt L, Dezfoulian B. The dramatic increase in the rate of methylisothiazolinone contact allergy in Belgium: a multicentre study. *Contact Dermatitis*; 71: 41-48.
60. Cannavó AB, Russo JP, Kvitko EB, La Forgia P, Infante L, Alfonso JH. Occupational relevance for contact dermatitis diagnosed in Buenos Aires and La Plata, Argentina: retrospective clinical data from 2011 to 2014. *Contact Dermatitis*, 2016. 75 (1), 60-106.
61. Ljubojević Hadžavdić S, Uter W, Ilijanić Samoščanec M, Johansen JD. Methylisothiazolinone contact allergy in Croatia: Epidemiology and course of disease following patch testing. *Contact Dermatitis*. 2018; 79:162–167.
62. Wilford JE, de Gannes GC. Methylisothiazolinone contact allergy prevalence in western Canada: increased detection with 2000 ppm patch test allergen. *J Cutan Med Surg*, 2017; 21 (3), 207-210.
63. Salman A. Methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: A retrospective cohort study from a tertiary dermatology clinic in Turkey. *Contact Dermatitis*, 2019; 80:193–194.
64. Villarinho ALCF, Melo Maria das Graças M., Teixeira LR. Allergic contact dermatitis and photosensitivity to methylisothiazolinone and

- methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone: Portrait of an epidemic in Brazil. *Contact Dermatitis*. 2020; 82:258-259.
65. Chessé CD, Abaca MC, Senarega A, Innocenti C, Bassotti A, Parra V. Epidemiología de la dermatitis alérgica de contacto en Mendoza: prevalencia de sensibilización a diferentes alérgenos y factores asociados. *Dermatología Argentina*, 2019;25 (2): 58-63 ISSN 1515-8411
66. Schwensen J, Uter W, Bruze M, Svedman C, et al. The epidemic of methylisothiazolinone: a European prospective study. *Contact Dermatitis* 2017; 76: 272-279.
67. Guimaraens Juajena D, Conde-Salazar Gómez L. Dermatitis por cosméticos y perfumes. En: *Dermatitis de contacto*. Dr José María Camarasa. Ed. Aula Médica. 1era. Edición. España 1999; 15: 183-197.
68. Uter W, Geier J, Bauer A, Schnuch A. Risk factors associated with methylisothiazolinone contact sensitization. *Contact Dermatitis*; 69: 231-238.
69. McFadden JP, Mann J, White JML, Banerjee P, et al. Outbreak of methylisothiazolinone allergy targeting those aged ≥ 40 years. *Contact Dermatitis*, 2013; 69: 53-63.
70. Rios Scherrer MA, Barreto Rocha V, Coelho Andrade AR. Contact dermatitis to methylisothiazolinone. *An Bras Dermatol*, 2015; 90(6):912-914.
71. Aerts O, Cattaert N, Lambert J, Goossens A. Airborne and systemic contact dermatitis, mimicking atopic dermatitis, caused by methylisothiazolinone in a young child. *Contact Dermatitis*, 2013; 68 (4): 250-251.
72. Goldenberg A, Lipp M, Jacob SE. Appropriate Testing of Isothiazolinones in Children. *Pediatr Dermatol*, 2017; 34:138-43.
73. Chang MW, Nakrani R. Six children with allergic contact dermatitis to methylisothiazolinone in wet wipes (baby wipes). *Pediatrics*, 2014; 133:434-438.
74. Salman A, Demir G, Apti O. "Slime": A trending cause of isothiazolinone contact allergy in children. *Contact Dermatitis*, 2019; 80:391-393.
75. Ducharme O, Labadie M, Briand SM, Milpied B. Allergic contact dermatitis in a child caused by isothiazolinones in a "noise putty". *Contact Dermatitis*, 2018; 79:393-394.

76. Bregnbak D, Johansen JD. Airborne sensitization to isothiazolinones observed in a 3-month-old boy. *Contact Dermatitis*, 2013; 69 (1): 55-56.
77. Filippi F, Vincenzi C, Bruni F, Piraccini BM, La Placa M. Methylisothiazolinone is still used and undeclared: A pediatric case of airborne contact dermatitis caused by water-based poster paints for children. *Contact Dermatitis*, 2020; 82:260-261.
78. Isaksson M, Ale I, Andersen KE, et al. Multicenter patch testing with methylisothiazolinone and methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone within the International Contact Dermatitis Research Group. *Dermatitis*, 2017; 28:210-214.
79. Zirwas MJ, Hamann D, Warshaw EM, et al. Epidemic of isothiazolinone allergy in North America. *Dermatitis*, 2017; 28:204-209.
80. Amaro C, Santos R, Cardoso J. Contact allergy to methylisothiazolinone in a deodorant. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 289-302.
81. Timmermans A, De Hertog S, Gladys K et al. 'Dermatologically tested' baby toilet tissues: a cause of allergic Contact Dermatitis in adults. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 97-99.
82. Bregnbak D, Lundov MD, Zachariae C et al. Five cases of severe chronic dermatitis caused by isothiazolinones. *Contact Dermatitis* 2013; 69: 57-59.
83. Lundov MD, Zachariae C, Menné TL et al. Airborne exposure to preservative methylisothiazolinone causes severe allergic reactions. *British Med Jour*, 2012; 345:8221.
84. Ferreira C, Rezende I, Guilherme A, Rosmaninho I, Lopes I. Allergic contact conjugal dermatitis caused by hair products. *Contact Dermatitis*, 2019;80: 186-187.
85. Schubert H. Airborne contact dermatitis due to methylchloro- and methylisothiazolinone (MCI/MI). *Contact Dermatitis*, 1997; 36: 274.
86. Lundov MD, Mosbech H, Thyssen J P, Menné T, Zachariae C. Two cases of airborne contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in wall paint. *Contact Dermatitis*, 2011; 65: 176-179.
87. Madsen JT, Andersen KE. Airborne allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in a child sensitized from wet wipes. *Contact Dermatitis*, 70, 183-192.

88. Gorris A, Valencak J, Schremser V, Bangert C, Kinaciyan T. Contact allergy to methylisothiazolinone with three clinical presentations in one patient. *Contact Dermatitis*, 2020; 82:162-164.
89. Kaur-Knudsen D, Menné T, Carlsen BC. Systemic allergic dermatitis following airborne exposure to 1,2-benzisothiazolin-3-one. *Contact Dermatitis*, 2012; 67:306-320.
90. Gebhardt M, Looks A, Hipler UC. Urticaria caused by type IV sensitization to isothiazolinones. *Contact Dermatitis*, 1997; 36: 314.
91. Creytens K, Goossens A, Faber M, et al. Severe contact urticaria syndrome from wipes for intimate hygiene. *Contact Dermatitis*, 2014; 71: 307-309.
92. Van Steenkiste E, Goossens A, Meert H, Apers S, Aerts O. Airborne-induced lymphomatoid contact dermatitis caused by methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*; 72: 237-255.
93. Knackstedt TJ, Zug KA. T cell lymphomatoid contact dermatitis: a challenging case and review of the literature. *Contact Dermatitis*, 2014; 72:65-74.
94. Marcant P, Sobaszek A, Nisse C, Staumont-Salle D. Occupational purpuric contact dermatitis to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone. First published: 27 March 2020 <https://doi.org/10.1111/cod.13537>
95. Trokoudes D, Banerjee P, Fityan A, Sarkany R, White IR, White JR, McFadden JP. Photoaggravated contact dermatitis caused by methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*, 2017; 76: 296-321.
96. Gallo R, Gariazzo L, Gasparini G, et al. Contact allergy caused by methylisothiazolinone in a mouthwash as the likely trigger of oral pemphigus vulgaris. *Contact Dermatitis*. 2018;79 (2): 104-105.
97. Aerts O, Meert H, Janssens S, Sprengers M. A sudden flare-up of a quiescent oral lichen planus: methylisothiazolinone as the prime suspect? *Contact Dermatitis*; 72:184-189.
98. Guoliang L, Hanhan L, Dan H, Yan Z. First case of acute respiratory distress syndrome and alimentary tract haemorrhage following mass ingestion of methylisothiazolinone. *Respirology*, 2018; 23 (2):90-91.

99. Alwan W, White IR, Banerjee P. Presumed airborne contact allergy to methylisothiazolinone causing acute severe facial dermatitis and respiratory difficulty. *Contact Dermatitis*; 70:316–328.
100. Herry J, Esquirol Y, Giordano-Labadie F. An intriguing occupational atypical dermatitis with respiratory symptoms. *Contact Dermatitis*, 2016; 75: 308–332.
101. Pontén A, Bruze M, Engfeldt M, Hauksson I, Isaksson M. Concomitant contact allergies to formaldehyde, methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone, methylisothiazolinone, and fragrance mixes I and II. *Contact Dermatitis*, 2016; 75:285–289.
102. Statham BN, Smith EV, Bodger OG, et al. Concomitant contact allergy to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and formaldehyde releasing preservatives. *Contact Dermatitis*, 2010; 62: 56–57.
103. Martin-Gorgojo A, Curto-Barredo L, Rovira-López R, Pujol RM, Gimenez-Arnau A. Is methylisothiazolinone contact allergy a risk factor for polysensitization? *Contact Dermatitis*, 2015; 72: 398–421.
104. Isaksson M, Bruze M, Gruvberge B. Cross-reactivity between methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone, methylisothiazolinone, and other isothiazolinones in workers at a plant producing binders for paints and glues. *Contact Dermatitis*, 2008; 58: 60–62.
105. Isaksson M, Gruvberger B, Bruze M. Patch testing with serial dilutions of various isothiazolinones in patients hypersensitive to methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*, 2014; 70:270–275.
106. Debeuckelaere C, Moussallieh FM, Elbayed K, 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 Dermatitis*, 2016; 74: 159–167.
107. Stingeni L, Bianchi L, Foti C, Romita P, Rigano L, Hansel K. An Italian multicentre study on methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone contact sensitivity:

- understanding the structure–activity relationship. *Contact Dermatitis*, 2018; 78:287–306.
108. Stingeni L, Rigano L, Lionetti N, et al. Sensitivity to imidazoles/nitroimidazoles in subjects sensitized to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: A simple coincidence? *Contact Dermatitis*, 2019; 80:181–183.
109. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Concomitant reactivity to methylisothiazolinone, benzisothiazolinone, and octylisothiazolinone. International Network of Departments of Dermatology data, 2009–2013. *Contact Dermatitis*, 2017; 76:296–321.
110. Fewingasn J, Menné DT. An update of the risk assessment for methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone (MCUMI) with focus on rinse-off products. *Contact Dermatitis*, 1999; 41:1–13.
111. Lundov MD, Menné T. Airborne exposure to methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone from a toilet cleaner. *Contact Dermatitis*, 2013; 68:250–256.
112. Reglamento técnico MERCOSUR sobre lista de sustancias de acción conservadora permitidas para productos de higiene personal, cosméticos y perfumes. (MERCOSUR/GMC/Resolución07/11), 2011. http://www.puntofocal.gov.ar/doc/r_gmc_07-11.pdf
113. Ali FR, Shepherd EL, Yell LC, Buckley DA, Williams JD. Escalating methylisothiazolinone/methylchloroisothiazolinone allergy probably attributable to methylisothiazolinone in leave-on body cosmetics. *Contact Dermatitis*, 2014; 70:316–328.
114. Vanneste L, Persson L, Zimerson E, Bruze M, Luyckx R, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone from different sources, including ‘mislabelled’ household wet wipes. *Contact Dermatitis* 2013, 69, 311–322.
115. Badaoui A, Bayrou O, Fite C, Frances C, Soria A, Pecquet C. Allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in hair gel. *Contact Dermatitis*, 2015; 73:364–380.
116. Madsen J, Andersen F, Andersen K. Generalized allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in a spray tan. *Contact Dermatitis*, 2015; 73:182–193.

117. Dahlin J, Hindsén M, Persson C, Isaksson M. What lash stylists and dermatologists should know! *Dermatitis*, 2014; 70:270-275.
118. Garcia-Hidalgo E, Sottas V, von Goetz N, Hauri U, et al. Occurrence and concentrations of isothiazolinones in detergents and cosmetics in Switzerland. *Contact Dermatitis*, 2016; 76:96-106.
119. Aerts O, Goossens A, Giordano-Labadie F. Contact allergy caused by methylisothiazolinone: the Belgian-French experience. *Eur J Dermatology*. 2015; 25:228-233.
120. Hunter KJ, Shelley JC, Haworth AE. Airborne allergic contact dermatitis to methylchloroisothiazolinone/ Methylisothiazolinone in ironing wáter. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 183-184.
121. Atkar R, Todd P. Four cases of allergic contact dermatitis caused by methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone in ironing water. *Contact Dermatitis*; 75:308-332.
122. Todberg T , Opstrup MS, Johansen JD, Hald M. Occupational facial contact dermatitis caused by methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone in a stainless-steel aerosol spray. *Contact Dermatitis*; 77:171-192.
123. Marrero-Alemán G, Saavedra Santana P, Liuti F, Hernández N, López-Jiménez E, Borrego L. The role of cleaning products in epidemic allergic contact dermatitis to Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone. *Dermatitis*. 2018; 29:77-80.
124. Gallo R, Signori A, Gervasio S, Riva S, Parodi A. Methylisothiazolinone contact allergy - are rinse-off cosmetics and household products relevant sources of exposure? *Contact Dermatitis* 2016, 75, 308-332.
125. Vandevenne A, Vanden Broecke K, Goossens A. Sofa dermatitis caused by methylisothiazolinone in a leather-care product. *Contact Dermatitis*, 2014; 71:108-128.
126. Cotton CH, Duah CG, Matiz C. Allergic contact dermatitis due to methylisothiazolinone in a young girl's laundry detergent. *Pediatr Dermatol*, 2017; 34(4):486-487.
127. Marrero-Alemán G, Borrego L, Antuña AG, Macías Montes A, Pérez Luzardo O. Isothiazolinones in cleaning products: Analysis with

- liquid chromatography tandem mass spectrometry of samples from sensitized patients and market. *Contact Dermatitis*, 2020; 82:94-100.
128. Madsen J, Andersen KE, Nielsen DT, Hvid L, et al. Undisclosed presence of methylisothiazolinone in '100% natural' Konjac® sponge. *Contact Dermatitis*, 2016; 75:308-332.
129. Kaae J, Menné T, Thyssen JP. Presumed primary contact sensitization to methylisothiazolinone from paint: a chemical that became airborne. *Contact Dermatitis* 2012; 66:340-355.
130. Braun-Falco M, Knott E, Huss-Marp J, Ring J, Hofmann H. Alkalinization of wall paint prevents airborne contact dermatitis in patients with sensitization to isothiazolinones. *Contact Dermatitis*, 2008; 59:129-131.
131. Lundov M D, Bossi R, Kolarik B, Gunnarsen, L, Johansen J D. Methylisothiazolinone, direct and airborne exposure from paint. *Contact Dermatitis*, 2012; 66(2): 30-31.
132. Lundov MD, Friis UF, Menné T, Johansen JD. Methylisothiazolinone in paint forces a patient out of her apartment. *Contact Dermatitis*, 2013; 69:251-259.
133. Amsler E, Aerts O, Raison-Peyron N, et al. Airborne allergic contact dermatitis caused by isothiazolinones in water-based paints: a retrospective study of 44 cases. *Contact Dermatitis*, 2017; 77:163-170.
134. Christiansen MS, Agner T, Ebbenhøj NE. Long-lasting allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in wall paint: A case report. *Contact Dermatitis*, 2018; 79:112-113.
135. Schwensen JF, Lundov MD, Bossi R, et al. Methylisothiazolinone and benzisothiazolinone are widely used in paint: a multicentre study of paints from five European countries. *Contact Dermatitis* 2015; 72: 127-138.
136. Pereira F, Rafael M, Pereira MA. Occupational allergic contact dermatitis from a glue, containing isothiazolinones and N-methylol-chloroacetamide, in a carpenter. *Contact Dermatitis*, 1999; 40:284.
137. Silva CA, El-Houri RB, Christensen LP, Andersen F. Contact allergy caused by methylisothiazolinone in shoe glue. *Contact Dermatitis*, 2017; 77:171-192.

138. Vincenzi C, Ravaioli GM, Lambertini M, et al. Allergic contact dermatitis caused by glitter glue used as make-up containing methylchloroisothiazolinone. *Contact Dermatitis*, 2019; 80:128–130.
139. Bennike NH, Johansen JD, Zachariae C. Please, label the label; a case report of occupational allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in adhesive labels. *Contact Dermatitis*, 2016; 75:308–332.
140. Zhang AJ, Boyd AH, Asch S, Warshaw EM. Allergic contact dermatitis to slime: The epidemic of isothiazolinone allergy encompasses school glue. *Pediatric Dermatology*, 2019; 36:37–38.
141. Fischer Friis U, Menné T, Flyvholm MA, Ellekilde Bonde JP, et al. Isothiazolinones in commercial products at Danish workplaces. *Contact Dermatitis*, 2014; 71:65–74.
142. Isaksson M, Persson L. Occupational contact dermatitis caused by methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone through exposure to filler dust containing this preservative and with a positive patch test reaction to the dust. *Contact Dermatitis*, 2015; 73:119–132.
143. Majamaa H, Roto P, Vaalasti A. Airborne occupational hypersensitivity to isothiazolinones in a papermaking technician. *Contact Dermatitis*, 1999; 41: 220.
144. Schliemann S, Isaksson M, Persson C, Bruze M, et al. Allergic contact dermatitis caused by methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone in a medical device. *Contact Dermatitis*, 2016; 75:308–332.
145. Madsen JT, Broesby-Olsen S, Andersen KE. Undisclosed methylisothiazolinone in an ultrasound gel causing occupational allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 2014; 71:303–317.
146. Uter W, Uter M, Steen-Schuberth B, Schnuch A. Allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone from a 'waist reduction belt'. *Contact Dermatitis*, 2012; 66, 340–355.
147. Schwensen JF, Menné T, Friis UK, Johansen JD. Undisclosed methylisothiazolinone in wet wipes for occupational use causing occupational allergic contact dermatitis in a nurse. *Contact Dermatitis*, 2015; 73:182–193.

148. Santiago L, Gonçalo M. Occupational allergic contact dermatitis caused by Acticide MV, a brand name for the mixture methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*, 2018; 79:46-47.
149. Gittler JK, Garzon MC, Lauren CT. "Slime" may not be so benign: a cause of hand dermatitis. *J Pediatr*, 2018; 200:288.
150. Alipour Tehrany Y, Quenan S, Bugey A, Piletta P. Contact dermatitis caused by homemade "slime": Report of two cases with chemical analysis. *Contact Dermatitis*. 2019; 80:391-393.
151. The Health and Safety Executive Statistics. Work-related ill health 2012, 0000. Available at: www.hse.gov.uk/
152. Schwensen J, Bregnbak D, Johansen J. Recent trends in epidemiology, sensitization, and legal requirements of selected relevant contact allergens. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2015; 12(3):289-300.
153. Schwensen JF, Menné T, Andersen KE, Sommerlund, et al. Occupations at risk of developing contact allergy to isothiazolinones in Danish contact dermatitis patients: results from a Danish multicentre study (2009-2012). *Contact Dermatitis*, 2014; 71, 295-302.
154. Vauhkala AR, Pesonen M, Suomela S, Kuuliala O, Suuronen S, Aalto-Korte C. Occupational contact allergy to methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone and methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*, 2015; 73: 150-156.
155. Kobaner G. Allergic contact dermatitis and airborne allergic contact dermatitis from methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone from occupational and nonoccupational exposure: All in one patient. *Contact Dermatitis*, 2020; 1-3. <https://doi.org/10.1111/cod.13505>.
156. Mose AP, Lundov MD, Zachariae C, Menne T, et al. Occupational contact dermatitis in painters - an analysis of patch test data from the Danish Contact Dermatitis Group. *Contact Dermatitis*, 2012; 67: 293-297.
157. Attasuriyanan M, Sajjachareonpong P, Tresukosol P, Puangpet P. Occupational allergic contact dermatitis in Thai spa therapists. *Contact Dermatitis*. 2019;1-2.

158. Cervigón-González I, Conde-Salazar L, Torres-Iglesias LM, Palomo-Arellano A. Eccema de contacto por metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona (Kathon CG®) como contaminante del proceso de fabricación de una crema. *Actas Derm Sifil*, 2013; 104 (1): 81-82.
159. Sandvik A, Holm J. Severe allergic contact dermatitis in a detergent production worker caused by exposure to methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*, 2019; 80:243-245.
160. Podmore P. An epidemic of isothiazolinone sensitization in a flax spinning mill. *Contact Dermatitis*, 1998; 38: 165-166.
161. Schnuch A, Schubert S, Lessmann H, et al. The methylisothiazolinone epidemic goes along with changing patients' characteristics - After cosmetics, industrial applications are the focus. *Contact Dermatitis*, 2020; 82:87-93.
162. De Croot AC. Water versus petrolatum as vehicle for patch testing methylisothiazolinone + methylchloroisothiazolinone (Kathon CG). *Contact Dermatitis*, 1990; 22: 301.
163. Davies E, Orton D. Identifying the optimal patch test concentration for methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone *Contact Dermatitis*, 2009; 60: 288-289.
164. Bruze M, Isaksson M, Gruvberger B, Andersen K, et al. Patch testing with methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone 200 ppm aq. detects significantly more contact allergy than 100 ppm. A multicentre study within the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group, *Contact Dermatitis*, 2014; 71:31-34.
165. Cuesta L, Silvestre JF, Toledo F, Ballester I, Betlloch I. Delayed hypersensitivity to methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone not detected by the baseline series of the Spanish group *Contact Dermatitis*, 2010; 62:250-251.
166. Bjorkner B, Bruze M, Dahlquist I, Fregert S, Gruvberger B, Persson K. Contact allergy to the preservative Kathon® CG. *Contact Dermatitis*, 1986; 14:85-90.
167. Magnus Bruze, Goossens A, Isaksson M. Recommendation to increase the test concentration of methylchloroisothiazolinone/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 Dermatitis*, 2014; 71: 35–40.
168. Dittmar D, Schuttelaar ML. Comparing patch test results of methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone tested with both TRUE Test® and 100 ppm using investigator-loaded chambers *Contact Dermatitis*, 2018; 78, 159–175.
169. Waton J, Poreaux C, Schmutz JL, Barbaud A. Is 500 ppm a better concentration than 200 ppm for diagnosing contact allergy to methylisothiazolinone? *Contact Dermatitis*, 2013; 69: 251–259.
170. Isaksson M, Hauksson I, Hindsén M, Pontén A, Svedman C, Bruze M. Methylisothiazolinone Contact Allergy is Rising to Alarming Heights Also in Southern Sweden. *Acta Derm Venereol*, 2015; 95: 31–34.
171. Isaksson M, Andersen KE, Goncalo M, Goossens A, et al. Multicentre patch testing with methylisothiazolinone by the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis*, 2014; 70: 316–328.
172. Isaksson M, Gruvberger B, Bruze B. Can methylisothiazolinone be patch tested in petrolatum? *Contact Dermatitis*, 2014; 70: 238–260.
173. Bruze M, Conde-Salazar L, Goossens A, Kanerva L, White I R. Thoughts on sensitizers in a standard patch test series. The European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis*, 1999; 41:241–250.
174. Engfeldt M, Isaksson M, Bråred-Christensson J, et al. Can patch testing with methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone be optimized using a new diagnostic mix? – A multicenter study from the Swedish Contact Dermatitis Research Group *Contact Dermatitis*, 2020: 1–7. <https://doi.org/10.1111/cod.13483>
175. Lundov MD, Zachariae C, Johansen JD. Methylisothiazolinone contact allergy and dose–response relationships. *Contact Dermatitis*, 2011; 64: 330–336.
176. Isaksson M, Gruvberger B, Goncalo M, Goossens A, et al. Repeated open application test with methylisothiazolinone in individuals sensitive to methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*, 2014; 70:238–260.

177. Aerts O, Goossens A, Lambert J, Lepoittevin, Yazar K, Lundov MD, Faurischou A, et al. Methylisothiazolinone in rinse-off products causes allergic contact dermatitis: a repeated open-application study. *Br J Dermatol*, 2015; 173:115-122.
178. SCCNFP/0625/02: Evaluation and opinion on: Methylisothiazolinone, 18 March 2003. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/sccp/out_201.pdf
179. SCCNFP/0805/04: Evaluation and opinion on Methylisothiazolinone, 23 April 2004. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out_270_en.pdf
180. SCCS/1238/09: Opinion on the mixture of 5-chloro-2-methylisothiazolin-3(2H)-one and 2-methylisothiazolin-3(2H)-one, 8 December 2009. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_009.pdf
181. Regulation (EC) No. 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products, 2009. Available at: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209>
182. SCCS. Scientific committee on consumer safety, opinion on methylisothiazolinone (p 94) - submission ii, 12 December 2013, sccs/1521/13, revision of 27 March 2014., European Commission, 2014.
183. Cosmetics Europe 2013. Cosmetics Europe issues recommendation to discontinue use of MIT in leave-on cosmetic products, 13 December 2013. Available at <https://www.cosmeticseurope.eu/news-a-events/news/647-cosmetics-europe-recommendation-on-mit.html> (last accessed 24 February 2014).
184. SCCS. Scientific committee on consumer safety, opinion on methylisothiazolinone (MI) (p 94) sensitisation only, 25 June 2015, sccs/1557/15, final opinion December 2015., European Commission, 2015.

185. ECHA. Submitted CLH proposals. 2015. Available at: <http://echa.europa.eu/registry-of-submitted-harmonisedclassification-and-labelling-intentions/-/substance-rev/4909/term>
186. Official Journal of the European Union. Commission Regulation (EU) 2016/1198 of 22 July 2016 amending Annex V to Regulation (EC) No. 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. 2016;59. <http://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2016/1198/oj>.
187. Commission Regulation (EU) 2017/1224 of 6 July 2017 amending Annex V to Regulation (EC) No. 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products (Text with EEA relevance). C/2017/4586
188. Elder R. Final report on the safety assessment of methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone. *J Am Coll Toxicol*. 1992; 11:75-128.
189. Bergfeld WF, Belsito DV, Klaassen CD, et al. Amended safety assessment of methylisothiazolinone as used in cosmetics. *Cosmetic Ingredient Review*. http://www.cir-safety.org/sites/default/files/mthiaz062014tent_0.pdf. Released June 20, 2014.
190. Sukakul T, Kanchanapenkul D, Bunyavaree M, Limphoka P, Kumpangsin T, Boonchai W. Methylchloroisothiazolinone and/or methylisothiazolinone in cosmetic products—a market survey. *Contact Dermatitis*. 2019; 80:110-113.
191. AEC and Challenges of Thai Cosmetics Industry. Bangkok, Thailand: Thailand Information Center; 2012. <http://tic.car.chula.ac.th/th/component/flexicontent/95-aec2/36628-aec-and-challenges-of-thai-cosmetics-industry>. Accessed November 6, 2018.
192. www.cirs-reach.com/news-and-articles/eu-public-consultation-on-methylisothiazolinone-mi-ban-for-leave-on-cosmetic-products-launched.html
193. Health. Poisons Standard June 2017 [Internet]. <http://www.legislation.gov.au/Details/F2017L00605/Html/Text>,

- <http://www.legislation.gov.au/Details/F2017L00605>. Accessed February 10, 2018.
194. Scheduling delegate's final decisions, October 2017. Summary of ACCS-ACMS advice to the delegate. Schedule 6. <https://www.tga.gov.au/book-page/36-methylisothiazolinone>.
195. Editorial. Methylisothiazolinone, quo vadis? Contact Dermatitis 2016, 75, 263-264
196. Aerts O, Meert H, Goossens A et al. Methylisothiazolinone in selected consumer products in Belgium: adding fuel to the fire? Contact Dermatitis 2015; 73: 142-149.
197. European Chemicals Agency (ECHA). Guidance on the application of the CLP criteria. Guidance to Regulation (EC) No. 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures. Version 4.1, 2015. Available at: https://echa.europa.eu/documents/10162/13562/clp_en.pdf (last accessed 8 November 2016).
198. SCCS/1482/12: Opinion on benzisothiazolinone, 26-27 June 2012. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_099.pdf
199. Andersson AM, Opstrup MS, Zachariae C, Friis UF, Thyssen JP, et al. The importance of a complete declaration of isothiazolinones in products beyond cosmetics. Contact Dermatitis, 2017; 77:171-192.
200. Aerts O. Use concentration of isothiazolinones in (consumer) products in the EU. En: "Contact Allergy caused by methylisothiazolinone and related isothiazolinones". Olivier Aerts. Universiteit Antwerpen Editorial. 2017. Capítulo 1: Derivados isotiazolinonas: aspectos generales, sección 3: Concentraciones de derivados de isotiazolinona en productos utilizados en la UE. Pág.19.
201. Friis UF, Menné T, Flyvholm MA et al. Isothiazolinones in commercial products at Danish workplaces. Contact Dermatitis, 2014; 71: 65-74.

202. Russo JP, Palazzolo JF, Adorni R, Consigli C. Seguimiento en pacientes sensibilizados a metilisotiazolinona. *Educándonos*. 2019; 5 (4): 46-51.
203. Bouschon P, Waton J, Pereira B, Schmutz JL, et al. Methylisothiazolinone allergic contact dermatitis: assessment of relapses in 139 patients after avoidance advice. *Contact Dermatitis*. 2019; 80 (5): 304-310.
204. Antonov D, Schliemann S, Elsner P. Therapy and Rehabilitation of allergic and irritant contact dermatitis. En: *Contact Dermatitis*. Johansen JD, Frosch P, Lepoittevin JP. 5th Edition, Springer. 2011. Berlin. Cap 49: 963-983.
205. Bohn S, Niederer M, Brehm K, Bircher A. Airborne contact dermatitis from methylchloroisothiazolinone in wall paint. Abolition of symptoms by chemical allergen inactivation. *Contact Dermatitis*, 2000; 42: 196-201.
206. Grubverger B, Bruze M. Can glutathione-containing emollients inactivate methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone? *Contact Dermatitis*, 1998; 38: 261-265.
207. Isaksson M. Successful inhibition of allergic contact dermatitis caused by methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone with topical glutathione. *Contact Dermatitis*; 73: 119-132.
208. Espasandín-Arias M, Goossens A. Natural rubber gloves might not protect against skin penetration of methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*, 2014; 70: 238-260.
209. Martínez-Mera C, González MA, Hospital M, Turrión-Merino L. Isothiazolinones in paint as a cause of airborne contact dermatitis in a patient with psoriasis receiving anti-interleukin-17 therapy. *Contact Dermatitis*. 2019; 80:328-329.

Anexo 1: Relevancia ocupacional de la dermatitis de contacto diagnosticada en Buenos Aires y La Plata, Argentina: datos clínicos retrospectivos desde 2011 a 2014

Autores: Cannavó AB, Russo JP, Kvitko EB, La Forgia MP, Infante L, Alfonso JH.

Contact Dermatitis (2016). 75 (1): 60-106.

Póster presentado por el Grupo de Investigación en dermatitis de contacto y dermatosis ocupacionales de la Sociedad Argentina de Dermatología en colaboración del Instituto Nacional de Salud Ocupacional de Oslo, Noruega, en el marco del 13er. congreso de la Sociedad Europea de Dermatitis de Contacto celebrado en Mánchester, UK, del 14 al 17 de septiembre de 2016.

Nota: Este estudio retrospectivo realizado en 5 centros de testeo de Buenos Aires y La Plata, incluyó 394 casos de dermatitis de contacto evaluados del 2011 al 2014 con prueba del parche, y tuvo el principal objetivo de observar la relación laboral y sus características.

Evaluando los resultados de las testificaciones epicutaneas pudimos observar un aumento significativo de la sensibilización a la MI (7,02%) lo cual motivó a este grupo a estudiar más detalladamente este fenómeno.

ESCD Abstracts: Posters

P106

Occupational relevance for contact dermatitis diagnosed in Buenos Aires and La Plata, Argentina: retrospective clinical data from 2011 to 2014

A.B. Cannavo,^{1,2} J.P. Russo,^{1,3} E.B. Kvitko,^{1,2} M.P. La Forgia,^{1,4} L. Infante^{1,2} and J.H. Alfonso⁵

¹Contact Dermatitis Research Group, Buenos Aires, Argentina; ²Department of Dermatology, Hospital de Clinicas, Buenos Aires, Argentina; ³Department of Dermatology, Hospital San Martin, La Plata, Argentina; ⁴Department of Dermatology, Hospital JM Penna, Buenos Aires, Argentina and ⁵Department of Occupational Medicine and Epidemiology, National Institute of Occupational Health, Oslo, Norway

Work-related skin diseases, mostly contact dermatitis, are among the most common occupational health conditions in Europe, the U.S.A. and Australia. However, studies addressing the occurrence of work-related skin diseases in other parts of the globe are scarce. For example, information about the occurrence of such skin conditions in Argentina is limited. The participation of the Contact Dermatitis Research Group of the Argentinean Society of Dermatology in COST Action StanDerm, and cooperation with the National Institute of Occupational Health of Norway allowed initiation of actions for surveillance and prevention of work-related skin diseases in Argentina. Thus, the aim of this retrospective study was to describe the frequency of contact dermatitis, its occupational relevance, and the most frequent occupations and allergens in a clinical population of Buenos Aires and La Plata, Argentina. This retrospective clinical study recorded data regarding sex, age, occupation, occupational exposure, diagnosis, allergens and occupational relevance for patients from five dermatological centres. Frequency statistics and cross-tabulations were performed with Stata, version 14.0. The total number of cases was 394. The most frequent diagnosis was allergic contact dermatitis (ACD) (60%), followed by irritant contact dermatitis (ICD) (22%), other skin diseases such as psoriasis and infections (10%), and contact urticaria (CU) (2%). The median age at diagnosis was 44 years (95% confidence interval 42.5–45.9). Occupational relevance was 53% for ACD, 32% for ICD and 13% for other skin diseases. All of these conditions were more frequently diagnosed among women (73% for ACD, 54% for ICD, 71% for CU and ~51% for other skin diseases), but both occupational exposure and relevance were more frequent among men. The most common occupations with positive occupational

relevance consisted of domestic and related helpers, other personal service workers (including hairdressers), construction workers and health personnel (including nursing). The most common allergens were nickel sulfate (29%), antimicrobials methylchloroithiazolinone/methylisothiazolinone and formaldehyde (11.6%), thiomersal (8%), potassium dichromate (7.3%), *para*-phenylenediamine (7%), Fragrance Mix I (7%), cobalt (6.7%) and carbamazepine (6.5%). The occupational relevance of contact dermatitis seems to be common. Occupational exposure and relevance were more frequent among men, which may suggest that exposure among women occurs more frequently during domestic work and free time. Although nickel seems to be the most prevalent allergen, antimicrobials are among the four most frequent allergens. Further surveillance and prevention should focus on high-risk occupational groups.

© 2016 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd
Contact Dermatitis, 75 (Suppl. 1), 60–106



OCCUPATIONAL RELEVANCE FOR CONTACT DERMATITIS DIAGNOSED IN BUENOS AIRES & LA PLATA, ARGENTINA: RETROSPECTIVE CLINICAL DATA FROM 2011 TO 2013.

STAMI
Sociedad Argentina de Toxicología y Medicina Ambiental

Cannavo AB^{1,2}, Russo JP^{1,3}, Kvitko EB^{1,2}, La Forgia P^{1,4}, Infante L¹, Alfonso JH⁵

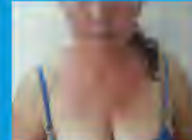
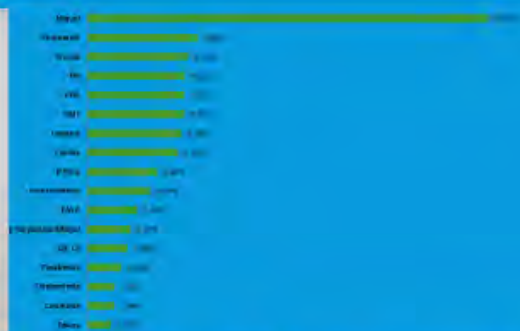
- (1) Contact Dermatitis Research Group, Buenos Aires, Argentina
- (2) Dep. of Dermatology, Hospital de Clínicas, Buenos Aires, Argentina
- (3) Dep. of Dermatology, Hospital San Martín, La Plata, Argentina
- (4) Dep. of Dermatology, Hospital JM Penna, Buenos Aires, Argentina
- (5) Dep. of Occupational Medicine and Epidemiology, National Institute of Occupational Health, Oslo, Norway

Background: Work-related skin diseases (WRSD), most of them contact dermatitis, are among the most common occupational health conditions in Europe, USA, and Australia.^{1,2}

The participation of the Contact Dermatitis Research Group of the Argentinean Society of Dermatology in the COST action StanDerm and cooperation with the National Institute of Occupational Health of Norway contributed to initiate actions for surveillance and prevention of work-related skin diseases in Argentina.³ Thus, the aim of this retrospective study was to describe the frequency of contact dermatitis, its occupational relevance, and the most frequent occupations and allergens in a clinical population of Buenos Aires and La Plata, Argentina.

Material and Methods: This retrospective clinical study recorded data regarding sex, age, occupation, occupational exposure, diagnosis, allergens, and occupational relevance for patients from five dermatologic centres. Frequency statistics and cross tabulations were performed with STATA, version 14.0.

Results: The total number of cases was 394. The most frequent diagnosis was allergic contact dermatitis (ACD) (60%), followed by irritant contact dermatitis (ICD) (22%), other skin diseases such as psoriasis and infections (10%), atopic dermatitis (AD) (6%) and contact urticaria (CU) (2%). The median age at diagnosis was 44 years (95% CI: 42.50 - 45.86). Occupational relevance was 53% for ACD, 32% for ICD, and 13% for other skin diseases. All these conditions were more frequently diagnosed among women (73% for ACD, 54% for ICD, 71% for CU, and ca. 51% for other skin diseases), but both occupational exposure and relevance were more frequent among men. The most common with positive occupational relevance consisted of domestic and related helpers, other personal service workers (including hairdressers), construction workers, and health personnel (including nursing). The most common allergens comprised nickel sulphate (29%), methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and formaldehyde (11.6%), thimerosal (8%), potassium dichromate (7.3%), p-Phenylenediamine (7%), fragrance mix I (7%), cobalt (6.7%), and carba mix (6.5%).



Occupational contact dermatitis to preservatives and fragrances in a cleaning lady.

Occupational contact dermatitis to rubber additives in a nurse.

Conclusions: Occupational relevance of contact dermatitis seems to be frequent in these centres. Occupational exposure and relevance was more frequent among men, which may suggest that exposure among women may occur more frequently during domestic work and free time. Although nickel seems to be the most prevalent allergen, contact allergy to antimicrobials is among the four more frequent allergens. Further surveillance and prevention should focus on high-risk occupational groups.

References

1. Montano D. Chemical and biological work-related risks across occupations in Europe: a review. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2014, 9:28
2. Alfonso JH, Levsath EK, Samset Y, Hjeltn J. Work-related skin diseases in Norway may be underreported: data from 2000 to 2013. *Contact Dermatitis*, 74, 398-402.
3. Alfonso JH. Forbygging av arbeidrelatert hudsykdom: En fallstudie for Argentina og Norge. *Ramazzini* (2016), 1, 23-26.

Anexo 2: Dermatitis de contacto por metilisotiazolinona:

prevalencia en seis centros de atención especializada durante los años 2014 y 2015

Autores: Russo JP, Cannavó AB, La Forgia MP, Kvitko E, Infante L, Fortunato L, Bravo G.

Dermatología Argentina Vol. 23 N° 3 septiembre de 2017: 117-122 ISSN 1515-8411 (impresa) ISSN 1669-1636 (en línea).

Nota: Este estudio fue realizado de forma retrospectiva en seis centros especializados de testeo en dermatitis de contacto, Argentina, observando un aumento significativo en la tasa de sensibilización a la MI de 7,02% (2011-2013) a 15,5% (2014-2015) y a su vez se relacionó con los cambios publicados en esa fecha por otros centros de investigación en Europa y los Estados Unidos.

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 periodo 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 Caines III al 10% en vaselina
7. Sulfato hexahidrato de níquel al 5% en vaselina
8. Cloroquinol 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 toluensulfonida 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.

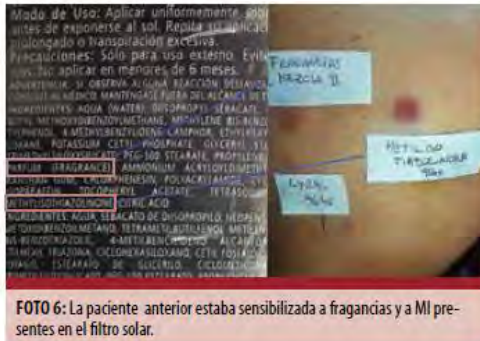


FOTO 6: La paciente anterior estaba sensibilizada a fragancias y a MI presentes en el filtro solar.



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

1. Leiva-Salinas M, Francés L, Silvestre JF. Update on allergic contact dermatitis due to methylchloroisoiazolinone/methylisothiazolinone and methylisothiazolinone. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:840-846.
2. Urwin R, Mark Wilkinson M. Methylchloroisoiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: a new epidemic. *Contact Derm* 2014;68:250-256.
3. Castanedo-Tardana MP, Zug KA. Methylisothiazolinone. *Dermatitis* 2013;24:2-6.
4. Smith HR, Wakelin SH, McFadden JP, Rycroft RJ, et al. A 15-year review of our MOAHLFA index. *Contact Derm* 1999;40:227-228.
5. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl* 1980;59:44-47.
6. Hunziker N. The "Isothiazolinone story". *Dermatology* 1992;184:85-86.
7. Debeuckelaere C, Moussallieh FM, Elbayed K, Namer IJ, et al. In situ chemical behaviour of methylisothiazolinone (MI) and methylchloroisoiazolinone (MCI) in reconstructed human epidermis: a new approach to the cross-reactivity issue. *Contact Derm* 2016;74:159-167.
8. 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.

Anexo 3: Seguimiento en pacientes sensibilizados a metilisotiazolinona

Autores: Russo JP, Palazzolo JF, Adorni R, Consigli C.

Educandonos. 2019; 5 (4): 46-51.

Nota: Trabajo realizado a través de un cuestionario en pacientes sensibilizados a la MI durante el período 2015 a 2017 en el que se estudió mejoría en calidad de vida, entendimiento, adaptación, productos implicados, evitación y recaída.



Autores

/ Russo Juan Pedro¹
/ Palazzolo Juan Francisco¹
/ Adomi Romina²
/ Consigli Carlos³

Palabras claves

dermatitis alérgica de contacto, metilisotiazolinona, encuesta.

Keywords

allergic contact dermatitis, methylisothiazolinone, survey.

Correspondencia

Russo Juan Pedro
E-mail: juanpedrorusso@gmail.com
Dirección: Calle 10 – 112,
La Plata, Buenos Aires
Teléfono: (+54 0221) 483-3665

Seguimiento en pacientes sensibilizados a metilisotiazolinona

Follow-up of patients sensitized to methylisothiazolinone

Resumen

Introducción: La sensibilización a metilisotiazolinona (MI) aumentó de forma considerable en los últimos años a nivel mundial, sobre todo en Latinoamérica. **Material y métodos:** Se realizó un cuestionario a pacientes sensibilizados a MI durante el periodo 2015 a 2017 en el que se estudió mejoría en calidad de vida, entendimiento, adaptación, productos implicados, evitación y recaída. **Resultados:** El porcentaje de sensibilización a MI sobre 302 pacientes testeados fue de 12,91%. Los productos implicados fueron cosméticos (80%), productos de limpieza hogareña (35,48%), productos industriales (22,58%) y pinturas (12,90%). **Conclusión:** El seguimiento de los pacientes sensibilizados a MI demostró alto índice de mejoría en su calidad de vida dependiendo de otras sensibilizaciones concomitantes o posible relación ocupacional.

Abstract

Introduction: The sensitization to methylisothiazolinone (MI) has increased considerably in recent years worldwide, especially in Latin America. **Material and methods:** We conducted a questionnaire to patients sensitized to MI during the period 2015 to 2017. Improvement in quality of life, understanding, adaptation, implicated products, avoidance and relapses were studied. **Results:** The percentage of sensitization to MI on 302 patients tested was 12.91%. The main products involved were cosmetics (80%), followed by home cleaning products (35.48%), industrial products (22.58%) and paints (12.90%). **Conclusion:** The follow-up of patients sensitized to MI demonstrated a high rate of improvement in their quality of life depending on other concomitant sensitizations or possible occupational relationship.

Educandos. 2019; 5 (4): 46-51.

¹ Médico dermatólogo*

² Médico, Servicio de Alergia, Hospital Rossi de La Plata, Argentina.

³ Profesor Cátedra de Dermatología, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

*Servicio de Dermatología, Hospital San Martín, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La metilisotiazolinona (MI) es un biocida utilizado en cosméticos, productos de limpieza e industriales (1). Forma parte de la formulación de Kathon CG (MCI/MI) el cuál fue prohibido en los años 80's. En el año 2005 fue aceptada la utilización aislada de MI, la fracción menos sensibilizante de Kathon CG, pero a dosis altas y no establecidas. Esto condujo a una alta tasa de sensibilización en la población mundial siendo nombrado alérgeno del año 2013 por la Sociedad Americana de Dermatitis de Contacto e introducido en la batería estándar europea a una concentración 200 partículas por millón (ppm) en agua. En el año 2014 se incluye en la batería estándar latinoamericana, pero a una concentración de 2000 ppm en agua la cual se recomienda para evitar resultados falsos negativos (2). En países con ciertas normas que rigen en su control para la utilización de este biocida, como en Europa, el porcentaje de sensibilización en pacientes testeados es de alrededor de 6%, con un rango que varía de acuerdo con cada país que va de 2,6 a 13 (3). En países donde no hay estrictas restricciones en su uso como Australia es muy similar a nuestro país (Argentina), en el que el índice de sensibilización llega a 14,4% (4). En Argentina observamos un aumento en el porcentaje, de sensibilización entre los años 2011 a 2013 de 7,02% a 15,5% durante los años 2014 a 2015. Por otro lado, al igual que en los trabajos epidemiológicos de otros países se observó que afecta principalmente a mujeres (72,2%), mayores de 40 años (62%), con antecedentes de atopía (40%) y en relación laboral (26,6%). A su vez se pudo constatar que las principales localizaciones afectadas fueron: cara (53,8%) y manos (40%) (2). Los productos mayormente implicados son los cosméticos, principalmente los de enjuague como champús, acondicionadores o jabones líquidos, seguido de no lavables como cremas emolientes, protectores solares, maquillajes. Otros productos relacionados son los de limpieza hogareña, pinturas, pegamentos y de uso industrial (3). Las sensibilizaciones concomitantes suelen darse entre metilisotiazolinona y otros conservantes como el formaldehído. A su vez, se observa lo mismo con las fragancias. Esto es debido a que la exposición de estas sustancias en los productos es alta y suele complicar el pronóstico de los pacientes (5).

La dermatitis por contacto alérgica ocupacional a metilisotiazolinona suele darse por cosméticos en peluqueros, esteticistas y masajistas, como también

debido a productos de limpieza en ama de casa y empleadas domésticas. Las pinturas, pegamentos y productos industriales pueden afectar a trabajadores de la construcción. La dermatitis de contacto debe ser diagnosticada con testificaciones epicutáneas para luego dar un correcto tratamiento el cuál incluye la evitación de la sustancia implicada. El seguimiento de los pacientes con dermatitis de contacto luego de la prueba del parche nos muestra que la evolución favorable del paciente depende del tipo de alérgeno implicado, de sensibilizaciones concomitantes, y del grado de entendimiento del paciente.

Los principales objetivos de este estudio fueron observar la evitación de la sustancia implicada y las recaídas descritas por el paciente. De forma secundaria observar la mejoría en la calidad de vida, adaptación, grado de entendimiento y productos implicados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un cuestionario en pacientes sensibilizados a metilisotiazolinona atendidos durante el período desde marzo de 2015 a diciembre 2017 en el Servicio de Dermatología del Hospital San Martín de La Plata. Como criterio de exclusión se plantea un período mínimo de seis meses entre la prueba del parche y la encuesta. De un total de 302 pacientes testificados con parche epicutáneo se observan 39 pacientes sensibilizados a metilisotiazolinona (12,91%). De esos 39 pacientes solo aceptan 31 (79,5%) realizar la encuesta. (Tabla 1)

RESULTADOS

Con respecto a mejoría en calidad de vida un 71% de los pacientes responde tener muy buena, 19% un poco y solo 10% nada. Observamos que los pacientes que no tenían mejoría en su calidad de vida presentaban otras sensibilizaciones concomitantes, entre ellas formaldehído y fragancias. Sobre grado de entendimiento a intolerancia a metilisotiazolinona un 84% dijo que entendió claramente, 13 % un poco y solo un 3% no entendió. Esto estuvo condicionado por la edad y el nivel intelectual de los pacientes como también de la buena explicación del médico. Todos los pacientes pudieron adaptar su hogar y su trabajo a la intolerancia por metilisotiazolinona, 77% de ellos de forma alta y 23% medianamente. Un 68% no necesitaba más información sobre metilisotiazolinona al momento de la encuesta



Figura 1. Paciente con eczema generalizado severo luego de pintar su casa.

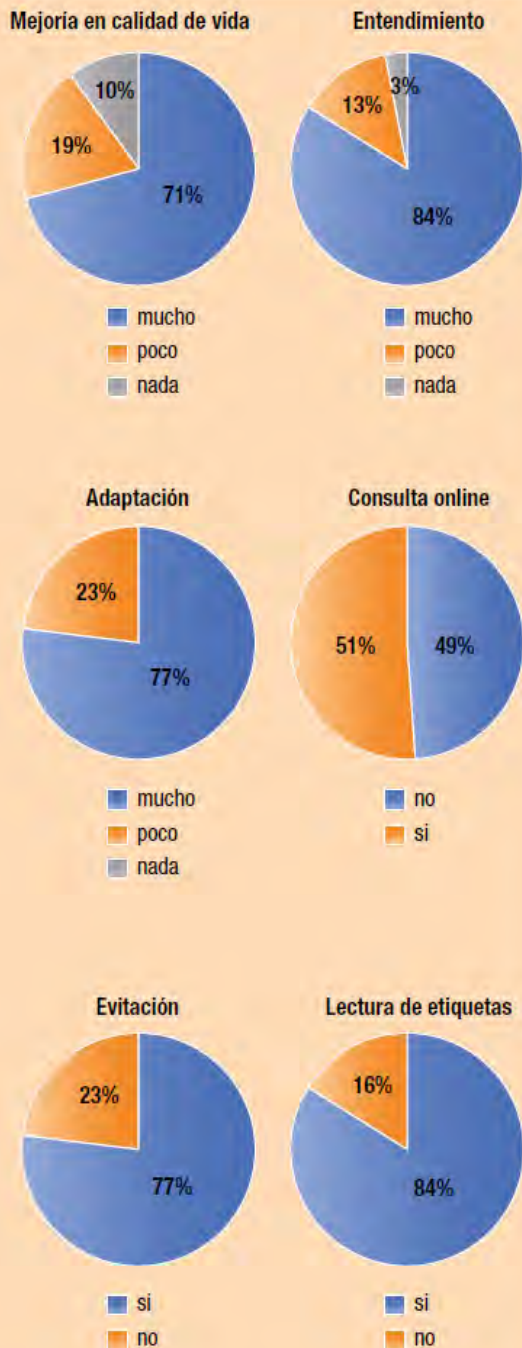


Figura 2. Prueba del parche donde demuestra la sensibilización de la paciente a MI a 0,02% y 0,2% en agua como también a MCI/MI 0,01% en agua.

y solo un 55% consulto internet con respecto a esta sustancia. Los productos implicados fueron cosméticos 25 (80%), de limpieza 11 (35,48%), industriales 7 (22,58%) y pinturas 4 (12,9%). Solo 3 pacientes (9,67%) no pudieron reconocer el producto implicado. La mayoría de los pacientes presentaban más de un tipo de productos. El 77,41% pudo evitar la metilisotiazolinona y el 84% aprendió a leer las etiquetas de los productos

que adquiere luego de la prueba del parche. Observamos que los pacientes que no evita esta sustancia, ni lee las etiquetas o entiende claramente sobre su alergia tiene al menos una recaída. (Gráfico) Las recaídas se observaron en 17 pacientes (54,83%), de los cuales 8 reconoció el nuevo disparador, 14 presentaron la misma topografía, 16 tuvo las manifestaciones clínicas y 13 pacientes con recaídas requirieron tratamiento (Figs. 1 a 3).

Gráfico: Datos obtenidos de la encuesta telefónica.



CONCLUSIONES

Nuestro estudio observó que los pacientes sensibilizados a metilisotiazolinona presentaron una mejoría en su calidad de vida luego de la prueba del parche. Un estudio realizado en Croacia confirma este efecto beneficioso una vez confirmada la sensibilización a este biocida, en donde 75 pacientes fueron incluidos y mejoraron tanto la dermatitis como la calidad de vida de forma estadísticamente significativa a los tres meses de la primera consulta (6). En USA se realizó un estudio con 431 pacientes con sospecha de dermatitis de contacto alérgica y se observó que existe una notable mejoría en la calidad de vida de los pacientes testeados con prueba del parche en comparación con los que no se realiza esta práctica (7). Los pacientes que tuvieron peor respuesta luego del diagnóstico fueron aquellos que tuvieron sensibilizaciones concomitantes como fragancias y otros biocidas, entre ellos el formaldehído. Estas están relacionadas a la alta exposición de todas estas sustancias en productos de uso masivo como cosméticos o de limpieza hogareña (5). Con respecto al grado de entendimiento por parte del paciente, sabemos que el pronóstico está ligado al seguimiento por parte del médico en el primer año y al nivel intelectual del paciente. La educación es clave en el tratamiento de esta enfermedad. Se calcula que en países como Dinamarca donde el sistema de salud es gratuito solo entre 20 al 30 % de los pacientes con eczema de contacto tiene acceso a ser vistos por dermatólogos o ser estudiados con prueba del parche (8). En otros países con menos presupuesto en el sistema sanitario la punta del iceberg sería aun de menor tamaño. Bouschon y colaboradores observaron recaídas en el 64% de los 139 pacientes sensibles a MI estudiados en su seguimiento, y de estos 18% fueron graves. Este mismo estudio determinó que el 27% de las recaídas fueron causadas por los cosméticos de enjuague o *rinse-off*. Otros factores relacionados a las recaídas fueron eccema de manos, antecedentes de atopía, fuentes ocultas de MI, falta de etiquetado en productos industriales, la complejidad del rotulado en cosméticos y el recuerdo del nombre de MI por parte del paciente (9). Las medidas implementadas en Europa, que prohíben la utilización de MI en cosméticos no lavables o *leave-on* y solo admiten la concentración de 15 ppm en lavables o *rinse-off*, generaron una disminución en la prevalencia de la sensibilización a MI 0,2% en agua en prueba del parche, siendo 9,1%, a comienzos de 2014 bajando a 4,8% a finales de 2015 (10).



Figura 3. Notable mejoría en el seguimiento al poder evitar la sustancia.

Lamentablemente esta medida de solo aceptar y limitar la concentración en el uso de MI en cosméticos *rinse-off* ha llevado a que este ingrediente aumente en su aparición en champús, acondicionadores, jabones líquidos, etc., y solo disminuyan en la composición de los cosméticos *leave-on* como cremas emolientes, maquillajes o protectores solares (11). Es notable destacar que la evolución favorable del paciente sensibilizado a metilisotiazolinona depende de varios factores como atopia, nivel intelectual o sensibilizaciones concomitantes. La prueba del parche es fundamental para el conocimiento de la enfermedad, la adaptación y

luego en el aprendizaje en la lectura de las etiquetas de composición para poder evitarla.

Los pacientes que aprenden sobre la intolerancia a MI o leen las etiquetas suelen mejorar su calidad de vida, presentan menos recaídas como también necesitan recurrir a menos tratamientos farmacológicos. Por último, es de suma importancia que exista colaboración de las entidades que regulan la utilización de MI en la industria, como también el conocimiento actual por parte de las autoridades sanitarias que permitan la creación de campañas de prevención y educación.

Referencias

1. Leiva-Salinas M, Frances L, Silvestre JF. Actualización en la dermatitis de contacto alérgica por metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona y metilisotiazolinona. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105: 840-846.
2. Russo JP, Cannavó AB, LA Forgia MP, Kvitko E, et al. Dermatitis de contacto por metilisotiazolinona: prevalencia en seis centros de atención especializada durante los años 2014 y 2015. *Dermatol Argent*. 2017; 23 (3): 117-122.
3. Schwensen JF, Uter W, Bruze M, Svedman C, et al. The epidemic of methylisothiazolinone: a European prospective study. *Contact Dermatitis*. 2017; 76: 272-279.
4. Fluri A, Palmer A, Nixon R. The methylisothiazolinone contact allergy epidemic in Australia. *Contact Dermatitis*. 2018; 79 (3): 189-191.
5. Pontén A, Bruze M, Engfeldt M, Hauksson I, et al. Concomitant contact allergies to formaldehyde, methylisocloroisotiazolinone, methylisothiazolinone, methylisothiazolinone, and fragrance mixes I and II. *Contact Dermatitis*. 2016; 75 (5): 285-289.
6. Ljubojević Hadžavdić S, Uter W, Ilijanić Samoščanec M, Johansen JD. Methylisothiazolinone contact allergy in Croatia: Epidemiology and course of disease following patch testing. *Contact Dermatitis*. 2018; 79: 162-167.
7. Rajagopalan R, Anderson R. Impact of patch testing on dermatologyspecific quality of life in patients with allergic contact dermatitis. *Am J Contact Dermat*. 1997; 8: 215-221.
8. Thyssen JP, Menné T, Schnuch A, et al. Acceptable risk of contact allergy in the general population assessed by CE-DUR—a method to detect and categorize contact allergy epidemics based on patient data. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009; 54:183-187.
9. Bouschon P, Waton J, Pereira B, Schmutz JL, et al. Methylisothiazolinone allergic contact dermatitis: assessment of relapses in 139 patients after avoidance advice. *Contact Dermatitis*. 2019; 80 (5): 304-310.
10. Urwin R, Craig S, Latheef F, Wilkinson M. Methylisothiazolinone: the epidemic is declining – but not gone. *Contact Dermatitis*. 2017; 76: 296-321.
11. Sukakul T, Kanchanapenkul D, Bunyavaree M, Limphoka P, et al. Methylchloroisotiazolinone and/or methylisothiazolinone in cosmetic products. A market survey. *Contact Dermatitis*. 2019; 80:110-113.

Anexo 4: In vivo demonstration of immunologic cross-reactivity to octylisothiazolinone in patients primarily and strongly sensitized to methylisothiazolinone

Autores: Russo JP, Aerts O.

Manuscrito aceptado por la revista Contact Dermatitis en Julio 2020.

First published: 15 July 2020 <https://doi.org/10.1111/cod.13661>

Nota: Estudio realizado con pacientes sensibilizados a la MI durante el año 2019 donde se evaluó la posible reacción cruzada entre la MI y otros derivados de la isotiazolinona, entre ellas la OIT y la BIT, a través del método de re-test.



In vivo demonstration of immunologic cross-reactivity to octylisothiazolinone in patients primarily and strongly sensitized to methylisothiazolinone

Juan Pedro Russo¹ | Olivier Aerts^{2,3}

¹Department of Dermatology, Hospital Interzonal General de Agudos San Martín de La Plata, 10 1121, La Plata, Buenos Aires, 1900, Argentina

²Department of Dermatology, University Hospital Antwerp (UZA) and University of Antwerp, Research Group Immunology, Infla-Med Centre of Excellence, Antwerp, Belgium

³Research Group Immunology, Infla-Med Centre of Excellence, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

Correspondence

Dr. Juan Pedro Russo, MD, Department of Dermatology, Hospital San Martín de La Plata, 10 1121, La Plata (CP 1900), Buenos Aires, Argentina.
Email: juanpedrorusso@gmail.com

Abstract

Background: Notwithstanding that concomitant exposure to different isothiazolinone derivatives may result in concomitant sensitization, clinical and animal studies have suggested cross-reactivity between these derivatives, notably between methylisothiazolinone (MI) and octylisothiazolinone (OIT).

Objective: To investigate if patients sensitized to MI show cross-reactions to OIT and/or to benzisothiazolinone (BIT) by applying the concept of the re-test method.

Patients And Methods: From March to October 2019 consecutive patients were patch tested with MI 0.2% aqueous in duplicate at the two lower corners of both shoulder blades. Patients sensitized to MI, but not to OIT 0.1% petrolatum (pet.) nor to BIT 0.1% pet., were re-tested, 2 months later, with the latter two derivatives at the skin sites where the MI reactions had fully disappeared.

Results: Of 116 patients, 15 (13%) were sensitized to MI, eight of these not sensitized to BIT nor to OIT. Of these, seven patients, all (very) strongly sensitized to MI, were re-tested: five patients showed positive patch test reactions to OIT 0.1% pet.; one patient to OIT 0.1% pet. and BIT 0.1% pet.; and one other patient showed no reactions.

Conclusion: This study suggests that patients primarily and strongly sensitized to MI may show immunologic cross-reactions to OIT, and to a far lesser extent to BIT.

KEYWORDS

allergic contact dermatitis, benzisothiazolinone, concomitant sensitization, cross-reaction, methylisothiazolinone, octylisothiazolinone, patch test, re-test method

1 | INTRODUCTION

Until recently methylisothiazolinone (MI) caused an unprecedented outbreak of allergic contact dermatitis in Europe and beyond. No longer allowing this preservative in leave-on cosmetics, and restricting its use concentrations to a maximum of 15 ppm in rinse-off cosmetics, has clearly led to a decreased sensitization rate to MI in Europe.¹ However, in Latin America, and in Argentina in particular, MI is still allowed in concentrations up to 100 ppm in cosmetics. This still

translates in dramatic sensitization prevalences, reaching up to 15.5% in patch tested individuals.² Data from clinical and animal studies have previously suggested that subjects sensitized to MI might show cross-reactions to other isothiazolinone derivatives, octylisothiazolinone (OIT) in particular.³⁻⁷ However, concomitant exposure to isothiazolinone derivatives in daily life makes it very difficult to confirm the existence of such cross-reactivity. In 2002, Rustemeyer et al⁸ described the so-called re-test method to evaluate potential cross-reactions between different haptens in laboratory animals and

humans. It relies on the fact that, upon cutaneous sensitization to a hapten, persisting allergen-specific effector/memory T cells reside in that particular part of the skin, which, upon re-exposure to this chemical, or to a cross-reactive substance, will lead to a faster and/or stronger contact-allergic skin reaction. We here apply the concept of this method (local skin memory) to verify whether immunologic cross-reactions occur to OIT and/or to benzisothiazolinone (BIT) in patients primarily sensitized to MI.

2 | METHODS

From March to October 2019, patients presenting for patch tests at the Dermatology Department of the San Martín Hospital of La Plata, Buenos Aires, Argentina, were consecutively patch tested with the Latin American standard series (Chemotechnique Diagnostics, Vellinge, Sweden) using IQ Ultra patch test chambers (Chemotechnique Diagnostics), MI 0.2% aq., which is a part of this series, was always patch tested in duplicate, using a Finn chamber (12 mm; SmartPractice, Calgary, Alberta, Canada), at the lower corner of both shoulder blades. The derivatives OIT 0.1% pet. (Chemotechnique Diagnostics) and BIT 0.1% pet. (allergEAZE, SmartPractice) were always patch tested on the back as a supplement in each patient using IQ Ultra patch test chambers. Patients who were shown to be sensitized to MI, but not to OIT nor to BIT, were invited to participate in a follow-up patch test session; concomitant sensitization to methylchloroisothiazolinone (MCI)/MI was not an exclusion criterion. Two months later, when all patch test reactions had disappeared, these patients thus underwent re-testing with BIT 0.1% pet. on the left, and OIT 0.1% pet. on the right lower corner of both scapulae (using Finn chambers, 12 mm), respectively, that is, at the skin contact sites where previously the positive patch test reaction to MI had been present.

All patch tests were occluded for 2 days, using 3 M Micropore Surgical Tape (St. Paul, Minnesota), and read on day (D) 2 and D4 according to the ESCD guidelines.⁹ For each patient we evaluated variables such as age, gender, atopy status, occupation, body localizations affected, the degree of MI sensitization and its relevance, concomitant positive patch test reactions, and, in the second patch test session, the degree of sensitization to BIT and/or OIT and their potential relevance.

3 | RESULTS

All results are outlined in Table 1. Out of 116 patients, 72 women and 44 men, 15 patients (13%) were shown to be sensitized to MI 0.2 aq. (Figure 1). Of these, seven were also sensitized to BIT and/or to OIT, among whom three with a cosensitization to MCI/MI 0.01% aq., and were excluded from the second (re-test) patch test session. Of the eight remaining patients, sensitized to MI but not to OIT and/or BIT, seven patients, among them two with a positive reaction to MCI/MI (both +), agreed to be re-tested with OIT and BIT. These included

six females and one male, of whom four had an atopic background, with an age range of 31 to 67 years (median and mean age of 47 and 49 years, respectively). Most patients were very strongly sensitized to MI (extreme positive, +++, three cases), or strongly sensitized (strong positive, ++, three cases), with only one case showing a weak (+) positive reaction. The most commonly affected body localizations were the face (four cases) and the hands (four cases), whereas other localizations included the neck (three cases) and the arms (two cases). The legs and trunk were involved in one case each, and also generalized dermatitis occurred in one patient. MI-containing leave-on products (four cases, among whom one also had used wet wipes) and rinse-off products (four cases) were the culprit allergen sources in the majority of cases; in one case each an MI-containing occupational product was involved, that is, a massage cream, a floor cleaner, and a glue. Interestingly, following the re-testing, five patients now showed positive patch test reactions to OIT 0.1% pet. (all ++), one patient to both OIT 0.1% pet. and BIT 0.1% pet. (++) and +, respectively), and only one patient (with a weak MI sensitization, +) showed no reactions to OIT and/or BIT (Figure 2). The reactions to OIT and BIT were felt to be consistent with immunologic cross-reactions to MI, revealed by exploiting the local skin memory (ie, the specific T-cell clone present at the previously positive patch test sites of MI),⁸ rather than irritant reactions, newly developed sensitizations, or boosting of previously concomitant but false-negative reactions to these derivatives. Of the six patients now showing a positive patch test to OIT and/or BIT at re-testing, 3 (Cases 1, 2, and 4) were considered to have a potentially relevant patch test reaction to these derivatives, due to their potential presence in paint (OIT), a liquid dishwashing agent (BIT), and a leather bag (OIT), respectively. The paint (Case 1) was, however, not labelled and the leather bag (Case 4) could not be chemically analyzed. In the three remaining patients no (current) potential relevance was found for OIT.

4 | DISCUSSION

As indicated by a previous study,² the sensitization rate to MI in Argentinian patients referred for patch tests is still very high (13%, 15/116 patients). Mainly middle-aged women are affected with facial and/or hand dermatitis, mostly attributed to MI-containing cosmetics, which is in good accordance with previous reports from Europe (see, eg,⁴). Besides MI and MCI/MI, OIT and BIT are widely used preservatives, the latter two forbidden in cosmetics, but, similar to the former two, potentially present in household detergents, chemical products such as paints, and numerous industrial applications (eg, in the treatment of leather goods).¹⁰⁻¹⁶

Contact allergens may show cross-reactivity (ie, interact with the same T-cell receptor) if both substances are chemically and structurally (three dimensionally) related.¹⁷ Immunologic cross-reactivity between different isothiazolinone derivatives has often been suggested to occur, although its existence in vivo (ie, in humans) is still controversial, as concomitant exposure to these chemicals readily occurs in daily life, and various studies have yielded conflicting results.

TABLE 1 Patient characteristics and results of initial patch tests and re-tests (all on day 4)

Patient characteristics					First session (initial patch test)					Second session (re-test)		
Case	Age/sex	Atopy status	Localization	Occupation	MI	Relevance to MI	BIT	OIT	Other positive patch tests	BIT	OIT	Possible relevance
1	67/F	Yes	Generalized	Masseur	+++	Massage cream, body oil	-	-	Ni++, colophonium +, lanolin alcohols ++, MCI/MI+	-	++	Paint
2	43/F	No	Hands	Teacher	+++	Liquid soap	-	-	Formaldehyde+++ caine mix III++	+	++	Liquid dishwashing agent (BIT)
3	31/F	No	Face, hands	Kinesiologist	++	Shampoo, conditioner, bath oil	-	-	Ni++, cobalt++ thiomersal++	-	++	Not found
4	48/F	Yes	Face, hands, neck, trunk, arms	Cleaning lady	++	Body lotion, floor cleaner	-	-	Ni++, formaldehyde ++, FM-I++, FM-II +, Qt15++	-	++	Leather bag
5	64/F	No	Hands, legs	Nurse	+++	Emollient cream	-	-	Formaldehyde+++ lanoline++, MCI/MI+	-	++	Not found
6	42/M	Yes	Face, neck	Carpenter	+	Glue, shampoo	-	-	-	-	-	N/A
7	47/F	Yes	Face, neck, arms	Nurse	++	Face cleanser, liquid soap, wet wipes	-	-	Thiuram mix++	-	++	Not found

Abbreviations: aq., aqueous; BIT, benzisothiazolinone 0.1% pet.; F, female; FM, fragrance mix; M, male; MCI/MI, methylchlorisothiazolinone/methylisothiazolinone 0.01% aq.; MI, methylisothiazolinone 0.2% aq.; N/A, not applicable; Ni, nickel; OIT, octylisothiazolinone 0.1% pet.; pet., petrolatum; Qt15, quaternium-15.



FIGURE 1 Case 3: Strong (++) positive patch test reactions to methylisothiazolinone (MI) 0.2% aqueous (aq.), on day 4, at the lower end of both scapulae. No reactions occurred to benzisothiazolinone (BIT) 0.1% petrolatum (pet.) nor to octylisothiazolinone (OIT) 0.1% pet. Two months later, once the patch test reactions to MI had fully disappeared, the patient was re-tested with both OIT and BIT at these particular skin sites



FIGURE 2 Case 4: Strong (++) positive patch test reaction to octylisothiazolinone (OIT) 0.1% petrolatum (pet.) on day 4 at the lower end of the right scapula, where previously a strong positive patch test (++) occurred to methylisothiazolinone 0.2% aqueous (aq.) No reaction to benzisothiazolinone (BIT) 0.1% pet. at the contralateral scapula. Previous patch tests on the upper back, 2 months earlier, were negative to both OIT and BIT

Cross-reactivity can be investigated in many ways: (i) by clinical (epidemiological, retrospective) studies, which often only provide indirect evidence and may not exclude concomitant sensitization; (ii) by animal studies, which cannot always be extrapolated to humans; (iii) by statistical analyses, although frequent concomitant positivity to two or more given contact allergens is not necessarily a proof of cross-reactivity (ie, concomitant sensitization being equally likely); (iv) by

in vitro T-cell studies, which are not always readily available or feasible; and, more recently, (v) by in vitro studies using reconstructed human epidermis.¹⁸ The authors of the latter approach acknowledged that, albeit time consuming, the concept of the re-test method is another interesting way to verify the existence of potential cross-reactivity.

4.1 | Literature data on potential cross-reactivity between MI and MCI/MI

When patients are sensitized to MI, immunologic cross-reactivity to MCI/MI has been considered very likely,^{3,19,20} and also the other way around, that is, when MCI/MI (and thus MCI) is the primary sensitizer, cross-reactivity to MI (especially when it concerns high concentrations) might also occur.^{3,21} However, a recent in vitro study, using reconstituted human epidermis, argued rather against MCI and MI cross-reactivity.¹⁸

4.2 | Literature data on potential cross-reactivity between MI, OIT, and BIT

MI, OIT, and BIT are chemically similar, all of them containing the same isothiazolinone ring; however, structurally, BIT is clearly different, due to its additional benzene ring. In line with results from clinical retrospective studies, this suggests that OIT (the chemical homologue of MI), rather than BIT, might cross-react with MI. With regard to potential cross-reactions between the nonchlorinated derivatives, especially MI and OIT, diverging results have been published. Geier and Schnuch²² initially reported that cross-reactivity between MCI/MI, OIT, and BIT is unlikely to occur (MI not yet being patch-tested at that time), and later on, when MI became available as a separate patch test agent (albeit at the lower test concentration of 0.05% aq.), it was argued that concomitant exposure to MI, OIT, and BIT is still the most reasonable explanation for the observation of concomitant positive patch test reactions to these derivatives.¹⁹ However, the authors added that OIT-sensitized patients, and to a lesser extent BIT-positive patients, were very often co-reacting to MI, potentially indicating cross-reactivity to MI in patients primarily sensitized to OIT.¹⁹ Craig et al confirmed these findings stating that only few patients sensitized to MI reacted to OIT or BIT, but that also a majority of their OIT-sensitized patients co-reacted to MI and/or MCI/MI, again suggesting potential cross-reactivity in this direction.²³ In support of this particular pattern of cross-reactivity, patients sensitized to OIT from its presence in leather items also have been shown to have (non)relevant cross-reactions to MI.¹² However, the opposite (ie, MI-sensitized patients showing cross-reactions to OIT) has been more difficult to establish. Following initial case series (eg, reference 3), a Belgian multicentre study reported the peculiar finding that many MI-sensitized patients showed nonrelevant positive patch test reactions to OIT, and to a much lesser extent to BIT, thereby remarking that only the sole avoidance of MI usually led to resolution of the skin symptoms, indicating that potentially nonrelevant cross-reactivity to

OIT had occurred.⁴ This hypothesis was further supported by Belgian case reports published afterwards.⁵ Eventually, also a retrospective Finnish study came to the same conclusions, stipulating that mainly patients strongly sensitized to MI showed remarkable concomitant positive patch test reactions to OIT, the latter not always explained by concomitant exposure, hence arguing for cross-reactivity.⁶ Meanwhile, market surveys and chemical analytical data on the content of widely used household detergents and water-based paints also showed that such products mainly contain MI and BIT, and only to a lesser extent OIT and MCI/MI, adding to the confusion of some clinicians as to why many of their patients, sensitized to MI, were then cosensitized to OIT, and not to BIT.¹⁴⁻¹⁶ Ultimately, an animal study also, using a modified local lymph node assay (LLNA), argued in favour of cross-reactivity between MI and OIT, and even BIT, thereby highlighting that this depends on the concentrations used.⁷ The latter correlates with the inherent sensitization potential (EC3 value) of the derivative in question, that is, the chemical with the lowest sensitization potential (that is, BIT) requires the highest concentrations to show cross-reactivity. Somewhat contrary to this animal study, all aforementioned (retrospective) clinical studies highlighted that BIT, which chemically differs from the other isothiazolinone derivatives, behaves as an independent sensitizer in humans.^{4,6,19,23,24} Altogether, all the aforementioned clinical and animal studies still only offer indirect evidence for the potential existence of immunologic cross-reactions between the nonchlorinated isothiazolinone derivatives in humans, and between MI and OIT in particular.

4.3 | Results from the current study: Cross-reactivity to OIT in patients primarily and strongly sensitized to MI

Our approach, based on the re-test method,⁸ suggests that individuals, primarily and strongly sensitized to MI, may indeed develop cross-reactions to OIT, and, to a much lesser extent, to BIT. Indeed, six of the seven MI-sensitized patients who were re-tested to OIT and BIT developed positive patch test reactions, almost exclusively and strongly (++) to OIT. All these MI-sensitized patients were very strongly (+++) or strongly (++) sensitized to MI, in line with the Finnish study.⁶ Moreover, the only patient who had reacted to BIT (albeit weakly, +) in the re-testing had also shown an extreme positive patch test reaction to MI (+++). This particular patient (Table 1, Case 2), who had suffered from hand eczema due to the use of an MI-containing liquid soap, had a weak positive patch test reaction (+) to BIT during the first patch test session, on D2, becoming, however, negative by D4. For this reason, she had been included in the re-test to BIT, which, on that occasion, again showed a weak (+), but now lasting positive patch test reaction to this derivative on D4. In retrospect, it cannot be excluded that, besides an immunologic cross-reaction to MI, this particular patient had a weak, independent, concomitant sensitization to BIT, only revealed by re-testing (boostering) with this derivative. The only patient not reacting to OIT, nor to BIT in the re-testing had shown only a weak (+) reaction to MI during the first patch test session. Altogether, these results thus suggest that patients who are (very) strongly sensitized to MI may show immunologic cross-

reactions to OIT, and, debatably and to a far lesser extent, potentially even to BIT. Cross-reactivity to MI in patients primarily sensitized to OIT or BIT, although suggested to occur, was not formally addressed in this study. Moreover, it might be hypothesized that also individuals weakly sensitized to MI might show cross-reactions to OIT, and perhaps even to BIT, depending on the patch test concentrations used, although again this was not evaluated in this study. Nevertheless, it is worth mentioning that, in order to demonstrate potential cross-reactivity between isothiazolinone derivatives, it has been shown that it is important to use sufficiently high patch test concentrations, and with regard to the non-chlorinated isothiazolinone derivatives, this refers to MI at 0.2% aq., instead of the lower concentrations of 0.05% and 0.02% aq., and to OIT at 0.1% pet.^{12,24,25} instead of 0.025% pet.^{19,22} For BIT this might indicate that the 0.1% pet. concentration should perhaps be preferred over the 0.05% pet.²⁴ The former, together with OIT 0.1% pet., recently being added as recommended additions to the new European baseline series.²⁶ Given that BIT has the weakest sensitization potential, even higher test concentrations may be required to show any cross-reactivity to MI in humans, similar to what has been done in the animal LLNA study,⁷ although such concentrations are probably of limited use considering this derivative's irritant potential.^{6,24} It might equally be suggested that besides a sufficient test concentration, later patch test readings, beyond D4, might be helpful to reveal potential cross-reactions.

Whenever a positive patch test reaction occurs, and is interpreted as a cross-reaction, the latter can be nonrelevant, but also relevant,¹² as occurred in three cases (Cases 1, 2, and 4) of the present study. Whether a positive patch test reaction to OIT (contact allergy) also translates into clinical symptoms (allergic contact dermatitis) depends on several factors, such as exposure time and dose/concentration of the allergen. For example, Case 4, a polysensitized patient contact allergic to MI, greatly improved by avoiding MI-containing products, but, later on, developed flare-ups of dermatitis in her neck and right armpit when she came in contact with a leather bag, known to potentially contain OIT.¹² Upon avoidance of the bag, her dermatitis settled. Unfortunately, no chemical analysis of the bag could be performed, but the literature suggests that leather goods may be an overlooked cause of allergic contact dermatitis to OIT.^{12,27} Positive patch test reactions, considered to be cross-reactions, may also remain unexplained and be currently nonrelevant (eg, Cases 3, 5, and 7¹²).

4.4 | Limitations of this study

First, it should be mentioned that OIT and BIT were patch tested and re-tested (i) at different parts of the back, (ii) using different patch test systems (IQ Ultra for the first patch test session, and Finn Chambers for the re-test session), and (iii) the doses of the allergens applied may have slightly differed.²⁸ With regard to the latter variable, the patch test preparations had always been applied by the same nurse, thereby minimizing interindividual variation and making comparison between the two patch test sessions still feasible; the readings were also always performed by the same dermatologist (J.P.R.). Nevertheless, the localizations on the back and the patch test systems used still differed between both patch

test sessions. However, it would appear very coincidental that nearly all patients evolved from negative to strong reactions (++) to OIT, the derivative most suspected of showing cross-reactivity to MI, whereas—under the same conditions—only one patient started to react to BIT, the derivative less suspected of showing a cross-reaction. Moreover, with regard to reproducibility of patch tests, it is usually the weak (+) reactions that may be difficult to reproduce, whereas in the present series the reverse occurred, that is, patients with no reactions at all suddenly started to show strong reactions. The concept of the re-test method is also that a particular skin site, where "local T-cell memory" is present (ie, the lower corner of both scapulae), will most effectively reveal potential immunologic cross-reactivity.⁸

Second, the original "re-test" method is an experimental, animal-based method. Although we applied its concept of local skin memory in this study, we did not perform a full repetition of this method in humans. The results must be cautiously interpreted, specifically with regard to the observation that the majority of patients that were initially (during the first patch test session) MI-positive and OIT-negative all of a sudden became OIT-positive (during the second patch test session) when re-tested with OIT on previously MI-positive skin sites. Unlike animals, under well-controlled conditions, this study is about humans, and we cannot fully exclude that besides false-positive (irritant) reactions to OIT during the second patch test session (albeit unlikely, based on the contact allergic morphology of the patch test results), and apart from the here-proclaimed cross-reactivity (ie, an MI T-cell clone reacting to OIT), concomitant sensitizations to OIT may still have occurred. The latter could then be due to (i) active (silent) sensitization to OIT that might have occurred during the first patch test session, or (ii) that in between the two patch test sessions independent (co)sensitization to OIT still occurred (as these patients might have been in contact with OIT-containing sources), or (iii) that the initial, negative OIT reaction (during the first patch test session) was false negative at the reading on D4, and, eventually, did become positive, at the second patch-test session on D4; a control patch test with OIT, at a previously uninvolved skin site during the second patch test session was, however, not included. An initial, false-negative patch test reaction to OIT can indeed be considered, as during the first patch test session late readings (D7 or later) had not been performed, although late positive reactions to OIT have been occasionally documented in the literature. Nevertheless, reports on the latter are scarce, and, additionally, non-occupational sensitization and active sensitization to OIT only infrequently occur.^{10,29,30} Additionally, it remains striking that the majority of MI-sensitized patients started reacting to OIT, whereas in daily life exposure occurs more readily to (albeit weaker sensitizer) BIT, which—as expected from previous human retrospective clinical studies—hardly resulted in positive patch test reactions during the second patch test session.

4.5 | What practical advice to give to patients?

The main conclusion of this study is that it confirms previous data, from clinical retrospective and animal LLNA studies, that patients

primarily and strongly sensitized to MI may be at risk of developing allergic skin reactions, consistent with cross-reactivity, to OIT, although the latter may only become apparent when re-testing OIT on previously MI-positive patch test sites. Therefore, it seems justified, out of precaution, to at least counsel MI-sensitized patients—especially those strongly sensitized—on the possibility that OIT-containing allergen sources, for instance, leather goods, paints, and detergents, especially when containing high concentrations of this derivative, may lead to allergic skin reactions, even if a patch test to OIT turns out negative. Although debated, and not evident from this study, a similar reasoning can be applied to BIT. Similar advices, to avoid nonchlorinated isothiazolinone derivatives altogether in MI-sensitized individuals, were previously already issued by others.^{7,25}

5 | CONCLUSIONS

In conclusion, notwithstanding that concomitant exposure may lead to concomitant sensitization to different isothiazolinone derivatives, and in spite of a relatively small patient sample, we here showed that patients primarily and strongly sensitized to MI may exhibit (non)relevant, immunologic cross-reactions to OIT, and, albeit debatably and in any case to a far lesser extent, possibly also to BIT. Whether such cross-reactions may also occur in individuals weakly sensitized to MI remains to be demonstrated.

CONFLICT OF INTEREST

None to declare with regard to this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Juan Russo: Conceptualization; data curation; formal analysis; funding acquisition; investigation; methodology; project administration; resources; software; supervision; validation; visualization; writing-original draft; writing-review and editing. **Olivier Aerts:** Conceptualization; data curation; formal analysis; funding acquisition; investigation; methodology; project administration; resources; software; supervision; validation; visualization; writing-original draft; writing-review and editing.

ORCID

Juan Pedro Russo  <https://orcid.org/0000-0002-4419-384X>

Olivier Aerts  <https://orcid.org/0000-0002-0076-2887>

REFERENCES

- Uter W, Aalto-Korte K, Agner T, et al. The epidemic of methylisothiazolinone contact allergy in Europe: follow-up on changing exposures. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):333-339.
- Russo JP, Cannavó AB, La Forgia MP, et al. Contact dermatitis to methylisothiazolinone: prevalence in six specialized care centers during the years 2014 and 2015. *Dermatol Argent*. 2017;23(3):117-122.
- Isaksson M, Gruvberger B, Bruze M. Patch testing with serial dilutions of various isothiazolinones in patients hypersensitive to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. 2014;70(5):270-275.
- Aerts O, Baeck M, Constandt L, et al. The dramatic increase in the rate of methylisothiazolinone contact allergy in Belgium: a multicentre study. *Contact Dermatitis*. 2014;71(1):41-48.
- Aerts O, Lambert J, Goossens A. Cross-reactivity between methylisothiazolinone and octylisothiazolinone? *Contact Dermatitis*. 2014;70(Suppl. 1):114.
- Aalto-Korte K, Suuronen K. Patterns of concomitant allergic reactions in patients suggest cross-sensitization between octylisothiazolinone and methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. 2017;77(6):385-389.
- Schwensen JF, Bonefeld CM, Zachariae C, et al. Cross-reactivity between methylisothiazolinone, octylisothiazolinone and benzisothiazolinone using a modified local lymph node assay. *Br J Dermatol*. 2017;176(1):176-183.
- Rustemeyer T, de Groot J, von Blomberg BME, Bruynzeel DP. Assessment of contact allergen cross-reactivity by retesting. *Exp Dermatol*. 2002;11(3):257-265.
- Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73(4):195-221.
- Mose AP, Frost S, Ohlund U, Andersen KE. Allergic contact dermatitis from octylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. 2013;69(1):49-52.
- Recke A, Recke AL, Jappe U. Periorbital contact dermatitis caused by octylisothiazolinone in a floor-cleaning agent. *Contact Dermatitis*. 2015;72(5):339-341.
- Aerts O, Meert H, Romaen E, et al. Octylisothiazolinone, an additional cause of allergic contact dermatitis caused by leather: case series and potential implications for the study of cross-reactivity with methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. 2016;75(5):276-284.
- Raison-Peyron N, Amsler E, Pecquet C, et al. Severe allergic contact dermatitis caused by octylisothiazolinone in a leather sofa: two new cases. *Contact Dermatitis*. 2017;77(3):176-178.
- Aerts O, Meert H, Goossens A, Janssens S, Lambert J, Apers S. Methylisothiazolinone in selected consumer products in Belgium: adding fuel to the fire? *Contact Dermatitis*. 2015;73(3):142-149.
- García-Hidalgo E, Sottas V, von Goetz N, Hauri U, Bogdal C, Hungerbühler K. Occurrence and concentrations of isothiazolinones in detergents and cosmetics in Switzerland. *Contact Dermatitis*. 2017;76(2):96-106.
- Thomsen AV, Schwensen JF, Bossi R, et al. Isothiazolinones are still widely used in paints purchased in five European countries: a follow-up study. *Contact Dermatitis*. 2018;78(4):246-253.
- Lepoittevin JP. L'allergie croisée: mythe ou réalité. *Pragères en Dermato-Allergologie*. Strasbourg: John Libbey; 2010:79-84.
- Debeuckelaere C, Moussallieh FM, Elbayed K, 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 Dermatitis*. 2016;74(3):159-167.
- Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Concomitant reactivity to methylisothiazolinone, benzisothiazolinone, and octylisothiazolinone. International Network of Departments of Dermatology data, 2009–2013. *Contact Dermatitis*. 2015;72(5):337-339.
- Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Recent increase in allergic reactions to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: is methylisothiazolinone the culprit? *Contact Dermatitis*. 2012;67(6):334-341.
- Isaksson M, Bruze M, Gruvberger B. Cross-reactivity between methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone, methylisothiazolinone, and other isothiazolinones in workers at a plant producing binders for paints and glues. *Contact Dermatitis*. 2008;58(1):60-62.
- Geier J, Schnuch A. No cross-sensitization between MCI/MI, benzisothiazolinone and octylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. 1996;34(2):148-149.
- Craig S, Urwin R, Latheef F, Wilkinson M. Patch test clinic experience of potential cross-reactivity of isothiazolinones. *Contact Dermatitis*. 2017;76(5):299-300.

24. Holden C, Sabroe R. The frequency of contact allergy to four isothiazolinones in a general patch-test population, including a pilot study to determine the optimum patch test concentrations of benzisothiazolinone and octylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. 2016; 75(Suppl. 1):37-59.
25. Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):267-276.
26. Wilkinson M, Gonçalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis*. 2019;80(1):1-4.
27. Aerts O, Goossens A, Lambert J, Lepoittevin JP. Contact allergy caused by isothiazolinone derivatives: an overview of non-cosmetic and unusual cosmetic sources. *Eur J Dermatol*. 2017;27(2):115-122.
28. Björk AK, Bruze M, Engfeldt M, Nielsen C, Svedman C. The reactivity of the back revisited. Are there differences in reactivity in different parts of the back? *Contact Dermatitis*. 2017;76(1):19-26.
29. Aalto-Korte K, Alanko K, Henriks-Eckerman ML, Kuuliala O, Jolanki R. Occupational allergic contact dermatitis from 2-N-octyl-4-isothiazolin-3-one. *Contact Dermatitis*. 2007;56(3):160-163.
30. Aalto-Korte K, Alanko K, Kuuliala O, Jolanki R. Late reactions in patch tests: a 4-year review from a clinic of occupational dermatology. *Contact Dermatitis*. 2007;56(2):81-86.

How to cite this article: Russo JP, Aerts O. In vivo demonstration of immunologic cross-reactivity to octylisothiazolinone in patients primarily and strongly sensitized to methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. 2020; 1-7. <https://doi.org/10.1111/cod.13661>

Lista de Tablas

Número	Título	Página
Tabla 1	Diferencias de CIM entre la MI y otros conservantes para bacterias y hongos patógenos	15
Tabla 2	Concentraciones límites aceptadas para el uso de MI y la MCI en distintas regiones	20
Tabla 3	Batería de alérgenos estándar latinoamericana	28
Tabla 4	Gradación de la reacción del patch test del Grupo de Investigación Internacional de Dermatitis de Contacto (IRGCD)	29
Tabla 5	Ranking de sensibilización 2016-2017 de la prueba del parche	34
Tabla 6	Productos implicados en los casos con relevancia actual a MI	38
Tabla 7	Características observadas en las dermatitis alérgicas de contacto ocupacionales a la MI	40
Tabla 8	Comparaciones de porcentaje de positividad a la MI de acuerdo con el tipo de legislación	43
Tabla 9	Comparaciones estimativas de sensibilización a la MI en distintos centros de testeo	44
Tabla 10	Resultados descriptivos para evaluar diferencias en la sensibilización a la MI de acuerdo con el tipo de legislación	45
Tabla 11	Test de Shapiro-Wilk para establecer la normalidad de la distribución	46
Tabla 12	Diferencias significativas en números de casos entre legislación dura y blanda	46

Tabla 13	Prueba de Levene y prueba T de Student	47
Tabla 14	Concentraciones de derivados de la isotiazolinona en productos utilizados en la UE	95

Lista de Gráficos

Número	Título	Página
Gráfico 1	Topografías afectadas en pacientes sensibilizados a la metilisotiazolinona	36
Gráfico 2	Reacciones concomitantes en pacientes sensibilizados a MI	37

Lista de Figuras

Número	Título	Página
Figura 1	Estructura química de la MI y MCI	14
Figura 2	Parches epicutáneos donde se colocan los alérgenos a testificar	26
Figura 3	Colocación de los parches en la región posterior dorsal el día 1.	27
Figuras 4-6	Gradación de la reacción de la prueba del parche/ lectura de las reacciones: (+), (++) , (+++).	29
Figura 7-12	Dermatitis alérgica de contacto facial en usuaria de filtro solar que presentaba MI y formaldehído y fragancias como reacción concomitante. Se observa la presencia de estas sustancias en la etiqueta de ingredientes.	34
Figura 13-18	Dermatitis alérgica de contacto en manos de trabajadora de limpieza que	35

	resultó en un eczema no ocupacional por el uso de crema para manos con MI. Se observan múltiples sensibilizaciones concomitantes.	
Figura 19-21	Paciente con eczema alérgico de contacto facial, con importante afectación palpebral, por champú que contiene MCI y MI	39
Figura 22	Dermatitis alérgica de contacto ocupacional en manos y muñecas de masajista que utiliza cremas y fomentos con MI y otros conservantes	42
Figura 23	Segunda lectura a las 96 horas donde se observa sensibilización a la MI y Kathon CG (MCI/ MI) entre otros conservantes como Euxyl k400	42

Glosario

DAC	Dermatitis alérgica de contacto
MCI	Metilcloroisotiazolinona
MI	Metilisotiazolinona
UE	Unión Europea
SE	Error estándar
M	Media
CG	Cosmetic Grade
BIT	Benzilisotiazolinona
OIT	Octilisotiazolinona
PPM	Partículas por millón
CIM	Concentración inhibitoria mínima
LLNA	Local lymph node assay (ensayo de nódulo linfático local)

AOO	Aceite de oliva
PG	Propilenglicol
HSA	Albúmina sérica humana
RA	Relevancia actual
RP	Relevancia pasada
RD	Relevancia desconocida
DE	Desvío estándar
RI	Reacción Irritativa
MBZT	Mercaptobenzotiazol
FMH	Formaldehido
Ni	Níquel
Qt15	Quaternium 15
Tiom	Tiomersal
FMI	Fragance mix I
FMII	Fragance mix II
CPB	Cocamidopropilbetaina
PPD	Parafenilendiamina
MOHALFA	Índice: Male/ Occupation/ Hand/ Atopic condition/ Leg/ Face/ Age
ROAT	Repeated opened application test
SCCS	Science Committee on Consumer Safety
SCCP	Science Committee on Consumer Products
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria
ECHA	European Chemicals Agency