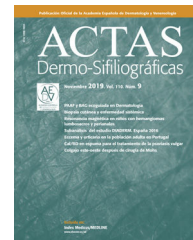




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Dermatitis alérgica de contacto a productos oftalmológicos: revisión de los alérgenos de uso frecuente en España

M.D. Pegalajar-García^a, B.A. Coronel-González^b y F.J. Navarro-Triviño^{a,*}

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^b Servicio de Alergología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

Recibido el 27 de julio de 2023; aceptado el 6 de febrero de 2024

PALABRAS CLAVE

Dermatitis alérgica de contacto;
Productos oftalmológicos;
Dermatitis palpebral;
Dermatitis periocular.

KEYWORDS

Allergic contact dermatitis;
Topical ophthalmic drugs;
Eyelid dermatitis;
Periocular dermatitis

Resumen La dermatitis alérgica de contacto inducida por el uso de productos oftálmicos es una de las causas más frecuentes de dermatitis palpebral. La introducción de nuevas formulaciones, tanto de principios activos como de excipientes, así como la ausencia de comercialización de algunos de ellos, se convierte en un verdadero reto el estudio de pruebas epicutáneas en pacientes cuya fuente de contacto son los productos oftálmicos. A lo largo del manuscrito se han recogido los productos de uso oftálmico más relevantes en nuestro Sistema Nacional de Salud, incluyendo la información referente a los alérgenos comercializados, así como la concentración y vehículo recomendado para aquellos que no se encuentran disponibles comercialmente. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Allergic Contact Dermatitis to Topical Ophthalmic Drugs: Review of Frequently Used Allergens in Spain

Abstract Allergic contact dermatitis induced by the use of ophthalmic topical drugs is one of the most common causes of eyelid dermatitis. The introduction of new formulations, both of active ingredients and excipients, and the lack of marketing in some of them, makes patch testing in patients whose source of contact are topical ophthalmic drugs truly challenging. Across this manuscript, most, if not all, topical ophthalmic drugs used in our national health system have been collected, including information on the allergens available, and the concentration and vehicle advised for those that still remain unavailable. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of AEDV. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: md.pegalajar.g@gmail.com (F.J. Navarro-Triviño).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.02.020>

0001-7310/Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: M.D. Pegalajar-García, B.A. Coronel-González and F.J. Navarro-Triviño, Dermatitis alérgica de contacto a productos oftalmológicos: revisión de los alérgenos de uso frecuente en España, ACTAS Dermo-Sifiliográficas, <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.02.020>

Introducción

La dermatitis alérgica de contacto (DAC) de localización palpebral y/o periocular es una de las causas más frecuentes de erupciones eczematosas en esta zona^{1,2}, seguido de la dermatitis atópica, dermatitis seborreica, y psoriasis. Parece existir una predilección por el sexo femenino¹. Sin duda puede ser un reto diagnóstico si no se realiza una anamnesis dirigida y completa, considerando los antecedentes personales y familiares de interés, la presencia actual o pasada de signos clínicos de otra dermatosis, así como la posible relación cronológica entre la aplicación de productos oftálmicos (tanto de prescripción médica como aquellos de venta libre). Aunque no se dispone de datos epidemiológicos concretos respecto a la DAC por productos oftálmicos, las recientes publicaciones refieren un aumento del número de casos en los últimos años, tanto por alérgenos ya conocidos, como el cloruro de benzalconio, así como por nuevas moléculas.

Existen diferencias en cuanto a la prescripción de principios activos según el país, lo que sugiere distintas tasas de sensibilización para las moléculas comercializadas, de modo que consideramos más interesante para nuestro medio la revisión de los productos oftálmicos prescritos a nivel nacional.

Sin duda, el mayor reto del estudio de estos pacientes es confeccionar una batería de alérgenos completa que permita la realización de pruebas epicutáneas adecuadamente. Aunque la tendencia es utilizar los productos comercializados sin modificar (no separando sus distintos componentes –principio/s activo/s, excipientes–), la realidad es que la interpretación de las reacciones debe hacerse con precaución dado que esta metodología no concluye cuál es el alérgeno responsable de la sensibilización, de ahí la importancia de disponer de series completas de alérgenos, o una colaboración adecuada por parte del fabricante.

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de la literatura más relevante sobre DAC palpebral inducida por productos oftalmológicos, facilitando asimismo los principales alérgenos y vehículos en función del tipo de clase farmacológica para poder ser estudiados mediante pruebas epicutáneas. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica incluyendo los artículos que se consideraron más relevantes (series de casos o revisiones de la literatura más completas o actualizadas, publicaciones de interés sobre fármacos de uso habitual no incluidas en las revisiones) publicados en los últimos 10 años en la base de datos *PubMed* en el mes de mayo de 2023. Como palabras clave en el apartado de búsqueda se emplearon los términos (eyelid contact dermatitis) / (parpebral dermatitis) / (periocular dermatitis) / (periorbital dermatitis) AND (ophthalmic medications) / (ophthalmic products) / (eye products) / (eyedrops). La información sobre la composición de productos oftalmológicos comercializados y su uso se obtuvo introduciendo en la página web de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (CIMA) los nombres comerciales de los fármacos correspondientes. Se dividieron los apartados del artículo en función de las clases terapéuticas entre los tres revisores, que realizaron de forma independiente y manual la selección y revisión de los artículos, y la redacción del texto, realizando posteriormente una revisión conjunta final.

Presentación clínica

Las lesiones se localizan principalmente en la zona palpebral y/o periocular, habitualmente unilateral (salvo aplicación del tratamiento en ambos ojos), y fundamentalmente en forma de dermatitis (en sus distintas fases: aguda, subaguda, crónica). El prurito es el síntoma principal. Algunos pacientes también refieren sensación de quemazón o de cuerpo extraño². La conjuntivitis puede ser una forma clínica de DAC oftálmica, aunque probablemente será el oftalmólogo quien valore al paciente, donde la sospecha de sensibilización será clave a la hora de que realicen la derivación oportuna a dermatología para el estudio de pruebas epicutáneas.

La forma de presentación de la dermatitis puede identificarse en varios patrones descritos en la literatura³, donde el patrón de goteo parece ser el más característico. Las placas eritematoescamosas suelen ser bastante más frecuentes que la presencia de vesiculación. En caso de vesiculación deberá descartarse una posible infección por virus herpes. Dentro del diagnóstico diferencial puede incluirse enfermedades como la rosácea, dermatomiositis, o la celulitis preseptal³. La forma autotransportada (mano-carra), aerotransportada⁴, y la conubial⁵ deben ser consideradas en estos pacientes, cuya fuente de contacto del alérgeno causal no suele ser de origen oftalmológico. La ausencia de mejoría de las lesiones a pesar de un correcto tratamiento con antiinflamatorios (corticoides y/o inhibidores de la calcineurina tópicos) deben hacernos sospechar una sensibilización al corticoide⁶, o a los excipientes como el propilenglicol⁷.

Pruebas epicutáneas

A la serie estándar española, en nuestro caso la recomendada por el *Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC)*⁸, se debería añadir los alérgenos incluidos en el/los productos problema (colirios, soluciones, etc.). La mayoría de los principios activos no están comercializados, por tanto, en general suele utilizarse el propio producto «sin modificar».

Los conservantes clásicos como el cloruro de benzalconio, propilenglicol, EDTA, o timerosal, entre otros, sí están disponibles en preparados comercializados, aunque no se dispone de todos los presentes en los distintos preparados oftalmológicos.

Es recomendable realizar lecturas tardías más allá de las 96 h (preferiblemente a los 7 y los 14 días), dado que los corticoides o los aminoglucósidos pueden mostrar reacciones positivas más tarde⁹. En aquellos casos que sea necesario, la realización del Repeat Open Application Test (ROAT) con el colirio en la flexura antecubital dos veces al día durante un periodo de 2-3 semanas puede ser de gran utilidad. El ROAT¹⁰ puede realizarse antes de las pruebas epicutáneas para confirmar la sospecha de DAC al mismo, o posterior a la realización de las pruebas epicutáneas, siendo estas negativas para el producto, pero la sospecha continúa siendo alta para la sensibilización. El test de uso (aplicar el producto oftalmológico como indican las instrucciones de uso) puede ser útil cuando el ROAT y las pruebas epicutáneas son ambas negativas¹¹, incluso en los casos de

Tabla 1 Serie de medicación oftálmica comercializada por Martitor

Sulfato de atropina 1% agua
Cloruro benzalconio 0,1% agua
Cloranfenicol 5% vaselina
Digluconato clorhexidina 0,5% agua
Digluconato clorhexidina 1% agua
HCl clorotetraciclina 1% vaselina
Dexpantenol 5% vaselina
Diclofenaco 5% vaselina
Disodio edetato (EDTA) 1% vaselina
Ácido fusídico 2% vaselina
Sulfato gentamicina 20% vaselina
Sulfato kanamicina 10% vaselina
Sulfato neomicina 20% vaselina
Oxitetraciclina 3% vaselina
Hidrocloruro fenilefrina 10% agua
Hidrocloruro pilocarpina 1% agua
Sulfato poliximina B 3% vaselina
Predisolona 1% vaselina
Sodio disulfito 1% vaselina
HCl tetracaína 1% vaselina
Tiomerosal 0,1% vaselina

conjuntivitis¹². El prick test puede ser interesante para el estudio de hipersensibilidad al látex como responsable de la DAC palpebral¹³. El *scratch* test sí puede ser de utilidad en casos seleccionados¹⁴. La colaboración de los fabricantes cuando se solicita la composición del producto de forma individualizada suele ser escasa, esto dificulta aún más el estudio del paciente. La serie oftálmica comercializada por Martitor incluye 20 alérgenos (tabla 1)¹⁵, y puede ser de utilidad en algunos casos, aunque siguen faltando algunos de los principios activos y/o excipientes para conformar una serie específica de oftalmología completa.

Grupos farmacológicos e ingredientes

La lista de productos oftálmicos comercializados es extensa, de modo que se ha focalizado la información en los colirios y pomadas oftálmicas. En la tabla 2 encontrará los distintos nombres comerciales con sus principios activos y excipientes.

Antibióticos

Son utilizados para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana y como profilaxis preoperatoria. Su aplicación tópica se ha visto involucrada en reacciones alérgicas que van desde leves hasta mortales. Los aminoglucósidos, las sulfonamidas y los polipéptidos figuran entre las clases de antibióticos de aplicación tópica más alérgicas¹⁶. En la bibliografía actual no se encuentran informes publicados de dermatitis alérgica de contacto a formulaciones oftálmicas tópicas de tetraciclinas y fluoroquinolonas¹⁷.

Aminoglucósidos

La neomicina es reconocida por su elevado poder de sensibilización que alcanza prevalencias de hasta el 4%, seguida

de la gentamicina, que puede causar una serie de efectos tóxicos en la superficie ocular pero rara vez relacionada como agente causal de DAC. Existen 6 casos descritos de DAC con prueba epicutánea positiva a gentamicina¹⁷. La tobramicina es considerada un aminoglucósido bien tolerado y de bajo poder alergogénico, sin embargo, en los últimos años han aumentado el número de publicaciones respecto a la sensibilización¹⁸ a este fármaco ampliamente utilizado en nuestro medio.

La reactividad cruzada entre la neomicina y otros antibióticos aminoglucósidos (gentamicina, kanamicina y tobramicina) ha sido publicada^{19,20}. Sin embargo, es importante destacar que depender de la neomicina como marcador de sensibilidad a este grupo no es suficiente, ya que existen publicaciones donde la positividad a la tobramicina no se acompaña de una prueba epicutánea positiva a neomicina²¹.

Cloranfenicol

Este antibiótico está disponible en colirio y pomada, utilizado para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana y rara vez implicado en la aparición de DAC²². Se ha publicado en la literatura 7 casos de sensibilización a cloranfenicol, describiéndose en uno de ellos una reacción anafiláctica²³.

Macrólidos

La DAC a estos antibióticos es extremadamente rara. Se ha publicado algún caso de DAC a colirio con azitromicina²⁴, confirmada con pruebas epicutáneas.

Vancomicina

Antibiótico usualmente reservado para infecciones graves. Hasta la fecha, solo existe un caso descrito de DAC con prueba epicutánea positiva²⁵. Dado que no existe presentación comercializada debe ser formulado para la realización de las pruebas epicutáneas.

Sulfonamidas

A pesar de ser un grupo farmacológico con cierto potencial alergogénico, las sulfonamidas tópicas son muy poco utilizadas hoy en día, siendo remplazadas por otros antibióticos más efectivos y seguros¹⁷.

Quinolonas

Se prescriben para infecciones por bacterias grampositivas y gramnegativas. Destacan por su potencial fotosensibilizante²⁶. No se han publicado casos de DAC a quinolonas cuyo origen sea de aplicación oftálmica.

Antivirales

El antivirico oftálmico tópico más utilizado es el aciclovir, normalmente bien tolerado durante un periodo de aplicación corto de 7 a 10 días. La DAC a aciclovir es infrecuente, pero se ha descrito queratopatía punteada con pruebas epicutáneas positivas con aciclovir 3% en vaselina¹⁷.

Tabla 2 Principales productos oftálmicos de prescripción médica, grupo farmacológico, nombre comercial, principio activo y excipientes

Grupo farmacológico	Nombre comercial	Ingredientes (principio activo y excipientes)
ANTIBIÓTICOS Aminoglucósidos	Tobrex®	Tobramicina (3mg/ml), cloruro de benzalconio (0,2 mg), ácido bórico (12,4 mg), sulfato sódico anhidro (1,52mg), cloruro de sodio (2,78mg), tiloxapol, ácido sulfúrico y/o hidróxido de sodio (E-524) y agua purificada
	Tobradex®	Dexametasona/ tobramicina (1mg/3 mg por mL), cloruro de benzalconio (0,1 mg), edetato de disodio (0,1 mg), cloruro de sodio (3 mg), sulfato de sodio anhidro (12 mg), tiloxapol, hidroxietilcelulosa, ácido sulfúrico y/o hidróxido de sodio (E-524) y agua purificada
Anfenícoles	Colircusi Cloranfenicol®	Cloranfenicol (5 mg/ml), timerosal (0,1 mg), ácido bórico (11,47mg), borato sódico (1,43mg)
Macrólidos	Oftalmolosa Cusi Cloramfenicol®	Cloranfenicol (10 mg/g), colesterol, parafina líquida y vaselina blanca. No contiene excipientes
	Oftalmolosa Cusi Eritromicina®	Eritromicina (5 mg/g), colesterol, parafina líquida y vaselina blanca. No contiene excipientes
	Azydrop®	Azitromicina dihidrato (15mg/g), triglicéridos de cadena media. No contiene excipientes
Glucopéptidos (vancomicina)	No existe, es fórmula magistral	Vancomicina hidrocloreto (50 mg/mL), BSS (Balanced Salt Solution) 10 ml o suero glucosado 5%
Sulfonamidas	Ganticol colirio® (no disponible en España)	Sulfisoxazol 40 mg/ml (no se dispone de información sobre excipientes)
Quinolonas	Oftacilox®	Ciprofloxacino (3,5mg/mL), cloruro de benzalconio (0,06mg), edetato de disodio (0,5 mg), manitol (E-421) (46mg), ácido acético glacial, acetato sódico (0,3 mg), ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (E-524) y agua purificada
	Exocin®	Ofloxacino (3mg/mL), cloruro de benzalconio (0,05mg), cloruro de sodio (9 mg), hidróxido de sodio (E-524), ácido clorhídrico y agua purificada
ANTIVIRALES	Zovirax® pomada	Aciclovir (30mg/g), vaselina blanca. No contiene excipientes
	Virgan® gel 0,15%	Ganciclovir (1,5mg/g), carbómero (carbopol 974), sorbitol (250 mg), hidróxido de sodio (E-524) (7,5 – 12,5 mg), cloruro de benzalconio (0,375mg) y agua purificada
ANTI GLAUCOMATOSOS Análogos de la prostaglandina	Monoprost®:	latanoprost (50mcg/ml), hidroxiestearato de macrogol glicerol 40 (125mg), sorbitol (87,5 mg), carbómero 974P, macrogol 4000, edetato de disodio (1.250mg), hidróxido de sodio (E-524)(0-), agua para preparaciones inyectables
	Lumigan™:	bimatoprost (0,1mg/ml), cloruro de benzalconio (0-), cloruro sódico (0-), fosfato de sodio dibásico heptahidratado (0-), ácido cítrico monohidratado y agua purificada
	Xalatan™:	latanoprost (50mcg/ml), cloruro de sodio, cloruro de benzalconio , dihidrogenofosfatos de sodio monohidrato (E339i), fosfato disódico anhidro (E339ii), agua para preparaciones inyectables
B-bloqueantes	Timoftol®:	maleato de timolol (6,8 mg /mL), dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, hidrogenofosfato de disodio dodecahidrato, hidróxido de sodio, cloruro de benzalconio y agua para preparaciones inyectables
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	Trusopt®:	hidrocloreto de dorzolamida (22,26mg/mL), hidroxietilcelulosa, manitol (E-421) (23mg), citrato de sodio (E-331) (2,94mg), hidróxido de sodio (E-524), cloruro de benzalconio (75mcg) y agua para preparaciones inyectables

Tabla 2 (continuación)

Grupo farmacológico	Nombre comercial	Ingredientes (principio activo y excipientes)
Simpaticomiméticos	Azopt®:	brinzolamida (10mg/mL), cloruro de benzalconio (0-), carbómero 974P, edetato de disodio (0-), manitol (E-421), cloruro de sodio (0-), agua purificada, tiloxapol, ácido clorhídrico o hidróxido de sodio (E-524)
	Iopimax®	apraclonidina (10mg/mL), acetato de sodio (0,7 mg), cloruro de sodio (6 mg), ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (E-524) (0,2 mL) y agua purificada
	Alphagan®	tartrato de brimonidina (0,2mg/ml), cloruro de benzalconio (0,05mg), poli (alcohol vinílico), cloruro de sodio (7 mg), citrato de sodio (E-331), ácido cítrico monohidrato, hidróxido de sodio (E-524) (6,3-6,5 mg) o ácido clorhídrico y agua purificada
Parasimpaticomiméticos	Brimvera®	tartrato de brimonidina (2,9mg/mL), poli (alcohol vinílico), cloruro de sodio (6,90mg), citrato de sodio (E-331) (4,7 mg), ácido cítrico monohidrato, ácido clorhídrico o hidróxido de sodio (E-524) (0-9,38mg) y agua para preparaciones inyectables
	Colircusi®:	pilocarpina hidrocloreto (20mg/mL), cloruro de benzalconio (0,1 mg), povidona, cloruro de sodio (4,5 mg), borato sódico (Bórax)(0,4 mg) y agua purificada
Combinaciones	Duokopt®	timolol maleato (6,83mg/ml), dorzolamida hidrocloreto (22mg/ml), hidroxietilcelulosa, manitol (E-421), citrato sódico (E-331), hidróxido sódico (E-524) y agua para preparaciones inyectables
	Combigan®	maleato de timolol (6,8mg/ml), tartrato de brimonidina (1,3mg/ml), cloruro de benzalconio (0,05mg), fosfato sódico monobásico monohidratado (4,3 mg), fosfato sódico dibásico heptahidrato (21,5 mg), ácido clorhídrico o hidróxido de sodio (E-524) y agua purificada
	Ganfort®	maleato de timolol (6,8mg/ml), bimatoprost (0,3mg/ml), cloruro de benzalconio (conservante), cloruro sódico (6,8 mg), hidrogenofosfato de sodio heptahidrato (2,68mg), ácido cítrico monohidratado, ácido clorhídrico o hidróxido de sodio (E-524) y agua purificada
	Simbrinza®:	brinzolamida (10mg/ml), tartrato de brimonidina (2mg/ml), cloruro de benzalconio (0,03mg), propilenglicol , carbómero 974P, ácido bórico (3 mg), manitol (E-421) (3 mg), cloruro de sodio (2,3 mg), tiloxapol, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (E-524) y agua purificada
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS	Voltaren®:	diclofenaco sódico (1mg/ml), cloruro de benzalconio (0,05mg), edetato disódico (1,00mg), hidroxipropil gamma-ciclodextrina (20,00mg), ácido clorhídrico, propilenglicol (19,00mg), trometamol, tiloxapol, agua para inyectable
	Acular®:	ketorolaco trometamol (5mg/ml), cloruro de benzalconio (0,1 mg), edetato disódico (1 mg), octoxinol 40, cloruro de sodio (7,9 mg), hidróxido sódico (E-524) o ácido clorhídrico y agua purificada
	Nevanac®	nepafenaco (1mg/1ml), cloruro de benzalconio , carbómero, edetato de disodio, manitol (E-421), cloruro de sodio, tiloxapol y agua purificada
	Yellox®	bromfenaco (0,9mg/1ml), ácido bórico, borato sódico (Bórax), sulfato de sodio anhidro (E-221), cloruro de benzalconio , tiloxapol, povidona (K30), edetato de disodio, hidróxido de sodio (E-524), agua para preparaciones inyectables
ANESTÉSICOS TÓPICOS	Colurofta®	Tetracaína hidrocloreto 1 mg/ml, oxibuprocaina hidrocloreto 4 mg/ml, clorobutanol, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de sodio dodecahidrato y agua purificada
	Colorcusi fluotest®	fluoresceína sódica 2,5 mg/ml, hidrocloreto de oxibuprocaina 4 mg/ml, clorobutanol, polividona, edetato disódico, ácido bórico y agua purificada

Tabla 2 (continuación)

Grupo farmacológico	Nombre comercial	Ingredientes (principio activo y excipientes)
TINCIONES PARA EXPLORACIÓN	Fydrane®	tropicamida, fenilefrina y lidocaína, cloruro de sodio, fosfato disódico dodecahidrato, fosfato disódico dihidrato, edetato de disodio, agua para preparaciones inyectables
	Colircusí Fluoresceína®	Cada ml de solución contiene 20 mg de fluoresceína sódica, 0,05 mg de tiomersal y 0,05 mg de acetato de fenilmercurio , cloruro sódico y agua purificada
MIDRIÁTICOS Y CICLOPÉJICOS	Colircusí tropicamida®:	Tropicamida, cloruro de benzalconio , ácido clorhídrico concentrado, edetato de disodio, cloruro de sodio y agua purificada
	Colircusí fenilefrina®:	fenilefrina hidrocloreto (10%), tiomersal , hidrogenofosfato de disodio dodecahidrato, sulfato de sodio anhidro y agua purificada
	Colirofta ciclopléjico®:	ciclopentolato hidrocloreto (1%), parahidroxibenzoato de metilo (E-218), parahidroxibenzoato de propilo (E-216), cloruro de sodio y agua purificada
	Colirofta atropina®:	sulfato de atropina 1%, parahidroxibenzoato de metilo (E-218), parahidroxibenzoato de propilo (E-216), cloruro de sodio, hidrogenofosfato de sodio dodecahidrato, dihidrogenofosfato de potasio y agua purificada
ANTIISTAMÍNICOS Y CROMONAS	Tebarat®	hidrocloreto de azelastina (0,05%), hipromelosa, sorbitol líquido, edetato de disodio, hidróxido sódico, alcohol polivinílico y agua purificada
	Zaditen®:	Ketotifeno , glicerol (E422), hidróxido de sodio (E524) y agua para preparaciones inyectables
	Opatanol®:	hidrocloreto de olopatadina, cloruro de benzalconio , cloruro de sodio, hidrogenofosfato de disodio dodecahidrato (E339), ácido clorhídrico (E507) y/o hidróxido de sodio (E524) y agua purificada
CORTICOIDES	Cusicrom fuerte oftálmico®:	cromoglicato de sodio, cloruro de benzalconio , polisorbato 80, edetato de disodio y agua purificada
	Maxidex colirio®	dexametasona 0,1%, cloruro de benzalconio , hidrogenofosfato de disodio anhidro, polisorbato 80, edetato de disodio, cloruro de sodio, hipromelosa, ácido cítrico monohidrato y/o hidróxido de sodio y agua purificada
	FML colirio®	fluorometolona 0,1%, poli (alcohol vinílico), cloruro de benzalconio , edetato de disodio, cloruro de sodio, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de sodio heptahidrato, polisorbato 80, hidróxido de sodio (para ajustar pH) y agua purificada.
	Oftalmolosa cusi® pomada ocular Predforte®	hidrocortisona acetato (1,5%), lanolina , parafina líquida, vaselina blanca. prednisolona acetato, cloruro de benzalconio 0,06 mg, polisorbato 80, ácido bórico, citrato de sodio, cloruro de sodio, edetato disódico, hidroxipropilmetilcelulosa, agua purificada, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico

Se ha resaltado en negrita los alérgenos más frecuentes publicados en la literatura.

Antiglaucomatosos

Constituyen un amplio grupo de preparados oculares. Utilizados durante largos periodos de tiempo y, generalmente, en combinación con otros agentes que también controlan

la presión intraocular, incrementando así el riesgo de sensibilización²⁷.

Análogos de la prostaglandina

Son utilizados como tratamiento de primera línea en el glaucoma. En comparación con otros antiglaucomatosos, tienen

mínimos efectos sistémicos y muy pocos efectos adversos locales. La DAC por estos fármacos es poco frecuente. Se han publicado en la literatura múltiples casos de DAC a latanoprost^{28,29}. Los pacientes sensibilizados a latanoprost pueden tolerar bimatoprost como alternativa³⁰.

Beta-bloqueantes

Fármacos considerados de segunda línea en el tratamiento del glaucoma. Actualmente son prescritos como terapia dual con los análogos de la prostaglandina. Este grupo es capaz de provocar efectos adversos locales y sistémicos, incluidas las reacciones de hipersensibilidad tipo IV³¹. Se publicó un estudio retrospectivo de DAC a beta-bloqueantes³² donde se registró sensibilización a timolol, levobunolol, metipranolol, betaxolol, befunolol, carteolol y metoprolol.

La reactividad cruzada entre ellos es impredecible, aunque se han publicado casos de reacción cruzada entre timolol y levobunolol³³.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Los inhibidores tópicos y sistémicos de la anhidrasa carbónica son agentes sulfonamídicos utilizados para reducir la presión intraocular. El más utilizado de forma tópica es el clorhidrato de dorzolamida³⁴. Se ha publicado en la literatura DAC en forma de conjuntivitis o dermatitis periorbitaria con el uso de este grupo farmacológico^{35–37}. Se ha publicado un caso de DAC a brinzolamida³⁸.

Simpaticomiméticos

Dentro de los α -1 agonistas se encuentran la fenilefrina³⁹ y la dipivefrina⁴⁰ (profármaco de la epinefrina), ambos publicados como responsables de DAC. Erdmann et al.⁴¹ no encontraron reactividad cruzada entre fenilefrina y otros simpaticomiméticos estructuralmente relacionados, como la epinefrina o la efedrina. Sin embargo, sí se ha descrito una reacción cruzada con la pseudoefedrina⁴², utilizada frecuentemente en fármacos anticonjuntivales. Se ha publicado reportado un caso grave de queratoconjuntivitis fulminante descrito con el uso de fenilefrina⁴³.

Existen dos agonistas α -2 adrenérgicos, el hidrocloreto de apraclonidina y el tartrato de brimonidina. A día de hoy existe un único caso informe de sensibilidad a la apraclonidina⁴⁴, con reacción muy intensa en la prueba epicutánea con el colirio y la apraclonidina pura. Existe un riesgo del 22,7% de que se produzca una reacción alérgica a la brimonidina en pacientes con alergia conocida a la apraclonidina⁴⁵, pese a lo cual este dato no ha sido considerado de alto riesgo, y el autor abogó por el tartrato de brimonidina como una alternativa segura en pacientes diagnosticados de alergia de contacto a la apraclonidina.

Parasimpaticomiméticos

El clorhidrato de pilocarpina es un agente miótico utilizado para reducir la presión intraocular en el glaucoma de ángulo cerrado. Se han publicado varios casos de sensibilización a pilocarpina⁴⁶, uno de ellos de tipo fotoalérgico⁴⁷.

Combinaciones de diferentes grupos de fármacos antiglaucomatosos

Las combinaciones son frecuentes en el tratamiento de enfermedades como el glaucoma. Los principios activos y los excipientes están disponibles en la [tabla 2](#).

Antiinflamatorios no esteroideos

Dentro de este grupo farmacológico se encuentran el diclofenaco, ketorolaco, ketoprofeno, nepafenaco y bromfenaco, entre otros. Se suelen prescribir para el manejo de la inflamación intra- y postoperatoria de cirugía oftalmológica. Se han publicado casos de sensibilización a diclofenaco⁴⁸, que además puede presentar reacción cruzada con indometacina⁴⁹. También existen casos de DAC a ketorolaco colirio⁵⁰. Aunque el ketoprofeno es conocido por su capacidad de sensibilización y ser responsable de reacciones fotoalérgicas de contacto⁵¹, hasta la fecha no se han publicado casos de DAC a ketoprofeno colirio.

Anestésicos

Aplicados en procedimientos quirúrgicos de corta duración, para extracción de cuerpos extraños, o bien como solución inyectable en procedimientos intraoculares. Los de mayor poder de sensibilización son los derivados del grupo éster, tetracaína⁵², proparacaína⁵³, y la oxibuprocaina⁵⁴, siendo común la sensibilización cruzada entre ellos¹⁶.

Midriáticos y ciclopéjicos

Son fármacos utilizados para producir dilatación pupilar en la exploración del fondo de ojo, para la realización de procedimientos quirúrgicos de la cámara anterior ocular y, en algunos casos, como tratamiento antiinflamatorio (uveítis, iritis, iridociclitis). Los principales sensibilizantes de este grupo son la fenilefrina⁴¹ (30% de todos los casos) y el sulfato de atropina^{55,56}. También se ha publicado algunos casos de DAC a tropicamida⁵⁷ y ciclopentolato⁵⁸. Estos fármacos se han asociado principalmente a cuadros de dermatitis periorcular, edema palpebral y blefarconjuntivitis, aunque se han descrito casos de DAC sistémica⁵⁹.

Antihistamínicos y cromonas

Son fármacos empleados en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica. Se ha publicado un caso de sensibilización a cromoglicato de sodio en colirio⁶⁰. En cuanto a los antihistamínicos, se ha observado una disminución de los casos de DAC tras la introducción de antihistamínicos de nueva generación. Se han publicado casos de DAC a ketotifeno⁶¹ y de maleato de feniramina⁶². El maleato de feniramina puede manifestar reacción cruzada con maleato dexclorfeniramina y maleato de clorfeniramina por la similitud en sus estructuras químicas². El caso publicado de sospecha de DAC a olopatadina⁶³ no fue confirmado mediante pruebas epicutáneas.

Corticoides

Se emplean para el tratamiento de patologías inflamatorias no infecciosas del segmento anterior del globo ocular, la córnea y la conjuntiva. Algunos ejemplos serían uveítis anterior, iridociclitis, queratitis de diversos orígenes (viral, primaveral, alérgica) o lesiones corneales por cuerpos extraños o quemaduras. La DAC a corticoides no es infrecuente, y algunos estudios indican que el riesgo de sensibilización podría relacionarse con el grupo corticoideo: los esteroides del Grupo 1 (p. ej., prednisolona, pivalato de tixocortol, budesonida, loteprednol, fluorometolona y difluprednato) y del Grupo 2 son los más propensos a causar alergia de contacto, mientras que los esteroides del Grupo 3 (p. ej., rimexolona, dexametasona) presentan menor riesgo de sensibilización⁶. La hidrocortisona, el pivalato de tixocortol o la budesonida se han publicado como los sensibilizantes más frecuentes en la literatura, aunque se han descrito casos por otros corticoides como los derivados de hidrocortisona (acetato de hidrocortisona, 17-butilato de hidrocortisona), dexametasona, acetato de prednisona, pivalato de prednisona, valerato de betametasona⁶⁴. La sensibilidad cruzada se considera un fenómeno frecuente, describiéndose casos de reacción cruzada entre hidrocortisona y pivalato de tixocortol. La sensibilidad a los corticosteroides debe sospecharse en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran su dermatitis ocular con el tratamiento con corticosteroides⁶⁴.

Antisépticos

Se han reportado casos de DAC periocular con la aplicación de povidona yodada diluida ocular⁶⁵, y de clorhexidina 0,5%⁶⁵. El digluconato de clorhexidina está comercializado, mientras que la povidona yodada no, cuyas diluciones no están estandarizadas⁶⁶ y por tanto la interpretación de las reacciones debe realizarse con precaución.

Miscelánea

Existen descritos en la literatura casos relacionados con sustancias naturales empleadas en productos oculares como la camomila¹⁶, una sustancia perteneciente al grupo de las lactonas sesquiterpénicas. El ácido retinoico se emplea en pomadas utilizadas para pacientes con secuelas corneales tras NET o penfigoide, habiéndose publicado un caso de dermatitis periocular bilateral⁶⁷.

La vitamina K1 es una vitamina lipofílica utilizada en cosmética para tratar los hematomas tras terapia láser o en el maquillaje de la región periocular. Su forma no oxidada fue retirada del mercado por su alto poder de sensibilización;

sin embargo, la molécula oxidada (epóxido de fitonadiona) sí se emplea dado su menor poder sensibilizante. Existen en la literatura casos de dermatitis periocular y facial por epóxido de fitonadiona debido a una sensibilización cruzada por la aplicación años antes de una crema periocular con su forma no oxidada⁶⁸. En cuanto a las lentes de contacto, se han publicado casos de alergia de contacto a los componentes de las propias lentes

–hidroxietil metacrilato, diacrilato de trietilenglicol– en pacientes con intolerancia a las mismas⁶⁹. Se ha descrito la aparición de DAC periocular tras la aplicación de mitomicina C⁷⁰, un antibiótico aislado del *Streptomyces caespitosus* empleado como quimioestático utilizado en el tratamiento de las neoplasias de la superficie ocular como el carcinoma espinocelular. También se han reportado casos de DAC por aplicación de lágrimas artificiales que contienen N-acetilcisteína¹⁶, un mucolítico utilizado para la xeroftalmia. Los inhibidores tópicos de la calcineurina son utilizados para el tratamiento a largo plazo de la dermatitis periocular/palpebral, y aunque se ha publicado la sensibilización a tacrolimus⁷¹ y pimecrolimus⁷², ningún caso fue de formulación oftálmica.

La comercialización de productos oftálmicos en monoterapia ha reducido considerablemente la sensibilización a conservantes. De hecho, actualmente los principios activos lideran las publicaciones sobre este tema. Aunque no es lo ideal, disponer de fármacos en monodosis libera al producto de conservantes y permite al dermatólogo realizar las pruebas epicutáneas con la fuente de contacto sospechosa con la posibilidad de que sea el único ingrediente, y por tanto, una interpretación de la prueba de una forma más convincente.

Otras fuentes de alérgenos responsables de dermatitis palpebral/periocular

Además de los productos oftálmicos, el maquillaje, hidratantes faciales, limpiadores faciales (conservantes, surfactantes), champú (perfumes, conservantes, surfactantes), acondicionador del pelo, pestañas postizas (acrilatos, colofonia), tinte de pelo (para fenilendiamina), fotoprotectores, rizador de pestañas (níquel, gomas), esponjas de maquillaje (gomas), joyería (metales), uñas acrílicas (autotransportado o dermatitis ectópica), uñas no acrílicas (resina tolueneformaldehído), plantas (aerotransportada), así como dermatitis connubiales (habitualmente por ingredientes de cosméticos). La anamnesis sigue siendo el punto clave para un enfoque adecuado de las pruebas epicutáneas. En la [tabla 3](#) encontrará el listado de alérgenos más frecuentemente parcheados en la DAC por productos oftalmológicos.

Tabla 3 Listado de alérgenos publicados en relación a la dermatitis de contacto alérgica de origen oftalmológico

Alérgeno	Concentración, vehículo	Comercializado (sí/no)
Mezcla caínas Ila	10%, vaselina	Sí
Eritromicina	1%, vaselina	Sí
Framicetina	20%, vaselina	Sí
Ácido fusídico	2%, vaselina	Sí
Clorhexidina digluconato	0,5%, agua	Sí
Povidona yodada	2-10%, agua	No
Propranolol hidrocortico	2%, agua	Sí
Ácido e-aminocaproico	1-2%, agua	No
Amerchol L101	50%, vaselina	Sí
Iso-Betadine	5% colirio	No
Fenilefrina	10%, agua o vaselina	Sí (AllergEAZE)
Bimatoprost	0,03% agua	No
Brinzolamida	1%, colirio	No
Edetato de sodio	1%, vaselina	Sí
Acetato fenilmercurio	0,01-0,05%, vaselina	Sí
Ácido tióctico	3%, agua	Sí
Dexametasona	1%, vaselina	Sí
Tobramicina	0,3%, agua	No
Timolol	1%, agua	No
Ketotifeno	0,7-2,5%, agua	No
Olopatadina hidrocortico	1,11%, agua	No
Diclofenaco sódico	2,5%-5%, vaselina	Sí
Sodio metabisulfito	1%, vaselina	Sí
Atropina	0,5%, agua	No
Dorzolamida	20-40%, agua	No
Pilocarpina hidrocortico	1%, agua	Sí (AllergEAZE)
Cloruro benzalconio	0,1%, vaselina	Sí
Cloruro de cetalconio	0,1%, vaselina	Sí (AllergEAZE)
Tiomersal	0,1%, vaselina	Sí
Acetato de prednisolona	1%, agua	No
Aciclovir	10% vaselina	Sí

Conclusión

La DAC por productos oftálmicos puede ser un reto diagnóstico importante que precisa estar familiarizado con los alérgenos disponibles comercializados. La preparación adecuada de los alérgenos, así como conocer los excipientes más importantes será clave para un adecuado estudio mediante pruebas epicutáneas. La colaboración con el oftalmólogo es importante para ayudar en la toma de decisiones respecto a las modificaciones de tratamiento, evitando las posibles reacciones cruzadas entre distintos fármacos, donde el dermatólogo puede facilitar información de especial interés según cada caso.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wolf R, Orion E, Tüzün Y. Periorbital (eyelid) dermatides. *Clin Dermatol*. 2014;32:131–40.
2. Amin KA, Belsito DV. The aetiology of eyelid dermatitis: a 10-year retrospective analysis. *Contact Dermatitis*. 2006;55:280–5.
3. Rozas-Muñoz E, Gamé D, Serra-Baldrich E. Allergic Contact Dermatitis by Anatomical Regions: Diagnostic Clues. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109:485–507.
4. Kolar I, Ljubojević Hadžavdić S. Allergic Contact Dermatitis Allergic Airborne Dermatitis, and Occupational Asthma Caused by (meth)acrylates in Artificial Nails. *Acta Dermatovenol Croat*. 2022;30:166–9.
5. Ferreira C, Rezende I, Guilherme A, Rosmaninho I, Lopes I. Allergic contact conjunctival dermatitis caused by hair products. *Contact Dermatitis*. 2019;80:186–7.
6. Svendsen SV, Bindslev-Jensen C, Mortz CG. Contact allergy to corticosteroids: Is the European baseline series sufficient? *Contact Dermatitis*. Epub ahead of print 15 June. 2023, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.14358>.
7. Patel K, Palmer A, Nixon R. Allergic contact dermatitis from propylene glycol: A case series from Australia. *Contact Dermatitis*. 2023;89:79–84.
8. Hervella-Garcés M, García-Gavín J, Silvestre-Salvador JF, Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC). The Spanish standard patch test series: 2016 update by the Spanish Contact Dermatitis and Skin Allergy Research Group (GEIDAC). *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:559–66.

9. Chaudhry HM, Drage LA, El-Azhary RA, Hall M, Killian J, Prakash AV, et al. Delayed Patch-Test Reading After 5 Days: An Update From the Mayo Clinic Contact Dermatitis Group. *Dermatitis*. 2017;28:253–60.
10. Hannuksela M, Salo H. The repeated open application test (ROAT). *Contact Dermatitis*. 1986;14:221–7.
11. Uyesugi BA, Sheehan MP. Patch Testing Pearls. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56:110–8.
12. Fauquert J-L, Jedrzejczak-Czechowicz M, Rondon C, Calder V, Silva D, Kvenshagen BK, et al. Conjunctival allergen provocation test?: guidelines for daily practice. *Allergy*. 2017;72:43–54.
13. Goossens A. Contact allergic reactions on the eyes and eyelids. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2004;11–7.
14. Hug K, Yawalkar N, Helbling A, Pichler WJ. Scratch-patch and patch testing in drug allergy-an assessment of specificity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003;13:12–9.
15. Smartpractice Canada [Internet]. Canada: Smartpractice Canada. [consultado 15 mayo 2023]. <https://www.smartpracticecanada.com/shop/style?id=SCSERIESEMINT>
16. Gilissen L, De Decker L, Hulshagen T, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by topical ophthalmic medications: Keep an eye on it! *Contact Dermatitis*. 2019;80:291–7.
17. Novitskaya ES, Dean SJ, Craig JP, Alexandroff AB. Current dilemmas and controversies in allergic contact dermatitis to ophthalmic medications. *Clin Dermatol*. 2011;29:295–9.
18. Özkaya E, Kesinkaya Z, Babuna Kobaner G. Tobramycin and antiglaucoma agents as increasing culprits of periorbital allergic contact dermatitis from topical ophthalmic medications: A 24-year study from Turkey. *Contact Dermatitis*. 2023;89:37–45.
19. Schorr WF, Ridgway HB. Tobramycin-neomycin cross-sensitivity. *Contact Dermatitis*. 1977;3:133–7.
20. Sanchez-Perez J, Lopez MP, De Vega Haro JM, García-Díez A. Allergic contact dermatitis from gentamicin in eyedrops, with cross-reactivity to kanamycin but not neomycin. *Contact Dermatitis*. 2001;44:54.
21. Hagen S, Grey K, Warshaw E. Tobramycin Sensitivity Is Not Consistently Detected by Neomycin on Patch Testing. *Dermatitis*. 2016;27:152–5.
22. Tabar AI, García BE, Rodríguez A, Quirce S, Olaguibel JM. Etiologic agents in allergic contact dermatitis caused by eyedrops. *Contact Dermatitis*. 1993;29:50–1.
23. Watts TJ. Severe delayed-type hypersensitivity to chloramphenicol with systemic reactivation during intradermal testing. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118:644–5.
24. Mendes-Bastos P, Bras S, Amaro C, Cardoso J. Non-occupational allergic contact dermatitis caused by azithromycin in an eye solution. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12:729–30.
25. Bernedo N, Gonzalez I, Gastaminza G, Audicana M, Fernández E, Muñoz D. Positive patch test in vancomycin allergy. *Contact Dermatitis*. 2001;45:43.
26. de Guidi G, Bracchitta G, Catalfo A. Photosensitization reactions of fluoroquinolones and their biological consequences. *Photochem Photobiol*. 2011;87:1214–29.
27. Holdiness MR. Contact dermatitis to topical drugs for glaucoma. *Am J Contact Dermat*. 2001;12:217–9.
28. Jerstad KM, Warshaw E. Allergic contact dermatitis to latanoprost. *Am J Contact Dermat*. 2002;13:39–41.
29. Lee JH, Kim TH, Kim S-C. Allergic contact dermatitis caused by topical eye drops containing latanoprost. *Ann Dermatol*. 2014;26:269–70.
30. Perez-Rodriguez E, Gonzalez-Perez R, Poza P, Feliciano L, López-Correcher B, Matheu V. Contact dermatitis caused by latanoprost-containing eye drops with good tolerance to bimatoprost eye drops. *Contact Dermatitis*. 2008;58:370–1.
31. De Groot AC, van Ginkel CJ, Bruynzeel DP, Smeenk G, Conemans JM. [Contact allergy to eyedrops containing beta-blockers]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1998;142:1034–6.
32. Jappe U, Uter W, Menezes de Pádua CA, Herbst RA, Schnuch A. Allergic contact dermatitis due to beta-blockers in eye drops: a retrospective analysis of multicentre surveillance data 1993–2004. *Acta Derm Venereol*. 2006;86:509–14.
33. Horcajada-Reales C, Rodríguez-Soria VJ, Suárez-Fernández R. Allergic contact dermatitis caused by timolol with cross-sensitivity to levobunolol. *Contact Dermatitis*. 2015;73:368–9.
34. Kluger N, Guillot B, Raison-Peyron N. Systemic contact dermatitis to dorzolamide eye drops. *Contact Dermatitis*. 2008;58:167–8.
35. Kluger N, Guillot B, Raison-Peyron N. Systemic contact dermatitis to dorzolamide eye drops. *Contact Dermatitis*. 2008;58:167–8.
36. Ventura MT, Viola M, Gaeta F, Buquicchio R, Romano A. Hypersensitivity reactions to ophthalmic products. *Curr Pharm Des*. 2006;12:3401–10.
37. Holdiness MR. Contact dermatitis to topical drugs for glaucoma. *Am J Contact Dermat*. 2001;12:217–9.
38. Navarro-Triviño FJ, Ruiz-Villaverde R. Periocular allergic contact dermatitis caused by brinzolamide. *Contact Dermatitis*. 2021;84:274–6.
39. Madsen JT, Andersen KE. Phenylephrine is a frequent cause of periorbital allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2015;73:64–5.
40. Vilaplana J, Zaballos P, Romaguera C. Contact dermatitis by dipivefrine. *Contact Dermatitis*. 2005;52:169–70.
41. Erdmann SM, Sachs B, Merk HF. Allergic contact dermatitis from phenylephrine in eyedrops. *Am J Contact Dermat*. 2002;13:37–8.
42. Gonzalo-Garijo MA, Perez-Calderon R, de Argila D, Rodríguez-Nevado I. Erythrodermia to pseudoephedrine in a patient with contact allergy to phenylephrine. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2002;30:239–42.
43. Kato M, Nitta K, Kano Y, Yamada M, Ishii N, Hashimoto T, et al. Case of phenylephrine hydrochloride-induced periorbital contact dermatitis with fulminant keratoconjunctivitis causing pseudomembrane formation. *J Dermatol*. 2018;45:e27–8.
44. Silvestre JF, Carnero L, Ramon R, Botella R. Allergic contact dermatitis from apraclonidine in eyedrops. *Contact Dermatitis*. 2001;45:251.
45. Williams GC, Orengo-Nania S, Gross RL. Incidence of brimonidine allergy in patients previously allergic to apraclonidine. *J Glaucoma*. 2000;9:235–8.
46. Cusano F, Luciano S, Capozzi M, Verrilli DA. Contact dermatitis from pilocarpine. *Contact Dermatitis*. 1993;29:99.
47. Helton J, Storrs FJ. Pilocarpine allergic contact and photocontact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1991;25:133–4.
48. Miyazato H, Yamaguchi S, Taira K, Asato Y, Yamamoto Y, Hagiwara K, et al. Allergic contact dermatitis due to diclofenac sodium in eye drops. *J Dermatol*. 2011;38:276–9.
49. Ueda K, Higashi N, Kume A, Ikushima-Fujimoto M, Ogiwara S. Allergic contact dermatitis due to diclofenac and indomethacin. *Contact Dermatitis*. 1998;39:323.
50. Rodriguez NA, Abarzuza R, Cristobal JA, Sierra J, Minguez E, Del Buey MA. [Eyelid contact allergic eczema caused by topical ketorolac tromethamine 0.5%]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006;81:213–6.
51. Devleeschouwer V, Roelands R, Garmyn M, Goossens A. Allergic and photoallergic contact dermatitis from ketoprofen: results of (photo) patch testing and follow-up of 42 patients. *Contact Dermatitis*. 2008;58:159–66.
52. Hansel K, Sensini C, Caposciutti P, Marietti R, TRamontana M, Bianchi L, et al. Systemic allergic dermatitis during tetracaine hydrochloride patch testing. *Contact Dermatitis*. 2021;85:596–8.
53. March C, Greenwood MA. Allergic contact dermatitis to proparacaine. *Arch Ophthalmol*. 1968;79:159–60.

54. Blaschke V, Fuchs T. [Relevant allergens by periorbital allergic contact dermatitis Oxybuprocain, an underestimated allergen]. *Ophthalmologe*. 2003;100:628–32.
55. de Misa RF, Suarez J, Feliciano L, López B. Allergic periocular contact dermatitis due to atropine. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28:97–8.
56. Decraene T, Goossens A. Contact allergy to atropine and other mydriatic agents in eye drops. *Contact Dermatitis*. 2001;45:309–10.
57. Haroun-Diaz E, Ruiz-Garcia M, de Luxan de la Lastra S, Pastor-Vargas C, De las Heras M, Sastre-Domínguez J, et al. Contact dermatitis to both tropicamide and phenylephrine eye drops. *Dermatitis*. 2014;25:149–50.
58. Camarasa JG, Pla C. Allergic contact dermatitis from cyclopentolate. *Contact Dermatitis*. 1996;35:368–9.
59. Alves PB, Figueiredo AC, Codeço C, Regateiro FS, Gonçalves M. A closer look at allergic contact dermatitis caused by topical ophthalmic medications. *Contact Dermatitis*. 2022;87:331–5.
60. Camarasa JG, Serra-Baldrich E, Monreal P, Soller J. Contact dermatitis from sodium-cromoglycate-containing eyedrops. *Contact Dermatitis*. 1997;36:160–1.
61. Smets K, Werbrout J, Goossens A, Gilissen L. Sensitization from ketotifen fumarate in eye drops presenting as chronic conjunctivitis. *Contact Dermatitis*. 2017;76:124–6.
62. Parente G, Pazzaglia M, Vincenzi C, Tosti A. Contact dermatitis from pheniramine maleate in eyedrops. *Contact Dermatitis*. 1999;40:338.
63. Suchi ST, Gupta A, Srinivasan R. Contact allergic dermatitis and periocular depigmentation after using olapatidine eye drops. *Indian J Ophthalmol*. 2008;56:439–40.
64. Chaudhari PR, Maibach HI. Allergic contact dermatitis from ophthalmics: 2007. *Contact Dermatitis*. 2007;57:11–3.
65. Ahlstrom MG, Skov L, Heegaard S, Zachariae C, Garvey LH, Johansen JD. Topical eye medications causing allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2023;88:294–9.
66. Amschler K, Fuchs T, Geier J, Buhl T. In search of a better patch test concentration for povidone-iodine. *Contact Dermatitis*. 2017;77:346–7.
67. Anderson A, Gebauer K. Periorbital allergic contact dermatitis resulting from topical retinoic acid use. *Australas J Dermatol*. 2014;55:152–3.
68. Schneller-Pavelescu L, Ochando-Ibernon G, Vergara-de Caso E, Silvestre-Salvador JF. 'Crossed' allergic contact dermatitis caused by oxidized vitamin K1 in a patient previously sensitized to non-oxidized vitamin K1. *Contact Dermatitis*. 2019;80:64–5.
69. Podmore P, Storrs FJ. Contact lens intolerance; allergic conjunctivitis? *Contact Dermatitis*. 1989;20:98–103.
70. Cumurcu T, Sener S, Cavdar M. Periocular allergic contact dermatitis following topical Mitomycin C eye drop application. *Cutan Ocul Toxicol*. 2011;30:239–40.
71. Shaw DW, Eichenfield LF, Shainhouse T, Maibach HI. Allergic contact dermatitis from tacrolimus. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:962–5.
72. Xiong M, Hylwa S. Too Much of a Good Thing? Allergic Contact Dermatitis to Pimecrolimus. *Dermatitis*; 33: e65-e66.