

Sensibilización de contacto al Euxyl K-400

M.T. Bordel-Gómez^a y A. Miranda-Romero^b

^aServicio de Dermatología. Complejo Asistencial Virgen de la Concha. Zamora.

^bServicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Facultad de Medicina. Valladolid. España.

Resumen. *Introducción.* El Euxyl K-400 es un conservante muy utilizado en cosméticos, medicamentos de uso tópico, fluidos de corte, etc. Este producto antimicrobiano consta de dos componentes activos: metildibromo glutaronitrilo (MDGN), también llamado 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano, y 2-fenoxietanol, en una proporción 1:4. El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de sensibilización a este conservante en nuestro departamento de Dermatología, en un período de 5 años. Evaluamos también la prevalencia de sensibilización de los dos componentes del Euxyl K-400 y calculamos la concordancia entre dichas sensibilizaciones. *Material y métodos.* Hemos realizado un estudio retrospectivo analizando las historias clínicas de 1.092 pacientes estudiados en nuestra unidad de Alergia Cutánea desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005. Realizamos pruebas con una batería estándar que contenía, además de todos los alérgenos recomendados por el Grupo Español de Investigación en Dermatitis y Alergia Cutánea (GEIDAC), el MDGN al 0,3% y el 2-fenoxietanol al 1% en vaselina (Trolab®).

Resultados. Solo 15 pacientes presentaron positividad al Euxyl K-400, de los que 11 fueron positivos al MDGN y 2 al fenoxietanol. La sensibilización al Euxyl K-400 fue significativamente superior en los hombres. La concordancia entre la sensibilización al Euxyl K-400 y el MDGN fue buena ($K_p = 0,68$), mientras que la concordancia entre el Euxyl K-400 y el fenoxietanol solo fue regular ($K_p = 0,23$).

Conclusiones. La prevalencia de sensibilización al Euxyl K-400 en nuestro estudio fue de 1,4%. La mayoría de las sensibilizaciones al Euxyl K-400 se debe al componente MDGN, hecho corroborado en nuestro trabajo, en el que se observa una buena concordancia entre ambos alérgenos.

Palabras clave: dermatitis alérgica de contacto, Euxyl K-400, metildibromo glutaronitrilo, 2-fenoxietanol.

CONTACT SENSITIZATION TO EUXYL K400

Abstract. *Introduction.* Euxyl K400 is a widely used preservative in cosmetics, topical drugs, cutting fluids, etc. This antimicrobial product has two active components—methyl-dibromo glutaronitrile (MDGN), also known as 1,2-dibromo-2,4-dicyanobutane, and 2-phenoxyethanol, in a proportion of 1 to 4. The aim of this study was to assess the prevalence of sensitization to this preservative in cases in our dermatology department over a 5-year period. We also assessed the prevalence of sensitization to the two active components of Euxyl K400 and calculated the agreement with sensitization to Euxyl K400.

Material and methods. In this retrospective study, we analyzed the medical records of 1,092 patients attended in our skin allergy unit between January 2000 and December 2005. We undertook testing with a standard battery that included, in addition to the allergens recommended by the Spanish Group for Research Into Dermatitis and Skin Allergies (GEIDAC), 0.3% MDGN and 1% 2-phenoxyethanol in Vaseline (Trolab®).

Results. Only 15 patients developed a positive reaction to Euxyl K400. Of these, 11 were positive to MDGN and 2 to phenoxyethanol. Sensitization to Euxyl K400 was significantly more common in men. The agreement between sensitization to Euxyl K400 and MDGN was good ($K_p = 0.68$), whereas agreement between Euxyl K400 and phenoxyethanol was poor ($K_p = 0.23$).

Conclusions. The prevalence of Euxyl K400 sensitization in this study was 1.4%. Most cases of Euxyl K400 sensitization were associated with the MDGN component, as indicated by the good agreement between the two substances.

Key words: contact allergic dermatitis, Euxyl K400, methyl-dibromo glutaronitrile, 2-phenoxyethanol.

Correspondencia:
M^ª Teresa Bordel Gómez.
Servicio de Dermatología.
Hospital Virgen de la Concha.
Avda. Requejo, 35.
49022 Zamora
matebordel@yahoo.es

Introducción

El Euxyl K-400 es un conservante habitualmente muy utilizado en la fabricación de cosméticos, medicamentos de uso tópico, fluidos de corte, etc., debido a su eficacia como agente biocida, ya que se muestra efectivo frente a bacterias, hongos y levaduras. Fue introducido en 1985 en Europa¹ y en 1990 en Norteamérica², como alternativa a otros biocidas con mayor capacidad sensibilizante como las isotiazolinonas (Kathon CG). Su poder sensibilizante ha sido descubierto tardíamente, por ello es ampliamente utilizado tanto en la vida doméstica como en la laboral³.

En realidad, el Euxyl K-400 se compone de dos ingredientes activos en proporción 1:4 que son: el 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano, actualmente llamado metildibromo glutaronitrilo (MDGN), y el 2-fenoxietanol. El fenoxietanol raras veces es el responsable de la sensibilización, mientras que el MDGN es la principal fuente de sensibilización de este conservante⁴.

Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo y revisamos las historias clínicas de 1.092 pacientes que fueron estudiados en nuestra Unidad de Alergia Cutánea y Dermatitis Profesionales desde enero de 2000 hasta diciembre de 2005.

A todos los pacientes se le realizaron pruebas epicutáneas con una batería estándar que incluía, además de todos los alérgenos presentes en la batería estándar del Grupo Español de Investigación en Dermatitis y Alergia Cutánea (GEIDAC), el 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano al 0,3% en vaselina y el 2-fenoxietanol al 1% en vaselina suministrados por Trolab®.

Los alérgenos fueron montados sobre tiras adhesivas de ensayo epicutáneo Curatest® (Lohmann-Rauscher), las cuales se fijaron a la piel mediante tiras adhesivas Omnifix® (Hartmann). Se aplicaron en la parte superior de la espalda en bandas verticales, sobre piel normal, con el paciente sentado y con la espalda ligeramente inclinada hacia delante. Transcurridas 48 horas de la aplicación de los parches estos se retiraron, señalando la localización exacta de los mismos con un rotulador permanente. Cuando no fue posible colocarlos en la espalda o esta fue insuficiente, se utilizaron la cara anterior de los antebrazos o los brazos en su cara externa.

La lectura de los parches se realizó siguiendo las recomendaciones aceptadas internacionalmente (ICDRG), a las 48 y a las 96 horas. En los casos en los que fue necesario y posible, se realizó también una lectura posterior a las 96 horas, y cuando así se requirió, se complementó el estudio con baterías específicas, en función de la profesión o las aficiones del paciente.

No se contabilizaron aquellas reacciones que por su morfología y relevancia clínica fueron sugestivas de una

reacción irritativa. Establecimos la relevancia clínica de las positividads a partir de la historia clínica y el examen físico. Recogimos los antecedentes personales y familiares atópicos basándonos en los criterios diagnósticos definidos por Hanifin y Rajka⁵.

El análisis estadístico fue realizado mediante tablas de contingencia utilizando la prueba de la Ji-cuadrado de Pearson (χ^2) para variables categóricas y la prueba de la t de Student de Fisher para variables cuantitativas. En nuestro trabajo el nivel de significación estadística se estableció para $p < 0,05$ y los intervalos de confianza (IC) se construyeron al 95%. El valor de la asociación se expresó en medidas de *odds ratio* (OR) con el correspondiente IC 95%, utilizando la regresión logística como método de análisis multivariante. Para realizar el análisis por grupos de edad se establecieron los siguientes grupos: 1-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 y ≥ 70 años.

Calculamos la concordancia entre la sensibilización al Euxyl K-400 y sus componentes mediante tablas de contingencia empleando el índice Kappa ponderado (Kp). Los valores utilizados para determinar el grado de acuerdo en función del índice Kp fueron⁶: 0-0,2 concordancia leve e insignificante, 0,2-0,4 concordancia regular o aceptable, 0,4-0,6 concordancia moderada, 0,6-0,8 concordancia importante o buena y 0,8-1,0 concordancia perfecta.

Resultados

De los 1.092 pacientes estudiados en nuestra unidad, remitidos a la misma con sospecha de dermatitis de contacto, 673 (61,6%) fueron mujeres y 419 (38,4%) hombres. Solo 15 pacientes presentaron positividad al Euxyl K-400: 10 (66,7%) hombres y 5 (33,3%) mujeres, con una edad media de $41,8 \pm 16,1$ años (rango 17-70 años). La prevalencia fue de 1,4%, más elevada en hombres (2,4%) que en mujeres (0,7%). La sensibilización individual al Euxyl K-400 fue significativamente superior en los hombres (OR 0,30, IC 95%, 0,1-0,9, $p < 0,035$). La distribución de la prevalencia al Euxyl K-400 por grupos de edad se representa en la figura 1.

La localización más frecuente de las lesiones presentadas por los pacientes fueron las manos (28,6%), y los profesionales que más frecuentemente se afectaron de dicha sensibilización fueron los metalúrgicos (5 pacientes: 33,3%) y los sanitarios (2 pacientes: 13,3%). Solo un paciente (6,7%) cumplió criterios de atopia. El 73,3% (11 pacientes) de todas las positividads obtenidas a este alérgeno de contacto tuvo relevancia clínica.

Diecisiete pacientes del total de la muestra presentaron positividad al MDGN, de los cuales 11 presentaron también positividad al Euxyl K-400 y dos al fenoxietanol (los dos también presentaron sensibilización al Euxyl K-400), como se detalla en las tablas 1 y 2. La concordancia entre la sensibilización al Euxyl K-400 y al MDGN fue importan-

Figura 1. Distribución de la prevalencia de sensibilización al Euxyl K-400 por grupos de edad.

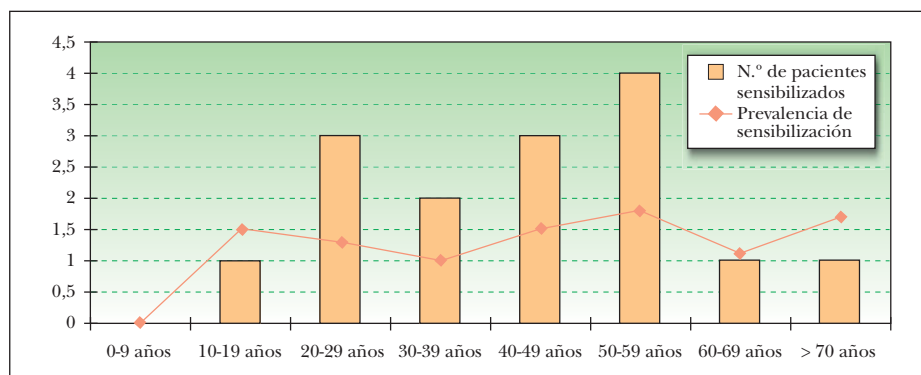


Tabla 1. Sensibilización al Euxyl K-400 y al MDGN

	MDGN		Total pacientes
	+	-	
Euxyl K-400	+	4	15
	-	1.071	1.077
	Total	1.075	1.092

MDGN: metildibromo glutaronitrilo.

Tabla 2. Sensibilización al Euxyl K-400 y al fenoxietanol

	Fenoxietanol		Total pacientes
	+	-	
Euxyl K-400	+	13	15
	-	1.077	1.077
	Total	1.090	1.092

te ($K_p = 0,68$), mientras que entre el Euxyl K-400 y el fenoxietanol sólo fue regular ($K_p = 0,23$).

Discusión

En los últimos años, la incidencia de alergia al Euxyl K-400 ha ido aumentando progresivamente en Europa y en Estados Unidos^{3,7}, estimándose que la prevalencia oscila entre un 2-4% de los pacientes estudiados con sospecha de dermatitis alérgica de contacto³. En nuestra serie, este alérgeno supuso el 1,4% de las pruebas epicutáneas positivas, porcentaje idéntico al encontrado en el último estudio español⁸, pero bastante superior al encontrado en el Servicio de Dermatología Laboral de Madrid (0,5%)⁹. Una gran mayoría de las reacciones positivas tiene relevancia clínica, por ello desde el año 2001 el GEIDAC, máximo órgano asesor en España sobre las sensibilizaciones de contacto, recomienda a todos los dermatólogos incluirlo en la serie estándar.

Las reacciones alérgicas al Euxyl K-400 son casi siempre debidas a la sensibilización por el componente MDGN, y fueron descritas por primera vez en 1988³. Este aumento en el número de pacientes sensibilizados al MDGN es debido a la introducción progresiva del mismo en productos de cuidado personal de la piel (jabones líquidos, champús, detergentes, toallitas húmedas o cremas)⁹. Además, a nivel industrial se usa como aditivo en pinturas, pegamentos, fluidos de la metalurgia, lubricantes, adhesivos de PVC, conservantes de madera, soluciones reveladoras de foto-

grafía e industria del papel, entre otros. Recientemente se han descrito casos de reacciones alérgicas a geles de ultrasonidos que contienen MDGN¹⁰.

Este aumento progresivo en el número de sensibilizaciones al MDGN ha conducido recientemente a que la Comisión de la Unión Europea sobre el empleo de MDGN prohíba el uso de este conservante en cremas y lociones cosméticas. Sin embargo, aun puede ser utilizado en productos que precisan aclarado, como el caso de champús y jabones líquidos, pero en concentraciones máximas de 1.000 ppm¹¹. La concentración óptima para parchear el MDGN permanece aun dudosa, pues para algunos autores las concentraciones inferiores a 0,3% pueden originar un elevado número de falsos negativos¹², por lo que se aconseja utilizar entre 0,3-0,5%^{1,2,12}, con la que se disminuye el número de falsos negativos, aunque se aumenten ligeramente las reacciones irritativas.

En nuestro trabajo hemos obtenido el mayor número de sensibilizaciones al Euxyl K-400 en los hombres, con diferencias estadísticamente significativas, y los profesionales que más frecuentemente se sensibilizaron fueron los metalúrgicos, condicionados por el uso de este conservante en los aceites de corte. Una de las razones que nos justifican estos resultados significativos es que los hombres son los que contactan habitualmente con estos fluidos dentro del sector de la metalurgia. A ello debemos añadir que esta profesión fue una de las más representativas de nuestro medio, condicionado por la importancia de la industria del automóvil en nuestra ciudad. De hecho, la mayor preva-

lencia se alcanzó en el intervalo comprendido entre los 50-59 años (1,8%). De esta manera, es un alérgeno que también se ve involucrado en las dermatitis alérgicas de contacto profesionales¹³.

Detectamos 6 pacientes sensibilizados al MDGN, pero con resultados negativos al Euxyl K-400; en tres de ellos dichas positividades fueron relevantes desde un punto de vista clínico. Creemos que este hecho puede estar justificado por presentar una mayor concentración de MDGN en el parche aislado (0,3%) que en la mezcla (0,25%), por lo que en este caso se trataría de falsos negativos a la mezcla.

En conclusión, el uso del Euxyl K-400 es frecuente no solo en el mundo de la cosmética sino también dentro de la industria, y, en su mayoría, las reacciones alérgicas se deben a la sensibilización por MDGN. Este dato fue corroborado en nuestro estudio, puesto que encontramos un nivel de concordancia entre el Euxyl K-400 y el MDGN importante, mientras que la concordancia con el fenoxietanol sólo alcanzó un nivel regular. Estos resultados están de acuerdo con el escaso número descrito hasta la actualidad de dermatitis alérgicas de contacto debidas al fenoxietanol, desde su introducción en el mercado¹⁴.

Creemos que el Euxyl K-400 y, concretamente, el MDGN como metabolito activo, es un importante alérgeno ya no por su poder como sensibilizante, sino por su elevada utilización. El cumplimiento de la reciente legislación europea contribuirá en un futuro a un descenso importante de dicha sensibilización.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Tosti A, Vincenzi C, Trevisti P, Guerra L. Euxyl K 400: incidence of sensitization, patch test concentration and vehicle. *Contact Dermatitis*. 1995;33:3-5.
2. Sasseville D. Hypersensitivity to preservatives. *Dermatol Theraphy*. 2004;17:251-63.
3. Wilkinson JD, Shaw S, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, et al. Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991-2000). *Contact Dermatitis*. 2002;46:207-10.
4. Bruze M, Gruvberger B, Agrup G. Sensitization studies in the guinea pig with the active ingredients of Euxyl K-400. *Contact Dermatitis*. 1988;18:37-9.
5. Hanifin JM, Rajka G. Diagnosis features of atopic dermatitis. *Acta Dermato Venereol*. 1980;92:44-7.
6. Uter W, Schnunch A, Gefeller O. Guidelines for the descriptive presentation and statistical analysis of contact allergy data. *Contact Dermatitis*. 2004;51:47-56.
7. McFadden JP, Ross JS, Jones AB, Rycroft RJ, Smith HR, White IR. Increased rate of patch test reactivity to methyl-dibromo glutaronitrile. *Contact Dermatitis*. 2000;42:54-5.
8. García-Bravo B, Conde-Salazar L, de la Cuadra-Oyanguren J, Fernández-Redondo V, Fernández-Vozmediano JM, Guimaraens D, et al. Estudio epidemiológico de la dermatitis alérgica de contacto en España (2001). *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95:14-24.
9. González-Guerra E, Heras-Mendoza F, Cabello-Herranz MJ, Vázquez-Cortés S, Conde-Salazar L. Euxyl K-400: una revisión de los últimos 7 años. *Actualidad Dermatol*. 2006;45:329-32.
10. Erdmann SM, Sachs B, Merk HF. Allergic contact dermatitis due to methyl-dibromo glutaronitrile in Euxyl K-400 in an ultrasonic gel. *Contact Dermatitis*. 2001;44:57-8.
11. Zachariae C, Johansen JD, Rastogi SC, Menné T. Allergic contact dermatitis from methyl-dibromo glutaronitrile. Clinical cases from 2003. *Contact Dermatitis*. 2005;52:6-8.
12. De Groot AC, de Cock PA, Coenraads PJ, van Ginkel CJ, Jagtman BA, van Joost T, et al. Methyl-dibromoglutaronitrile is an important contact allergen in The Netherlands. *Contact Dermatitis*. 1996;34:118-20.
13. Marcano ME, Heras F, Conde-Salazar L. Occupational allergic contact dermatitis to methyl-dibromoglutaronitrile in hand degreasing toilet paper. *Contact Dermatitis*. 2007;57:126-7.
14. Hausen BM. The sensitizing potency of Euxyl® K 400 and its components 1,2-dibromo-2,4-dicyanobutane and 2-phenoxyethanol. *Contact Dermatitis*. 1993;28:149-53.