



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Estudio observacional de seguridad, prospectivo y unicéntrico para determinar la capacidad alergogénica de Mercromina Film® y otros antisépticos de uso común en pacientes con dermatitis de contacto



S. Baltà Cruz*, N. Moreno Ribera y M.T. Estrach Panella

Departamento de Dermatología, Hospital Clínic Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 22 de febrero de 2017; aceptado el 18 de junio de 2017
Disponible en Internet el 30 de septiembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Mercromina Film;
Merbromina;
Dermatitis alérgica de contacto;
Antisépticos;
Capacidad alergénica

Resumen

Introducción: Pese al uso tan extendido de la Mercromina Film® y otros antisépticos de uso tópico, estos no se encuentran incluidos en la serie estándar española del Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea, realizada ante sospecha de dermatitis alérgica de contacto. Además, no existen estudios recientes sobre capacidad alergogénica de la merbromina, motivo por el que se plantea la presente investigación.

Objetivo: Determinar la capacidad alergénica de la merbromina y compararla con la de los otros antisépticos de uso tópico frecuentemente utilizados en la práctica clínica, entre los que se incluye la povidona yodada, clorhexidina y eosina.

Material y métodos: Estudio observacional de seguridad, prospectivo y unicéntrico realizado en 105 pacientes con sospecha de dermatitis alérgica de contacto que acudieron a la consulta del departamento de dermatología.

Resultados: El 1,9% de los participantes presentó dermatitis alérgica de contacto a la merbromina. El 12,4% de los pacientes presentó sensibilización ante la povidona yodada. Las diferencias entre el porcentaje de pacientes que presentó dermatitis alérgica de contacto a Betadine® solución dérmica respecto al resto de antisépticos fueron estadísticamente significativas (prueba de McNemar; $p < 0,05$). No se registraron efectos adversos con ninguno de los antisépticos en estudio.

Conclusiones: Mercromina Film ha demostrado una muy baja capacidad alergénica en la prueba de patch test. Cuando se comparan con otros antisépticos tópicos, la mayor capacidad alergénica se encontró con la povidona yodada.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: susanabalta@gmail.com (S. Baltà Cruz).

KEYWORDS

Mercromina Film;
Merbromin;
Allergic contact
dermatitis;
Antiseptics;
Allergenic potential

Prospective Single-Center Observational Study of the Allergenic Potential of Mercromina Film and Other Common Antiseptics in Patients With Contact Dermatitis

Abstract

Introduction: Although Mercromina Film and other topical antiseptics are widely used, they are not included in the standard series recommended by the Spanish Contact Dermatitis and Skin Allergy Research Group for testing suspected allergic contact dermatitis (ACD). Furthermore, no recent studies have investigated the allergenic potential of merbromin.

Objective: To determine the allergenic potential of merbromin and compare it with that of other topical antiseptics widely used in clinical practice, including povidone-iodine, chlorhexidine, and eosin.

Material and methods: Prospective single-center observational safety study of 105 patients with suspected ACD seen at the dermatology department of our hospital.

Results: Of the 105 patients studied, 1.9% had a positive patch test to merbromin and 12.4% were sensitized to povidone-iodine. The differences in the proportion of patients with ACD to Betadine Solución Dérmica (povidone-iodine) compared with the rest of the antiseptics was statistically significant (McNemar test, $P < .05$). No adverse reactions were observed in any of the patients.

Conclusions: Based on the patch tests conducted, Mercromina Film has very low allergenic potential. The highest allergenic potential was observed for povidone-iodine.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los antibióticos tópicos se consideran el tratamiento de elección en infecciones cutáneas superficiales y heridas infectadas. Se ha visto un aumento de resistencias de *S. aureus* a los antibióticos tópicos.

Los antisépticos no presentan resistencias bacterianas. Por ello interesa profundizar en el conocimiento de las capacidades irritantes/alergogénicas de los antisépticos. Todos los antisépticos tienen capacidad irritante, sobre todo sobre la piel lesionada. La dermatitis de contacto alérgica es menos frecuente y muchas veces está infradiagnosticada.

Mercromina Film® es un antiséptico indicado para desinfectar pequeñas heridas superficiales, grietas, quemaduras y rozaduras¹. Ha sido comercializado en España desde 1971 por el Laboratorio Lainco S.A. y clasificado, según la Clasificación ATC, en el grupo de los productos mercuriales (D08AK).

Los derivados mercuriales pueden provocar dermatitis de contacto alérgicas locales y sistémicas (síndrome del babuino). La serie estándar española GEIDAC incluye 2 derivados mercuriales: tiomersal y mercurio metal.

La prevalencia de dermatitis de contacto alérgica a tiomersal es del 5% y a mercurio metal del 3,7%². Existe

reacción cruzada entre los derivados mercuriales orgánicos e inorgánicos y por ello se recomienda evitar los antisépticos mercuriales a los pacientes sensibilizados al mercurio. Por otro lado, el uso de antisépticos mercuriales puede provocar sensibilización.

Un estudio realizado en 1991 reveló que merbromina solamente presenta un 1% de respuesta alergogénica³. Pese a ello revisiones recientes siguen desaconsejando el uso de antisépticos mercuriales aludiendo a su capacidad alergogénica, y recomiendan sustituirlos por otros antisépticos más seguros⁴.

Dado que no existen estudios recientes sobre la capacidad alergogénica de la merbromina, el objetivo principal del presente trabajo fue conocer el porcentaje de pacientes que presentan dermatitis de contacto alérgica a los antisépticos de uso tópico más comunes: merbromina, clorhexidina, povidona iodada y eosina. Como objetivos secundarios nos propusimos comparar el porcentaje de pacientes que presentan dermatitis de contacto alérgica a dichos antisépticos y conocer la concomitancia de alergias producidas por los antisépticos en estudio.

Material y métodos

Estudio prospectivo, observacional, comparativo, de seguridad realizado en pacientes con sospecha clínica de dermatitis alérgica de contacto. Se reclutaron 105 pacientes correlativos que estaban citados en el Servicio de Dermatología del Hospital Clínic de Barcelona para realizar pruebas epicutáneas entre marzo y noviembre de 2014. Los criterios de inclusión en el estudio fueron: ser mayor de edad y tener sospecha de dermatitis alérgica de contacto. Todos ellos firmaron el consentimiento informado para ser incluidos en nuestro estudio. Ningún paciente presentaba enfermedades concomitantes relevantes para el estudio. Todos los

Tabla 1 Lectura de las pruebas epicutáneas

Negativo (-)	Sin respuesta
Positivo débil (+)	Eritema o eritema y pápula
Positivo evidente (++)	Eritema con vesiculación
Positivo intenso (+++)	Ampollas y/o necrosis
Respuesta irritativa	Respuesta producida por irritante primario

Tabla 2 Resultados de las pruebas epicutáneas y diagnóstico final de dermatitis alérgica de contacto

	Mercromina Film® (merbromina)	Mercromina Film® sin merbromina	Betadine® solución dérmica (povidona iodada)	Cristalmina® (clorhexidina)	Eosina
<i>Resultados a las 48 h, número de pacientes (%)</i>					
Resultado negativo	103 (98,1)	104 (99,0)	77 (73,3)	105 (100,0)	105 (100,0)
Reacción irritativa	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Resultado positivo débil	1 (1,0)	1 (1,0)	3 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Resultado positivo evidente	1 (1,0)	0 (0,0)	9 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Resultado positivo intenso	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Resultados a las 96 h, número de pacientes (%)</i>					
Resultado negativo	103 (98,1)	105 (100,0)	77 (73,3)	105 (100,0)	105 (100,0)
Reacción irritativa	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Resultado positivo débil	1 (1,0)	0 (0,0)	3 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Resultado positivo evidente	1 (1,0)	0 (0,0)	8 (7,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Resultado positivo intenso	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Diagnóstico de dermatitis alérgica de contacto, número de pacientes (%)</i>					
Presencia	2 (1,9)	0 (0,0)	13 (12,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausencia	103 (98,1)	105 (100,0)	92 (87,6)	105 (100,0)	105 (100,0)

Tabla 3 Comparación de la presencia de dermatitis alérgica de contacto según par de antisépticos (Prueba de McNemar)

Valor p	Mercromina Film® (merbromina)	Mercromina Film® sin merbromina	Betadine® solución dérmica (povidona iodada)	Cristalmina® (clorhexidina)	Eosina
Mercromina Film® (merbromina)	-	0,1573	0,0045	0,1573	0,1573
Mercromina Film® sin merbromina		-	<0,001	SD	SD
Betadine® solución dérmica (povidona iodada)			-	<0,001	<0,001
Cristalmina® (clorhexidina)				-	SD
Eosina					-

SD: sin discordancias entre ambos antisépticos en la prueba epicutánea.

Tabla 4 Dermatitis de contacto alérgica a derivados mercuriales

	Tiomersal	Mercurio	Merbromina
Paciente 38	++	-	-
Paciente 53	-	++	-
Paciente 64	++	-	-
Paciente 65	+++	-	-
Paciente 101	-	-	+
Paciente 105	++	+++	+

Tabla 5 Sensibilización a derivados mercuriales

	Paciente 38	Paciente 53	Paciente 64	Paciente 65	Paciente 101	Paciente 105
Administración de vacunas	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Reacciones a vacunas	No	datos	Infl. ganglios	No	No	No
Lentes de contacto	No		No	Sí	Sí	Sí
Gotas oculares/nasales/óticas	Sí (nasales)		Sí (nasales)	Sí (oculares)	Sí (oculares)	Sí (oculares, óticas)
Uso merbromina	No		Sí	Sí	Sí	Sí
Prótesis dentales	Sí (empastes)		Sí (empastes)	Sí (empastes)	Sí (empastes)	No
Tatuajes rojos	No		No	No	No	No
Termómetro roto	No		Sí	No	Sí	No

procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y con el comité ético del propio hospital.

Valoración de la prueba epicutánea

A los participantes se les aplicó la batería standard del GEIDAC, las baterías específicas según el motivo de consulta por el que eran remitidos y los antisépticos tópicos objeto del estudio: Mercromina Film® (sustancia activa: merbromina 2%), Mercromina Film® sin sustancia activa, Cristalmina® (sustancia activa: clorhexidina digluconato 10 mg/ml), Betadine® solución dérmica (sustancia activa: povidona iodada 10%), eosina 2% (fórmula magistral). Todos los antisépticos se aplicaron bajo oclusión las primeras 48 horas.

La lectura de las pruebas se realizó a las 48 y 96 horas. Los resultados se interpretaron según los parámetros de la tabla 1. Se consideró que un paciente presentaba dermatitis alérgica de contacto a un antiséptico cuando el resultado a las 96 horas fue positivo débil, positivo evidente o positivo intenso.

Determinación del tamaño muestral y análisis estadístico

Considerando que un 1% de pacientes presentan dermatitis de contacto alérgica a merbromina³, y aceptando un 10% de pacientes no válidos para el análisis, el número de pacientes estimado a reclutar fue 105, presentando una precisión de $\pm 2,8\%$. Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas (%), mientras que para las variables continuas se utilizó la media junto con la desviación estándar (DE). Las comparaciones de pacientes positivos entre antisépticos se realizaron mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para comparar el porcentaje de pacientes con dermatitis alérgica de contacto obtenido con un antiséptico con respecto a otro se realizó la prueba de McNemar. La significación estadística se estableció para un valor $p \leq 0,05$. Todos los procedimientos estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico SAS versión 9.3.

Resultados

Del total de 105 individuos participantes en el estudio 84 eran mujeres (80,0%), con una edad media de $49,4 \pm 16,7$ años.

En cuanto al resultado de las pruebas epicutáneas el 12,4% de los pacientes en estudio presentó dermatitis alérgica de contacto a Betadine® solución dérmica y el 1,9% a Mercromina Film® (tabla 2). Ningún paciente presentó dermatitis alérgica de contacto a Mercromina Film® sin sustancia activa, ni a Cristalmina® ni a eosina.

En la comparación de la presencia de dermatitis alérgica de contacto según par de antisépticos, las diferencias encontradas entre el porcentaje de pacientes que presentó dermatitis alérgica de contacto a Betadine® solución dérmica respecto al resto de antisépticos (tabla 3) fue estadísticamente significativa (prueba de McNemar; $p < 0,05$). El resto de comparaciones no resultaron estadísticamente significativas (McNemar; $p > 0,05$). Ningún paciente presentó dermatitis alérgica de contacto a varios antisépticos al mismo tiempo.

Discusión

Revisiones recientes sobre el uso de antisépticos tópicos desaconsejan el uso de los derivados mercuriales, aludiendo a su capacidad alergogénica, y recomiendan substituirlos por otros antisépticos más seguros⁴.

Sin embargo, un estudio realizado en 1991 por Romaguera et al. ya reveló que merbromina solamente presentó un 1% de respuesta alergogénica³.

En el mismo sentido, en nuestro estudio la merbromina ha demostrado poseer una capacidad alergogénica muy baja (1,9% de los pacientes). Las diferencias entre merbromina y el resto de antisépticos no resultó estadísticamente significativa (excepto Betadine®).

De los 105 pacientes del estudio 6 pacientes presentaron alergia de contacto a derivados mercuriales (5,7%) (tabla 4). De los 2 pacientes que obtuvieron un resultado positivo a merbromina solo uno de ellos presentó concomitantemente alergia a Thiomersal y mercurio metal, incluidos en la serie estándar española del GEIDAC.

La mayoría de las sensibilizaciones al mercurio tienen su origen en la exposición a productos sanitarios (principalmente desinfectantes o antisépticos) o cosméticos que poseen compuestos mercuriales^{5,6}. En los 6 casos de nuestro estudio con resultado positivo a uno o varios derivados mercuriales se analizaron las posibles fuentes de sensibilización que quedan reflejadas en la tabla 5.

Respecto a la povidona iodada, en nuestro trabajo encontramos 12,4% de pacientes con alergia de contacto a Betadine®. Estas diferencias son estadísticamente signifi-

ficativas en comparación con los otros antisépticos. Este porcentaje fue bastante superior al esperado según la literatura. Esto se podría explicar por el hecho de haber realizado las pruebas epicutáneas en oclusión, ya que povidona iodada tiene una alta capacidad irritante (probables falsos positivos). La realización de un *Repeated Open Application Test* permitiría diferenciar en estos casos las dermatitis de contacto irritativas de las verdaderamente alérgicas.

Conclusión

En conclusión, la prevalencia de dermatitis de contacto alérgica a merbromina en nuestro trabajo es muy baja, tan solo de un 1,9%. Las diferencias entre merbromina y el resto de antisépticos no resultaron estadísticamente significativas (excepto Betadine®). Esta prevalencia es menor a la descrita para el resto de derivados mercuriales (3,7-5%) y similar a la descrita para otros antisépticos como la clorhexidina (2%).

Los resultados de este estudio deben ser interpretados con la precaución inherente a todos los estudios observacionales, y aunque hacen falta más estudios con mayor número de pacientes para confirmar los resultados, según los obtenidos en el presente estudio el uso de merbromina como antiséptico es tan seguro como el uso de otros antisépticos de uso común.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses financieros ni personales que puedan influir inapropiadamente en el desarrollo de esta investigación.

Financiación

El estudio fue financiado por Lainco, S.A., cubriendo los costes derivados de la realización del presente estudio, así como la compensación a La Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica y a la Dra. Susana Baltà por la inclusión y seguimiento de los pacientes incluidos en este estudio.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Mercromina Film. [consultado Oct 2016]. Disponible en: www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/49319/P_49319.pdf
2. De la Cuadra J. Sensibilization cutanée au mercure et à ses composées. *Ann Dermatol Venerol.* 1993;120:37-42.
3. Romaguera C, Zemba C, Mascaró JM. Merbromina en dermatitis de contacto. *Med Cut.* 1991;19:227-31.
4. Lachapelle JM. A comparison of the irritant and allergenic properties of antiseptics. *Eur J Dermatol.* 2014;24:3-9.
5. Gonzalo Garijo MA, Gastaminza Lasarte G. Dermatitis de contacto por medicamentos. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Monografía de alergia cutánea. [consultado Oct 2016]. Disponible en: <http://www.seaic.org/profesionales/biblioteca-virtual/monografias>
6. Lerch M, Bircher AJ. Systemically induced allergic exanthem from mercury. *Contact Dermatitis.* 2004;50:349-53.