



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**“PREVALENCIA DE ALERGIA POR CONTACTO A CONSERVADORES EN  
PACIENTES ATENDIDOS EN LA CLÍNICA DE DERMATITIS POR CONTACTO  
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO  
XXI”**

**TESIS QUE PRESENTA**

**DRA. MARLENE DE JESÚS TARIN MANJARREZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD DE**

**DERMATOLOGÍA**

**ASESOR:  
DR. ROBERTO BLANCAS ESPINOSA**

**CO-ASESOR:  
DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO**

**AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO**

**R-2015-3601-57**



**MÉXICO D.F.**

**FEBRERO 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**Dra. Diana Graciela Ménez Díaz**

**Jefe del departamento de Educación en Salud**

HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI



**Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca**

**Profesor titular del curso de Especialización en Dermatología**

HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI



**Dr. Roberto Blancas Espinosa**

**Asesor de Tesis**

Médico adscrito al servicio de Dermatología y Micología Médica y  
Profesor adjunto del curso de la Especialidad.

HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA **09/04/2015**

**LIC. ROBERTO BLANCAS ESPINOSA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Prevalencia de alergia por contacto a conservadores en pacientes atendidos en la clínica de dermatitis por contacto del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3601-57

ATENTAMENTE

**DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

1.- Datos del alumno	1.-Datos del alumno
Apellido paterno: Apellido materno: Nombres Teléfono Universidad Facultad o escuela  Carrera:  No. de cuenta	Tarin Manjarrez Marlene de Jesús 5527287474 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina – División de Estudios de Posgrado Especialidad en Dermatología y Micología Médica 513221761
2.- Datos del asesor	2.- Datos del asesor
Apellido paterno: Apellido materno: Nombres	Blancas Espinosa Roberto
3.- Datos de la tesis	3.- Datos de la tesis
Título:   Subtítulo No. de páginas Año: NUMERO DE REGISTRO	Prevalencia de alergia por contacto a conservadores en pacientes atendidos en la clínica de dermatitis por contacto del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI  57 2016 R-2015-3601-57

## **AGRADECIMIENTOS**

**A mi madre,** que me dio el regalo de la vida y la libertad para vivirla. Quién a través de una vida de lucha, sacrificio y esfuerzo constante me hizo comprender que el amor, el trabajo y conocimiento, deben ser parte de mi existencia. Para ella es todo mi agradecimiento, respeto y amor por siempre.

**A mi asesor y maestro, Dr. Roberto Blancas Espinosa,** por su apoyo, persistencia, paciencia y motivación, brindadas no solo en la realización de este trabajo, sino durante todos mis años de residencia. Por ser una gran persona símbolo de respeto y admiración.

**A mis Maestros: Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca, Dr. Alfredo Arévalo López, Dra. Liliana Serrano Jaén, Dr. Aarón Vázquez Hernández y Dr. Luis Javier Méndez Tovar,** por el apoyo y la confianza brindada a lo largo de estos años y por aportar los conocimientos necesarios para mi formación como dermatóloga.

**A mis hermanos de residencia: Mireille, Rebeca y Sergio,** Dios me ha dado la suerte de tenerlos y la oportunidad de compartir este camino lleno de triunfos, tristezas y alegrías, logrando hacer de esta experiencia algo inolvidable. Siempre serán parte de mi vida.

## ABREVIATURAS

DC	Dermatitis por contacto
DCA	Dermatitis por contacto alérgica
DCI	Dermatitis por contacto irritativa
DMDM	Dimetiloldimetil hidantoína
EE. UU.	Estados Unidos
Euxyl K400	Metildibromoglutaronitrilo
GEIDAC	Grupo Español de Investigación de Dermatitis por Contacto y Alergia cutánea
ICDRG	Grupo Internacional de Investigación de Dermatitis por Contacto
IR	Reacción irritante
Kathon CG	Metilcloroisotiazolinona / metilisotiazolinona
MCI / MI	Metilcloroisotiazolinona / metilisotiazolinona
MDBGN	Metildibromoglutaronitrilo
NACDG	Grupo de Investigación de Dermatitis por Contacto de América del Norte
NP	No probada
ppm	Partes por millón

## ÍNDICE

RESUMEN.....	8
ANTECEDENTES.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	25
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
OBJETIVO.....	26
MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
RESULTADOS .....	31
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIONES.....	41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
ANEXOS.....	46



**“PREVALENCIA DE ALERGIA POR CONTACTO A CONSERVADORES EN  
OPACIENTES ATENDIDOS EN LA CLÍNICA DE DERMATITIS POR CONTACTO  
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO  
XXI”**

**RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** Los conservadores son químicos biocidas adicionados a cosméticos, medicamentos, alimentos y productos industriales para protegerlos contra la contaminación microbiana y de esa manera evitar infecciones en los consumidores. Sin embargo, son sustancias con poder de sensibilización capaces de producir dermatitis por contacto. La dermatitis por contacto alérgica a conservadores es un motivo frecuente de consulta en dermatología y ha presentado un aumento significativo en los últimos años. En México se desconoce su prevalencia y debido a que tienen distribución ubicua, es necesario identificar el agente responsable para que pueda ser retirado del entorno del paciente.

**OBJETIVO:** Determinar la prevalencia de alergia por contacto a conservadores en pacientes atendidos en la clínica de dermatitis por contacto del servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se revisaron los expedientes de 700 pacientes atendidos en la clínica de dermatitis por contacto en el periodo comprendido de agosto de 1993 a junio de 2015. Se seleccionaron los pacientes con alergia positiva a conservadores mediante una hoja de recolección de datos.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 138 pacientes, con predominio del género femenino (62%). Se encontró una prevalencia del 19.7% de alergia a conservadores. El alérgeno más frecuente fue Tiomersal 82% (n=113), siguiendo en orden de frecuencia formaldehído 19% (n=26), Cl+metil-isotiazolinina 14% (n=19), Quaternium 15, 9% (n=13), Imidazolidinilurea 0.72% (n=1) y Para-hidroxibenzoato 0.72% (n=1). La relevancia clínica fue del 42% (n=47), 88% (n=23), 95% (n=18), 100% (n=13) y 100% (n=1) respectivamente, sin relevancia para Para-hidroxibenzoato. Se determinó que existe una relación entre la relevancia clínica y los tipos de conservadores ( $p < 0.0001$ ).

**CONCLUSIONES:** La alergia a conservadores es una causa frecuente de dermatitis por contacto en nuestro hospital, con relevancia clínica estadísticamente significativa, siendo el alérgeno más frecuente el Tiomersal. Fue más frecuente en mujeres y las principales fuentes de exposición se encontraron en medicamentos oftálmicos, productos de uso personal, productos de limpieza y productos relacionados con exposición laboral, como líquidos de corte, aceites solubles, disolventes, pinturas, entre otros.

## **I. ANTECEDENTES**

### **1.1 Definición**

La dermatitis por contacto (DC) se define como el proceso de inflamación de la piel causado por agentes externos a la misma que al estar en contacto con ella, la dañan. <sup>(1,2)</sup>

El término eccema y dermatitis son frecuentemente utilizados como sinónimos para describir un patrón polimorfo de inflamación que en la fase aguda se caracteriza por eritema y vesículas, y en la fase crónica por sequedad cutánea, liquenificación y fisuras.<sup>(3,4)</sup> Las 2 formas principales de dermatitis por contacto son la dermatitis por contacto irritativa (DCI) y la dermatitis por contacto alérgica (DCA). La primera es una reacción eccematosa de la piel de origen externo causada por agentes denominados irritantes. En contraste con la dermatitis por contacto alérgica mediado por un fenómeno de hipersensibilidad retardada tipo IV determinada por el contacto de una sustancia sensibilizante.<sup>(1,5,6)</sup>

### **1.2 Clasificación de dermatitis por contacto.<sup>(2)</sup>**

- Dermatitis por contacto irritativa
- Dermatitis por contacto alérgica
- Dermatitis por contacto fototóxica
- Dermatitis por contacto fotoalérgica
- Urticaria por contacto

### **1.3 Epidemiología**

Aunque la incidencia de dermatitis por contacto es de alrededor del 10% de la consulta en un centro dermatológico, es lógico suponer que ello varía según la localización de dicho centro, el área industrial que cubre e incluso el grado de desarrollo del país. Aun así, su importancia es grande, ya que en muchos países las enfermedades cutáneas representan hasta el 50% de las enfermedades profesionales. <sup>(1)</sup>

En México la frecuencia de la dermatitis por contacto dentro de la consulta dermatológica se reporta entre el 4 al 7%; es más común en mujeres y la topografía más frecuente es en las manos. La DCI es responsable del 80% de las dermatitis por contacto y entre el 70 a 80% de todas las dermatosis profesionales; la DCA es causante del 20% restante de los casos de dermatitis por contacto. <sup>(7,8)</sup>

En relación a ciertos alérgenos específicos, la DCA en la población general se ha estimado del 4-5% para níquel y 3.1% para los ingredientes de cosméticos, incluyendo conservadores. <sup>(4)</sup>

### **1.4 Diagnóstico de dermatitis por contacto alérgica**

Las pruebas epicutáneas son una herramienta valiosa para identificar al alérgeno responsable de DCA en el paciente.<sup>(9)</sup> Miden la hipersensibilidad celular (hipersensibilidad retardada o reacción tipo IV de la clasificación de Gell y Coombs). Este tipo de hipersensibilidad está dada por la activación de Linfocitos T al interactuar con el determinante antigénico en la membrana de las células presentadoras del antígeno.<sup>(10)</sup>

## Interpretación de las pruebas epicutáneas de acuerdo al Grupo internacional de estudio de dermatitis por contacto (ICDRG) <sup>(11)</sup>

+?	Reacción dudosa, existe solo eritema.
+	Eritema, infiltración y posiblemente pápulas
++	Eritema, infiltración, pápulas y vesículas
+++	Eritema intenso, infiltración y vesículas coalescentes
-	Reacción negativa
RI	Reacción irritante
NP	No probada

Cuadro 1

## 2. DERMATITIS POR CONTACTO ALÉRGICA A CONSERVADORES

**2.1 Definición de conservadores.** Son químicos biocidas añadidos a alimentos, cosméticos y productos industriales para prevenir el crecimiento de microorganismos. Normalmente no son tóxicos y tienen una vida larga. Desafortunadamente, pueden ser causa frecuente de dermatitis por contacto alérgica.<sup>(12)</sup>

Los organismos saprófitos, particularmente bacterias y hongos, tienen funciones de suma importancia en la degradación de los residuos y tejidos no vitales en subproductos potencialmente reutilizables y elementos básicos. Estos microorganismos son los responsables del deterioro de las necesidades y conveniencias del ser humano, incluyendo alimentos, productos cosméticos y exposiciones ocupacionales.<sup>(13)</sup>

El objetivo es identificar una sustancia conservadora apropiada que no sea tóxica, irritativa, generalmente no sensibilizante y capaz de destruir o inhibir los microorganismos causantes de tal deterioro. Se ha identificado que muchos biocidas a una concentración adecuada, inhiben completamente el crecimiento de un número importante de microorganismos saprófitos; sin embargo, a dichas concentraciones con frecuencia resulta en irritación o sensibilización.<sup>(13)</sup> El biocida no sensibilizante no se ha identificado aún.<sup>(14)</sup>

### ***2.1.1 Estrategias de conservación***

Existen cuatro principios básicos de conservación: (1) utilizar el biocida individual superior con amplio espectro para bacterias, levaduras, y actividad fungistática o fungicida en la formulación final; quaternium-15, bromonitratopropanodiol y metilcloroisotiazolinona/ metilisotiazolinona (MCI/MI) son ejemplos notables. (2) desplegar un pequeño número de biocidas en combinación (normalmente dos) que actúan sinérgicamente en la supresión de un espectro más amplio de microorganismos; el uso de ésteres de parabeno con un biocida liberador de formaldehído, tal como imidazolidinil urea es la combinación más frecuente. (3) utilizar uno de los dos enfoques anteriores, más la adición de otros agentes que tienen actividad antimicrobiana a la fórmula final. Estos potenciadores de conservación incluyen ingredientes aromáticos tales como aceites esenciales, fragancias, ácidos grasos de cadena media, ésteres, emulsionantes no iónicos y agentes quelantes. (4) una posibilidad nueva y todavía no aplicada ampliamente es el uso de cinco, seis, o incluso más

número de biocidas en concentraciones muy bajas cuya actividad sinérgica contra microorganismos causantes de deterioro puede ser optimizada. Pocos cosméticos o farmacéuticos manufacturados han utilizado esta técnica hasta la fecha.<sup>(13)</sup>

### **2.1.2 Objetivo de la conservación**

La actividad de conservación debe ser amplia, incluyendo los siguientes microorganismos: *Pseudomonas (aeruginosa* y otras especies), *Proteus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococos sp.*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella*, varias especies de *Clostridium*, levaduras y mohos como *Penicillium* y *Aspergillus*. Ciertos cosméticos son más susceptibles a particulares colonizaciones microbianas, por ejemplo; el champú es colonizado principalmente por bacterias Gram-negativas y hongos, y el rímel y delineador de ojos por *Pseudomonas sp.*<sup>(11)</sup>

Los cosméticos, los productos del cuidado de la piel, así como productos utilizados en el hogar y el trabajo, son importantes fuentes de conservadores.<sup>(15)</sup>

El término "cosmético" se utiliza como sinónimo de "maquillaje" en la población general. Sin embargo, tiene una definición mucho más amplia; según la legislación europea un cosmético es una sustancia o una mezcla de sustancias destinada a aplicarse en las superficies externas del cuerpo humano (piel, pelo, uñas, labios y genitales externos), dientes y/o mucosa oral, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto y/o corregir olores corporales. Dentro de esta definición se incluyen los productos de higiene (geles, jabones) e

hidratación cutánea (cremas, lociones), los cosméticos capilares (champús, tintes capilares), las pastas de dientes, el maquillaje, los cosméticos ungueales (lacas de uñas, uñas artificiales), las fragancias (desodorantes, perfumes), los productos de depilación y los fotoprotectores.<sup>(16,17)</sup>

La dermatitis por contacto a cosméticos es una importante causa de DCA, siendo principalmente causada por fragancias y conservadores. Es importante tanto para el paciente como el médico identificar el agente responsable para ser removido subsecuentemente de su entorno.<sup>(16)</sup>

## **2.2 Clasificación de los conservadores**

Los conservadores pueden clasificarse en tres grandes categorías: antimicrobianos, antioxidantes y absorbentes de luz ultravioleta. Los agentes antimicrobianos se pueden dividir en conservantes de formaldehído, liberadores de formaldehído y no liberadores de formaldehído. Los conservadores que liberan formaldehído incluyen quaternium-15, diazolidinil urea, imidazolidinil urea, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, y dimetiloldimetil hidantoína (DMDM hidantoína). Los conservadores no liberadores de formaldehído incluyen parabenos, metilcloroisotiazolinona-metilisotiazolinona (MCI-MI) o también llamado Katon CG, metildibromoglutaronitrilo (MDBGN) o Euxyl K400, y butilcarbamato yodopropinilo.<sup>(16)</sup>

Las clases más importantes de conservadores son las isotiazolinonas, formaldehído y liberadores de formaldehído, yodopropinilo, butilcarbamato, metildibromoglutaronitrilo, parabenos y tiomersal.<sup>(12)</sup>

### **2.3 Tiomersal**

El tiomersal (mertiolato) es un compuesto que contiene 49.55% de etilmercurio, desarrollado en 1927. Tiene un amplio uso durante la práctica moderna de la medicina.<sup>(18)</sup> Se utiliza como conservador en algunos cosméticos, preparaciones oftalmológicas y óticas, soluciones para lentes de contacto, vacunas, antitoxinas, soluciones de desensibilización y pruebas intradérmicas.<sup>(19)</sup>

La prevalencia de sensibilización a tiomersal inducida por vacunas, se ha incrementado con el tiempo, principalmente en jóvenes.<sup>(20)</sup> Varios estudios han revelado una alta tasa de sensibilidad a tiomersal en rangos que van del 1,6% al 15,3%.<sup>(19)</sup> Este rango tan amplio es debido a la disminución actual del uso de este conservador en cosméticos y medicamentos tópicos en los países industrializados.<sup>(21)</sup>

### **2.4 Formaldehído**

El formaldehído es un gas incoloro con un olor acre que es ampliamente utilizado como conservador en artículos de tocador, cosméticos y en productos para uso doméstico, incluso en la industria textil se utilizan resinas que liberan formaldehído como sustancias para evitar que los tejidos se arruguen.<sup>(22)</sup>

La prevalencia de sensibilización a este alérgeno es mayor en Estados Unidos (EE. UU.), donde se reporta de un 8-9%, a diferencia de Europa, donde diferentes estudios la sitúan entre un 2-3% de los pacientes con pruebas epicutáneas realizadas. En España, según datos del último estudio epidemiológico del Grupo Español de Investigación de Dermatitis por Contacto y Alergia cutánea (GEIDAC),



la prevalencia de sensibilización a formaldehído es de un 1,61%.<sup>(20)</sup> Estas diferencias entre EE. UU. y Europa podrían explicarse por las diferencias en la legislación respecto a uso de formaldehído. En EE. UU. no existe una normativa específica, en cambio, en la Unión Europea la exposición a formaldehído está regulada de forma que el límite máximo de concentración de formaldehído libre permitido en cosméticos es del 0,2% (0,1% en productos de higiene oral).<sup>(22)</sup>

Su amplio espectro de acción antimicrobiana, capaz de eliminar gran cantidad de bacterias y hongos, convierte al formaldehído en un buen conservador, presente en múltiples productos. Sin embargo, su uso en cosméticos y en productos de higiene se ha reducido considerablemente debido a su toxicidad <sup>(23)</sup>. En su lugar se utilizan agentes capaces de liberar formaldehído lenta y progresivamente en las condiciones de usos habituales, frecuentemente asociados a otros conservadores como metilparabeno y propilparabeno, para aumentar la actividad antifúngica.<sup>(22)</sup>

El formaldehído se puede utilizar a una concentración máxima de 0,2% para los cosméticos, 0,1% para productos de higiene oral, 5% para endurecedores de uñas y 0,005% en aerosoles. Los cosméticos que contienen formaldehído libre de 0,05 a 0,2% están obligados a portar la indicación «contiene formaldehído» en el envase, además de enumerar el conservador en la sección de ingredientes.<sup>(15)</sup> Se ha demostrado que productos que contengan 200-300 ppm de formaldehído libre pueden inducir dermatitis a corto plazo en individuos con piel normal y muchos pacientes sensibles a formaldehído reaccionan a concentraciones más bajas, especialmente cuando los productos se utilizan en la piel.<sup>(24)</sup> En ocasiones estos

productos pueden no contener formaldehído, pero sí agentes capaces de liberar formaldehído durante su descomposición, o sustancias sintetizadas a partir de formaldehído.<sup>(22)</sup>

El formaldehído se encuentra en medicamentos, productos de limpieza, desinfectantes, alimentos, barnices, pinturas, lacas, eliminadores de pintura, adhesivos, productos para fumigación, anticongelantes, antitranspirantes, guantes de vinilo, aceites de corte, endurecedores, textiles, colorantes, en la industria del papel, industria del calzado, material fotográfico, material de explosivos, de construcción, placas de asfalto, entre otros.<sup>(22)</sup>

#### **2.4.1. Liberadores de formaldehído**

Existen más de 40 sustancias descritas en la literatura como agentes liberadores de formaldehído. De estos solo unos pocos se manejan realmente en la práctica diaria de una consulta.<sup>(24)</sup>

Desde un punto de vista práctico se pueden dividir a los liberadores de formaldehído en 2 subgrupos: el subgrupo de agentes que liberan formaldehído por descomposición y el de agentes sintetizados a partir de formaldehído.<sup>(22)</sup>

Dentro del grupo liberador de formaldehído se encuentran quaternium-15, imidazolidinil urea, diazolidinil urea, DMDM hidantoína y bronopol, que se emplean fundamentalmente en cosméticos. Todas estas sustancias tienen la capacidad de liberar pequeñas cantidades de formaldehído de forma lenta, mientras este se va necesitando, de manera que, cuando el formaldehído se agota, el liberador aporta más formaldehído. Así, la cantidad de formaldehído presente en el producto se mantiene baja, pero es suficiente para prevenir el crecimiento de

microorganismos.<sup>(25)</sup> A pesar de que la capacidad biocida de los liberadores se debe en parte a la liberación de formaldehído, también muchos de estos agentes tienen capacidad antimicrobiana por sí mismos, independiente de la liberación de formaldehído.<sup>(22)</sup>

A continuación se muestran las principales características de los agentes liberadores de formaldehído y sus fuentes más habituales.<sup>(22)</sup>

<b>Liberador de formaldehído</b>	<b>Espectro de actividad</b>	<b>Fuentes más habituales</b>
<b>Quaternium-15</b>	Actividad antimicrobiana frente a bacterias (especialmente <i>Pseudomona</i> sp.), levaduras y mohos.	Cosméticos, jabones, detergentes, aceites de corte, barnices, tintas, soluciones para acabado de textiles
<b>Imidazolidinil urea</b>	Mayor actividad frente a bacterias, Gram positivas y Gram negativas que frente a levaduras y mohos.	Cosméticos, a menudo asociado a parabenos para aumentar la actividad antifúngica
<b>Diazolidinil urea</b>	Mayor actividad frente a bacterias, Gram positivas y Gram negativas que frente a levaduras y mohos.	Cosméticos, a menudo asociado a parabenos para aumentar la actividad antifúngica
<b>DMDM hidantoína</b>	Actividad antimicrobiana frente a levaduras, hongos y bacterias Gram positivas y Gram negativas.	Cosméticos
<b>Bronopol (2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol)</b>	Activo frente a levaduras, hongos y bacterias Gram positivas y Gram negativas, especialmente efectivo frente a <i>Pseudomona aeruginosa</i> .	Además de cosméticos, también es frecuente encontrarlo en materiales de construcción, aceites de corte, pinturas, lacas, productos farmacéuticos y tintas de impresión
<b>Hexamina (metenamina)</b>	Actividad fundamentalmente bactericida.	Adhesivos, gomas, textiles, pinturas, lacas, industria fotográfica, explosivos

<b>Bioban CS 1135, CS 1246, P 1487</b>	Actividad bactericida de amplio espectro incluyendo algunas micobacterias.	Aceites de corte, adhesivos, pinturas, productos de limpieza, detergentes
<b>Grotan BK (Hexahydro-1,3,5-Tris-(hydroxiethyl) triazine)</b>	Actividad bactericida frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, levaduras y hongos.	Aceites de corte

Cuadro 2

Por otro lado están los agentes que se sintetizan a partir de formaldehído y que pueden contener formaldehído libre como residuo. Entre estos agentes destacan las resinas de formaldehído como la melamina y la urea-formaldehído, que se emplean habitualmente como sustancias de apresto. Estas resinas contienen gran cantidad de formaldehído libre y son causa común de dermatitis de contacto alérgica por ropa en pacientes alérgicos a formaldehído.<sup>(22)</sup>

#### 2.4.2 Cuadro clínico

El formaldehído, además de ser un potente sensibilizante, es un irritante primario que puede afectar la piel, la conjuntiva y la mucosa oral, y es también considerado un potencial carcinógeno respiratorio.<sup>(23)</sup> Puede ser, también, responsable de urticaria de contacto<sup>(26)</sup> y ha sido relacionado con migraña por ingesta de aspartamo en pacientes alérgicos a formaldehído.<sup>(27)</sup>

La dermatitis por contacto que aparece en pacientes alérgicos a formaldehído es a menudo crónica, puesto que resulta difícil para estos pacientes evitar por completo este alérgeno de distribución ubicua, tanto desde una perspectiva domiciliaria como laboral.<sup>(22)</sup>

Los pacientes alérgicos a formaldehído son, a menudo, mujeres con eccema de manos con o sin afección facial.<sup>(28)</sup> Esto se explica porque las manos están

expuestas a productos de limpieza que muchas veces contienen detergentes que dañan la barrera cutánea, facilitando así la penetración del formaldehído presente en productos cosméticos, de higiene y de limpieza. La afección facial está causada principalmente por la aplicación de cosméticos que contienen liberadores de formaldehído.<sup>(22)</sup>

Las resinas de formaldehído presentes en textiles suelen ocasionar una dermatitis que se distribuye, fundamentalmente, en lugares de roce de la ropa con el cuerpo, como la cara interna de los muslos, el cuello y zonas donde existe mayor sudoración, como la región periaxilar, ingles, pliegues antecubitales y huecos poplíteos. En ocasiones, también la DCA por textiles se manifiesta como reacciones generalizadas que respetan la cara y las manos.<sup>(24)</sup>

A partir de 1980 existe una tendencia a la disminución de la prevalencia de sensibilización a formaldehído. Esta disminución se debe, en parte, a la sustitución del mismo por agentes liberadores de formaldehído en cosméticos y productos de higiene y al empleo de resinas con baja liberación de formaldehído para el acabado de los textiles.<sup>(22)</sup>

## **2.5 Quaternium 15**

Es un biocida incoloro, inodoro, altamente soluble en agua, estable, y activo en un amplio intervalo de pH. Es eficaz contra levaduras, mohos y bacterias, particularmente *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>(14)</sup>

La prevalencia de sensibilización a quaternium-15 es más elevada en EE. UU. que en Europa. En EE. UU. varía entre un 7,1% hasta un 9,6%, mientras que en

Europa es de un 0,6 a 1,9%. En el último estudio epidemiológico español la prevalencia de sensibilización a quaternium-15 es de un 1,27%<sup>(20)</sup> y ocupa la decimonovena posición en la lista de los alérgenos más frecuentes.<sup>(22)</sup> Se considera de los más comunes conservadores liberadores de formaldehído.<sup>(14)</sup>

## **2.6 Euxyl K400**

Euxyl K400 al 1.5% se compone de la asociación de 2-fenoxietanol y Metildibromoglutaronitrilo (MDBGN) en una proporción de 4:1. Es eficaz contra bacterias, hongos y levaduras.<sup>(14)</sup> Reacciones a Euxyl K400 en la mayoría de los casos indica una alergia a MDBGN,<sup>(15)</sup> ya que se ha visto en los últimos años un incremento en su frecuencia.<sup>(23)</sup> Las alergias a fenoxietanol son raras, con tasas reportadas que van de 0,06% al 0,2%.<sup>(15)</sup>

El cuadro clínico principal es una dermatitis de las manos a menudo grave, aguda y vesicular, dando la impresión a haber tenido exposición a altas concentraciones de un potente alérgeno.<sup>(29)</sup>

## **2.7 Kathon CG (Metilcloroisotiazolinona/ metilisotiazolinona)**

El conservador conocido como Kathon CG (CG es sinónimo de calidad cosmética), es una mezcla de 2-metil-5-cloro-4-isotiazolin-3-ona y 2-metil-4-isotiazolin-3-ona en una proporción de 3:1.<sup>(14)</sup> En EE. UU. es menos común que otros conservadores como formaldehído o quaternium 15, sin embargo, en Europa es de los principales alérgenos conservadores reportados.<sup>(23)</sup>

La prevalencia mundial de alergia a Kathon CG es del 2,3%. La concentración máxima permitida en los cosméticos es 3,75 ppm. Desde 2005 se ha permitido en cosméticos una concentración máxima de 100 ppm, esto es más de 26 veces el límite permitido, lo que explica el aumento de alergia por contacto registrado en Europa del 1.5%.<sup>(15)</sup>

Debido a que es un alergeno importante, especialmente causa de dermatitis en la cara inducida por los productos cosméticos, presenta una frecuencia de sensibilización 2 veces mayor en las mujeres comparado con los hombres.<sup>(30)</sup> La mayoría de los casos reportados son reacciones ecematosas, sin embargo, existen presentaciones inusuales como lesiones urticaroides, placas infiltradas, dermatitis seborreica, reacciones fotosensibles, lupus eritematoso, o pseudolinfoma.<sup>(31)</sup> La mayoría de los cosméticos responsables de DCA a MCI/MI son productos que permanecen en la piel, como cremas y lociones y se relacionan con cuadros de dermatitis generalizada.<sup>(14)</sup>

## **2.8 Imidazolidil urea**

Es un biocida soluble en agua considerado el segundo más frecuente conservador de cosméticos. Es efectivo principalmente contra bacterias y a menudo se combina con parabenos para una mayor cobertura frente levaduras.<sup>(14)</sup>

La prevalencia reportada en E.E. U.U. es entre 1,3 a 3,3%, en Europa es menor, siendo del 0.3-1.4%.<sup>(22)</sup>

## **2.9 Diazolidinil urea**

Es un conservador liberador de formaldehído que proporciona una excelente actividad contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Frecuentemente se combina con otros biocidas, particularmente parabenos para lograr una actividad antifúngica óptima.<sup>(17)</sup> La prevalencia reportada en E.E. U.U. es entre 2,4-3,7% y en Europa del 0,5-1,4%.<sup>(22)</sup>

## **2.10 Parabenos**

Esta familia de ésteres de alquilo de parahidroxibenzoico Incluye metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno y propilparabeno.<sup>(14)</sup> En la actualidad corresponde a un grupo poco frecuente causante de DCA. Estos conservadores son utilizados en productos cosméticos faciales principalmente.<sup>(23)</sup>

Los parabenos se utilizan sinérgicamente con otros biocidas tales como liberadores de formaldehído, isotiazolinonas, o fenoxietanol.<sup>(14)</sup> En relación al cuadro clínico la mayoría de los casos de sensibilización es por el uso de medicamentos tópicos, incluidos los corticosteroides y los vendajes con botas de Unna. Por el contrario, los cosméticos parecen ser una fuente poco común de sensibilización. A menudo los individuos con sensibilización a este alergeno, son capaces de tolerar cosméticos si se aplican a la piel normal. Este fenómeno se conoce como “paradoja de los parabenos”.<sup>(23)</sup>

Dada la naturaleza ubicua de los parabenos, la baja tasa de sensibilización confirma su seguridad.<sup>(17)</sup>



La incidencia de DCA por conservadores se incrementa aparentemente. La introducción de nuevos conservadores puede aumentar esta frecuencia.<sup>(32)</sup> En la actualidad a través de estudios realizados se ha demostrado el impacto relativo de los conservadores individuales y el desarrollo de la sensibilización a través del tiempo.<sup>(6)</sup>

En conclusión, los conservadores son moléculas altamente eficaces para evitar el deterioro por contaminación microbiana de productos utilizados en la vida diaria. Desafortunadamente, un porcentaje de individuos presentará sensibilización al estar en contacto con ellos, que clínicamente puede manifestarse desde una reacción leve y transitoria, hasta dermatitis generalizada que pone en peligro la vida. Por lo tanto, realizar el diagnóstico oportuno, así como el etiquetado de los ingredientes de los cosméticos, el cual debería ser de carácter obligatorio, son indispensables para mejora la calidad de vida de los pacientes.<sup>(14)</sup>

## **II. JUSTIFICACIÓN**

En México, no se cuenta con estadísticas sobre la prevalencia de alergia por contacto a conservadores y al tratarse de un problema que ha mostrado un aumento en los últimos años y que en ocasiones es causa de incapacidad en los pacientes, decidimos realizar este trabajo, tomando en cuenta que estas sustancias se encuentran en una amplia gama de productos de consumo humano. Es de suma importancia conocer la prevalencia de alergia por contacto a conservadores en la república Mexicana para tener mejores medidas de detección y tratamiento.

## **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se desconoce cuál es la prevalencia de alergia por contacto a conservadores en la población mexicana. Así mismo, no se sabe con exactitud su impacto en la población y tomando en cuenta que un amplio rango de edad está en contacto con estos, es importante conocer de qué manera impacta en la vida de los pacientes con dermatitis por contacto que acuden a consulta.

### **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la prevalencia de alergia por contacto a conservadores en los pacientes atendidos en la clínica de dermatitis por contacto del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI?

## **IV. HIPÓTESIS**

No aplica.

## **V. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la prevalencia de alergia por contacto a conservadores en pacientes atendidos en la clínica de dermatitis por contacto del servicio de dermatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar el conservador más frecuente relacionado con dermatitis por contacto alérgica.
- Determinar si existe relevancia clínica con el conservador identificado en el paciente.
- Reportar las fuentes principales de exposición donde se encuentran los conservadores identificados con mayor frecuencia.
- Identificar el comportamiento de los conservadores a través del tiempo.

## **VI. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. TIPO DE ESTUDIO**

Transversal, observacional, descriptivo, retrolectivo.

### **2. UNIVERSO DE TRABAJO**

Pacientes atendidos en la clínica de dermatitis por contacto del servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de CMN siglo XXI, IMSS a quienes se les realizaron pruebas epicutáneas.

### 3. VARIABLES

Descripción de las variables:

<b>VARIABLES A ESTUDIAR</b>	Sexo Edad Ocupación Comorbilidades
-----------------------------	---

\*Descripción detallada de cada variable ver anexo 2

### 4. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

#### a) Tamaño de la muestra

700 Pacientes atendidos en la clínica de dermatitis por contacto del servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de CMN siglo XXI, IMSS a quienes se les realizaron pruebas epicutáneas en el periodo comprendido de agosto de 1993 hasta junio de 2015.

### 5. CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### Criterios de inclusión:

- a) Pacientes atendidos en la clínica de dermatitis por contacto que se les realizaron pruebas epicutáneas.
- b) Pacientes con alergia positiva a algún conservador durante las pruebas epicutáneas.

- c) Pacientes de ambos sexos, con edad mayor a 18 años.

**Criterios de exclusión:**

- a) Pacientes con resultado negativo en las pruebas epicutáneas para sensibilización a conservadores.

**Criterios de eliminación:**

- a) Pacientes atendidos en la clínica de dermatitis por contacto que no se les realizaron pruebas epicutáneas.
- b) Pacientes que no cumplan con la información suficiente para llenar la hoja de recolección de datos.

## **6. PROCEDIMIENTOS**

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes a los que se les realizaron pruebas epicutáneas en la clínica de dermatitis por contacto del Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de CMN siglo XXI, IMSS. Se recolectaron las variables descritas anteriormente y comprendidas en las hojas de captación de datos (anexo 3 Y 4) por los investigadores responsables del estudio.

## **7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un análisis de frecuencias para estimar la prevalencia de alergia por contacto a conservadores. Se realizó el análisis de datos por estadística

descriptiva para determinar medidas de tendencia central y de dispersión así como porcentajes. Para evaluar diferencias entre los grupos se utilizó la prueba de Chi cuadrada. Se utilizó una  $p < 0.05$  para establecer significancia estadística. Para el análisis de los datos utilizamos el paquete estadístico SPSS 20.0.

## **VII. RECURSOS**

**HUMANOS:** Un médico adscrito al servicio de Dermatología y Micología Médica de Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” CMN Siglo XXI IMSS, encargado de la clínica de dermatitis por contacto y un médico residente de quinto año de dermatología del mismo hospital.

**MATERIALES Y EQUIPO:** Registros clínicos en expedientes de pacientes con diagnóstico de dermatitis por contacto alérgica y material de oficina.

**FÍSICOS:** Las instalaciones del hospital como área de captura de los datos clínicos.

**FINANCIEROS:** No se requiere apoyo financiero.

## **VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Para la realización de este estudio se obtuvo la aprobación de los Comités de Investigación Científica como de la Comisión de Ética en Investigación en Salud

del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” CMN Siglo XXI IMSS.

**Riesgo de investigación.** Según la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en su artículo 17, el presente estudio no confiere riesgo, ya que no se trata directamente con el paciente.

**Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad:**

Los pacientes no recibieron ningún beneficio directo de este estudio. En cuanto a la utilidad del estudio, conocer la prevalencia de alergia por contacto a conservadores en la población mexicana, permite tener mejores medidas de detección y tratamiento.

**Confidencialidad:** En cuanto al paciente, no se identificaron sus datos personales y se mantuvo la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud).

**Condiciones en las que se solicitará consentimiento informado:** De acuerdo a la enmienda de la Ley General de Salud en materia de Investigación, se solicitó carta de consentimiento informado para recabar la información de los expedientes correspondientes (Anexo 5).

## IX. RESULTADOS

Se estudiaron 138 pacientes con alergia positiva a conservadores de los cuales 86 (62%) fueron mujeres y 52 (38%) hombres. El alérgeno más frecuente fue tiomersal con 113 casos (82%) en segundo lugar formaldehído 26 casos (19%), Cl+metil-isotiazolinona con 19 casos (14%), Quaternium 15, 13 casos (9%), imidazolidinil urea 1 caso (0.72%) y para-hidroxibenzoatos 1 caso (0.72%). (Fig.1)

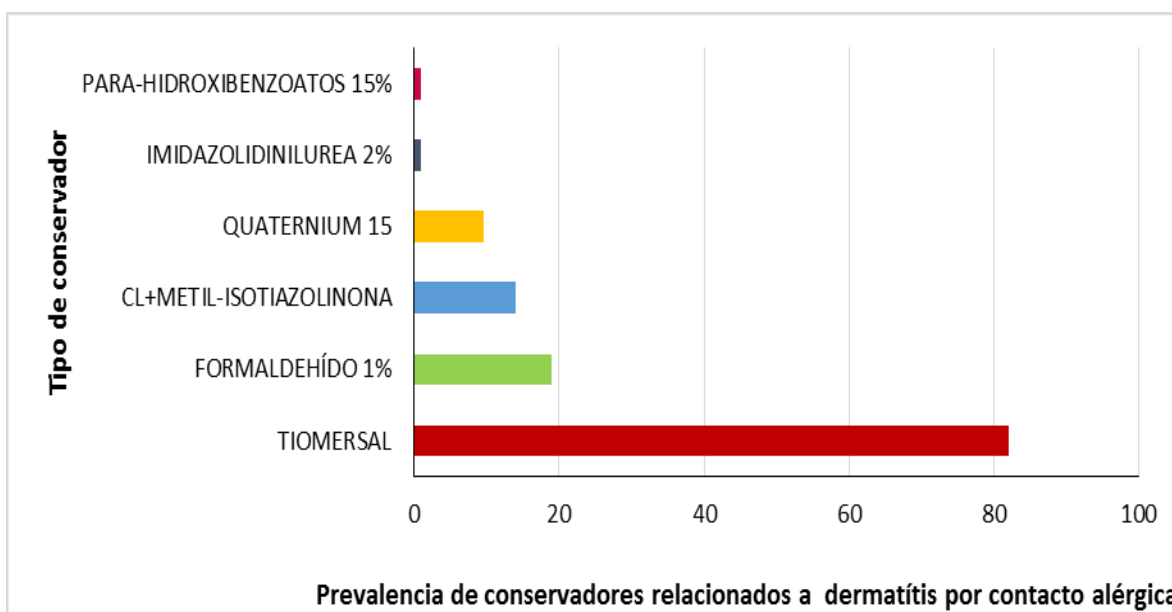


Fig. 1. Prevalencia de conservadores relacionados con dermatitis por contacto alérgica.



En cuanto a la relevancia clínica se encontró en 47 de 113 pacientes con alergia a tiomersal (42%), 23 de 26 con alergia a formaldehído (88%), 18 de 19 con alergia a Cl+metil-isotiazolinona (95%), 13 de Quaternium 15 (100%), 1 de imidazolidinilurea (100%) y 1 de parahidroxibenzoatos (100%). (Fig. 2) Se determinó que existe una relación entre la relevancia clínica y los tipos de conservadores ( $p < 0.0001$ ), siendo el más frecuente tiomersal.

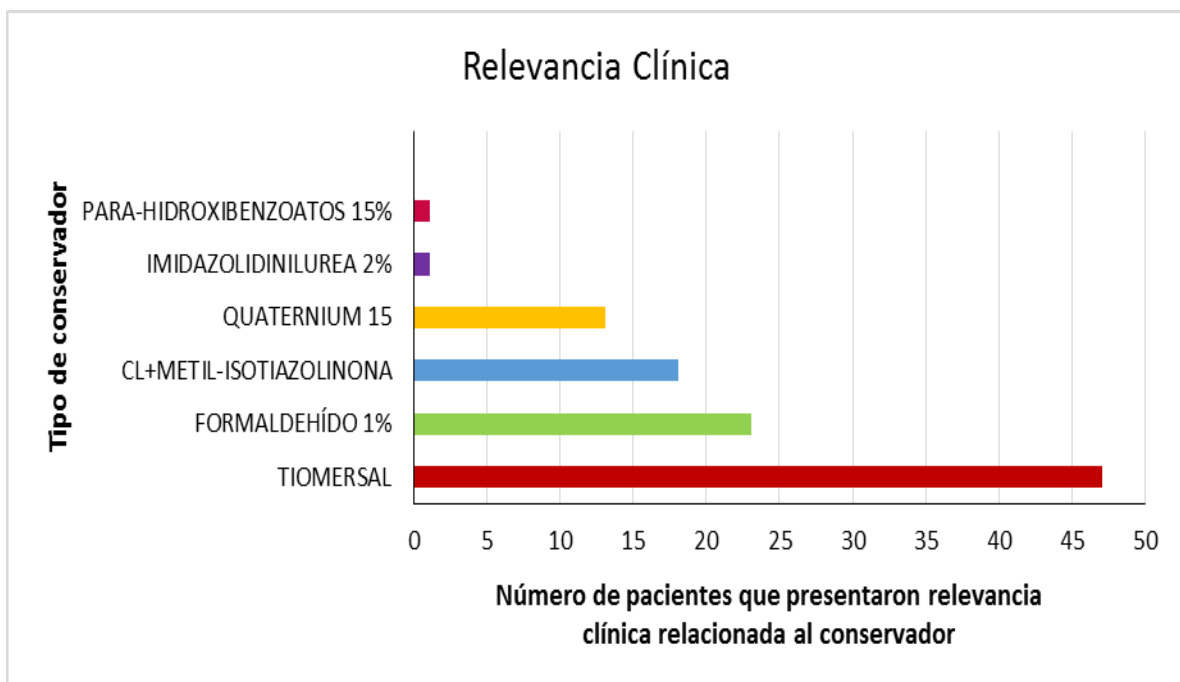


Fig. 2. Pacientes que tuvieron relevancia clínica relacionada al conservador.

El Análisis de componentes principales (ACP) utilizando 6 conservadores produjeron 2 grupos separados a lo largo del primer y segundo componente del eje (23.3% y 37.2% de varianza explicada, respectivamente), el primer grupo esta compuesto por los conservadores: tiomersal y sus componentes (ácido tiosalicílico y mercurio), el segundo grupo corresponde a los conservadores: Imidazolidinilurea 2%, Formaldehído 1% y Quaternium 15 (liberadores de formaldehído); los otros conservadores Para-hidroxibenzoatos 15% y Cl+Metil-Isotiazolinona no presentan correspondencia con ningun otro conservador. (Fig. 3)

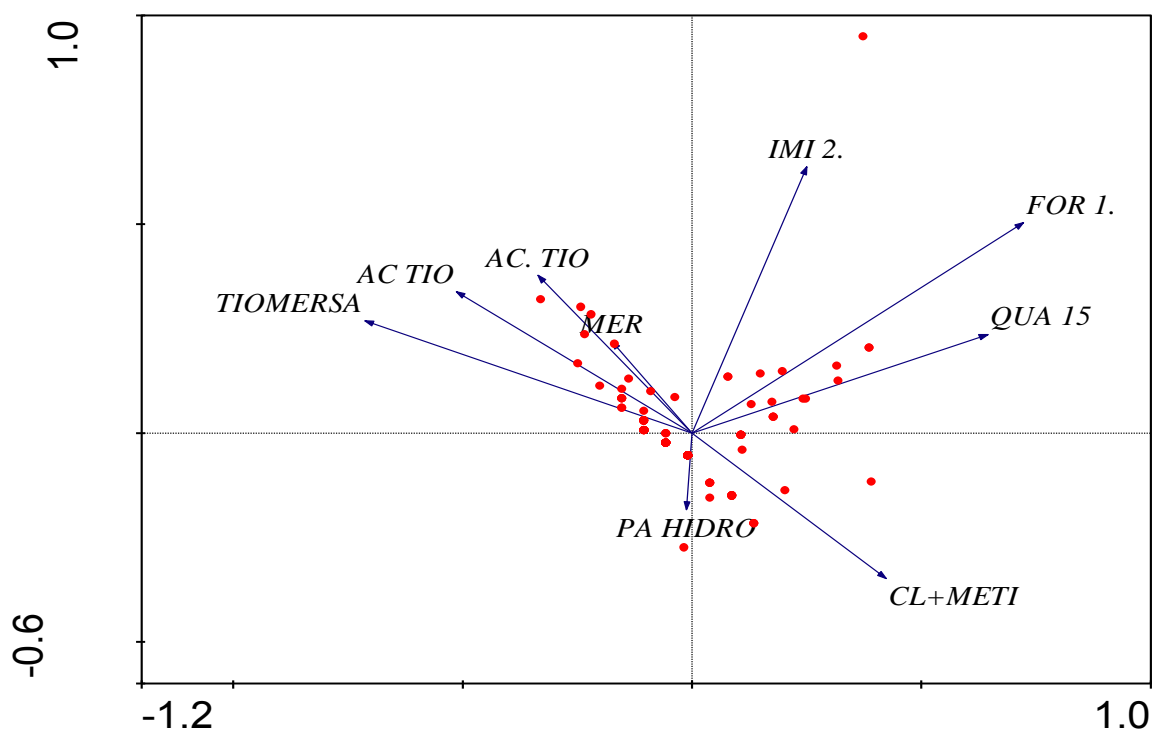


Fig. 3. Análisis de componentes principales. (TIOMERSA: Tiomersal, FOR 1: Formaldehído 1%, CL+METI: CL+METIL-ISOTIAZOLINONA, QUA 15: Quaternium 15, IMI 2: Imidazolidinilurea 2%, PA HIDRO 15%: Para-hidroxibenzoatos 15%).

Se observó una mayor incidencia de casos con Tiomersal en 1996 y 1997 con 24 y 18 casos respectivamente y tres picos de  $\geq 10$  casos en 1994, 2002 y 2011, mientras que se mantuvo estable el comportamiento de la dermatitis por contacto por formaldehído 1%, Cl+metil-isotiazolinona, Quaternium 15, Imidazolidinilurea 2% y Para-hidroxibenzoatos 15% en el período comprendido entre 1993 y 2015.

(Fig 4)

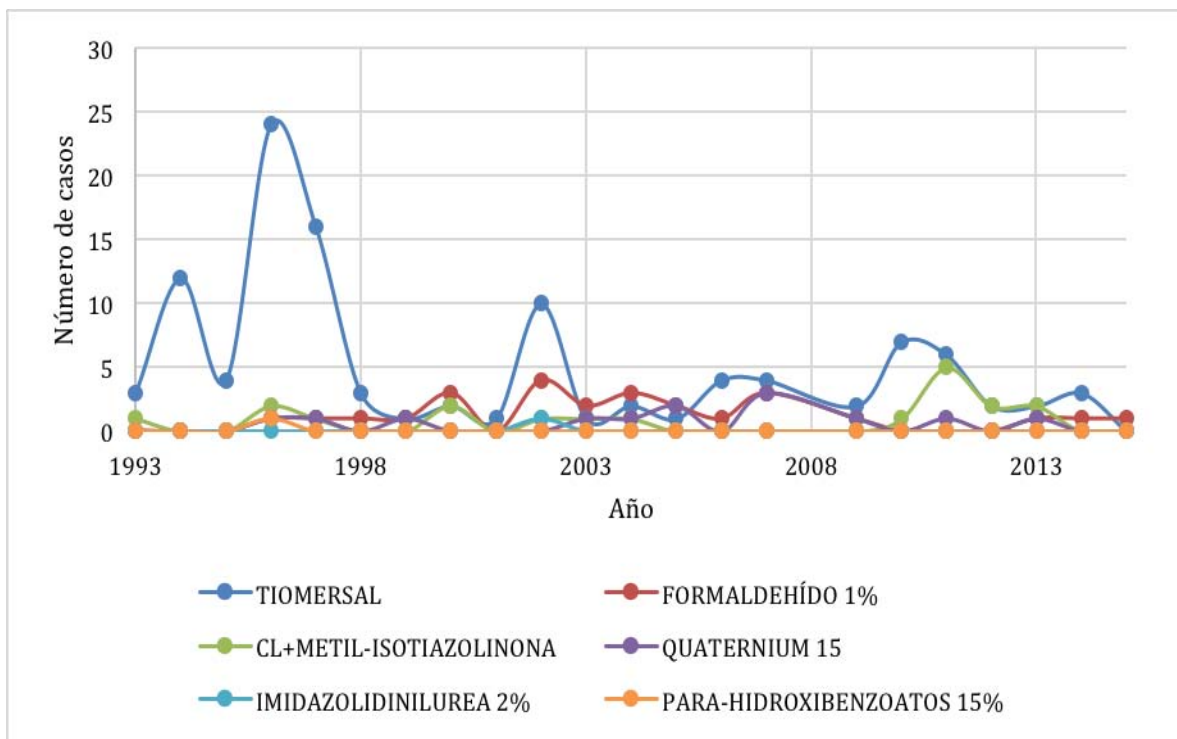


Fig 4. Análisis del número de casos nuevos por año de cada conservador.

Con respecto a la relevancia clínica, no hubo una clara tendencia ya sea a incrementar o disminuir y se pueden observar picos de alergias por contacto a conservadores en el año de 1996, seguido de 2011 y 2004, el resto de los años se mantuvo la relevancia clínica en menor o igual a 5 casos. (Fig 5.)

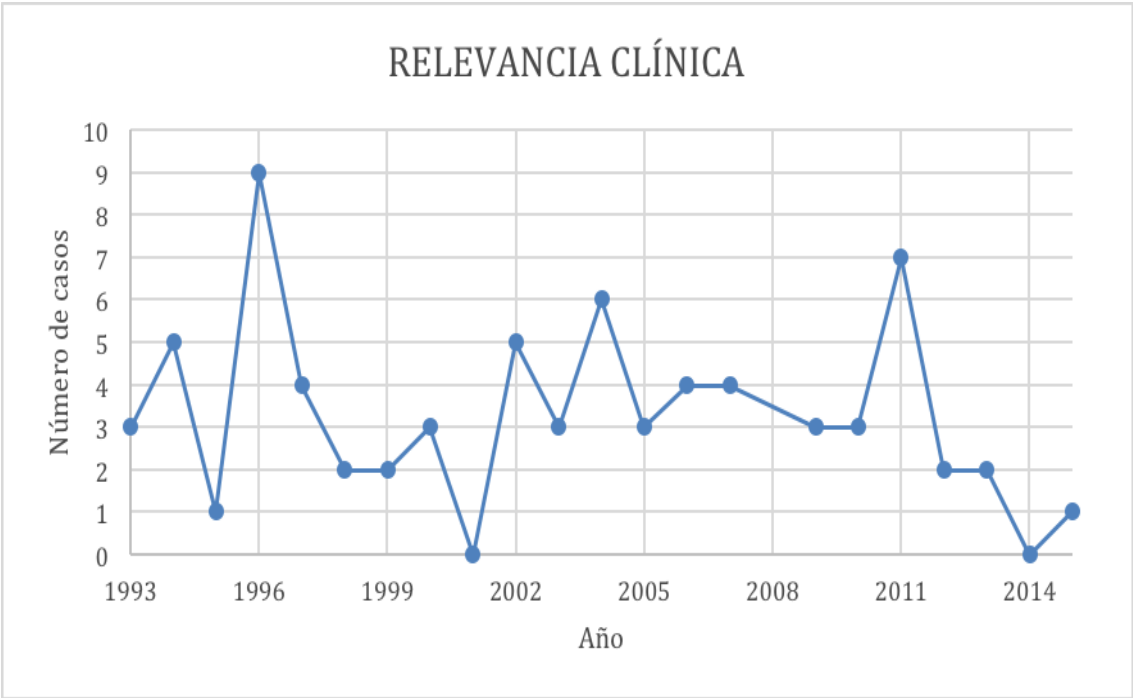


Fig 5. Relevancia clínica por año.

La comorbilidad en los pacientes con dermatitis por contacto alérgica a conservadores estuvo presente en 51 casos con tiomersal, 13 con formaldehído, 4 con CL+metil-isotiazolinona, 1 con Quaternium 15, 1 con imidazolidinilurea y ninguno de Para-hidroxibenzoatos. (Fig. 6)

Las patologías más frecuentes fueron rinitis alérgica e hipertensión arterial sistémica, en segundo lugar asma y diabetes mellitus y tercer lugar hipotiroidismo, dermatitis atópica y cardiopatía isquémica.

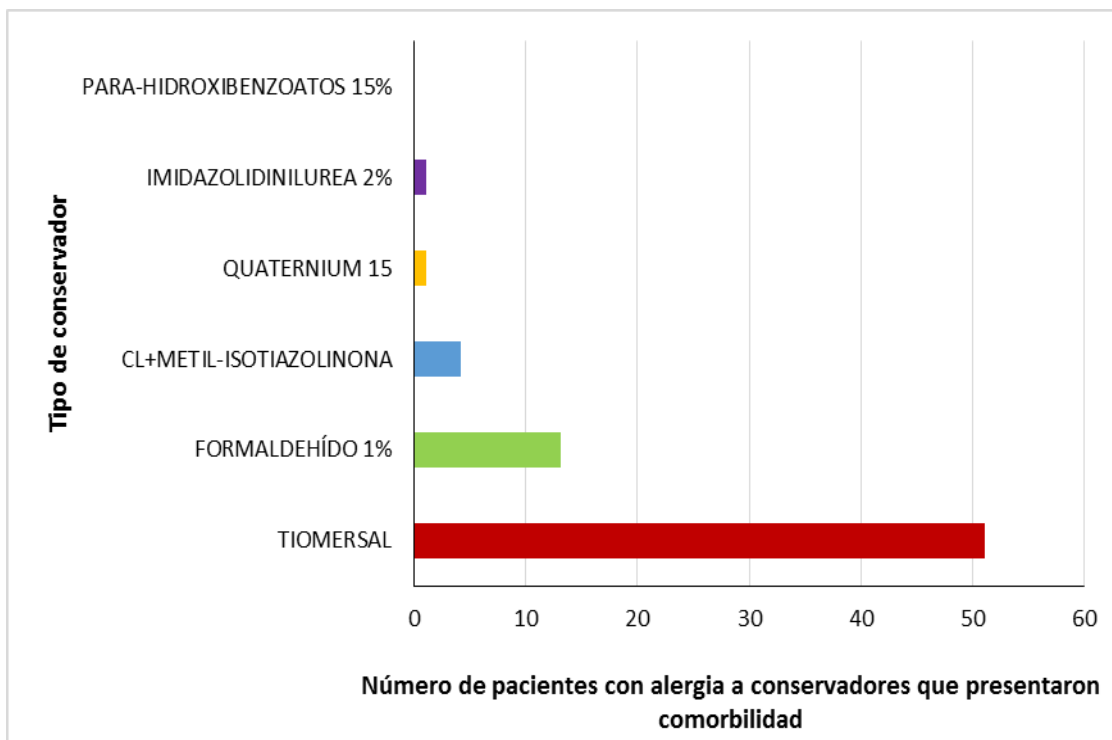


Fig 6. Pacientes con dermatitis por contacto alérgica a conservadores que presentaron comorbilidad.

## X. DISCUSIÓN

La dermatitis por contacto sigue siendo importante por su relevancia clínica y afección en la calidad de vida del paciente. En México, la prevalencia de dermatitis por contacto dentro de la consulta dermatológica se reporta entre el 4 al 7%. 80% corresponde a dermatitis por contacto irritativa y el 20% restante a dermatitis por contacto alérgica.<sup>(7,8)</sup> El alérgeno más frecuente en la población general es el níquel.<sup>(9)</sup> En relación a la dermatitis por contacto alérgica a conservadores, no existen registros reportados en nuestro país, principal motivo para la realización de este trabajo. En nuestro estudio de 700 pacientes con DCA se encontró una prevalencia del 19.7% de alergia por contacto a conservadores, resultado mayor a lo reportado en la literatura mundial.

Existen estudios que reportan que la magnitud de la prevalencia de alergia a conservadores en los países europeos es diferente de la observada en otros lugares. Esto lo atribuyen a las diferencias en los hábitos de consumo, los trabajos realizados, los reglamentos regionales o nacionales, así como la selección de conservadores utilizados en cosmética y productos industriales. En países Europeos se encontró mayor prevalencia de Tiomersal, Kathon CG y Euxyl K400, a diferencia de lo reportado por el Grupo de Investigación de Dermatitis por Contacto de América del Norte (NACDG) con mayor prevalencia de Qaternium 15.<sup>(32)</sup> Nuestro estudio coincide más con lo reportado en países europeos ya que obtuvimos mayor prevalencia de tiomersal (82%), formaldehído (19%) y Cl+metil-

isotiazolinona (Kathon CG) (14%), siendo el cuarto lugar para Quaternium 15 (9%) y <1% imidazolidinilurea y para-hidroxibenzoatos (parabenos).

La prevalencia de tiomersal varía del 1.6 al 15.3%, siendo menos frecuente en países industrializados.<sup>(19)</sup> Nuestro estudio reporta que la prevalencia de tiomersal en los pacientes con dermatitis por contacto alérgica es del 16%, siendo el más frecuente de todos los conservadores. En la década de 1930, se identificó al tiomersal como una sustancia potencialmente peligrosa para los seres humanos e ineficaz como agente antimicrobiano. Sin embargo, fue hasta la década de 1980 que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) finalmente reconoció la toxicidad de los productos farmacéuticos de uso tópico, y comenzó a eliminarlos. Irónicamente, mientras el tiomersal estaba siendo eliminado de los medicamentos tópicos, estaba cada vez más omnipresente en el calendario de vacunación recomendado para niños y mujeres embarazadas. Actualmente el tiomersal se encuentra en una amplia gama de productos, incluyendo soluciones antisépticas tópicas y ungüentos antisépticos, aerosoles nasales, soluciones oculares, y continúa siendo administrada, como parte de las vacunas en Estados Unidos y el mundo.<sup>(18)</sup>

García-Bravo y colaboradores realizaron un estudio epidemiológico de dermatitis por contacto en el año 2001 reportando una prevalencia de formaldehído del 1.61%, mucho menor a la de EE.UU del 8.9% debido a que no existe normativa específica para su utilización.<sup>(20,22)</sup> En un estudio Danés donde se analizaron los conservadores más comunes en un período de 24 años con más de 18,000

pacientes se observó que el formaldehído tuvo la prevalencia más alta,<sup>(32)</sup> en nuestro estudio ocupa el segundo lugar de prevalencia del 19% con respecto a los conservadores.

Schnuch y colaboradores encontraron que la CI+metil-isotiazolinona tenía un rango de presentación del 2.22% en el período comprendido entre 1996 y 2009<sup>(6)</sup> mientras en el presente estudio se encontró en 14%, significativamente mayor.

El Grupo Español de Investigación de Dermatitis de Contacto (GEIDC) valoró la prevalencia de DCA en 13 centros diferentes encontrando que algunos alérgenos que años anteriores no se probaban (tiomersal o Kathon CG) tienen hoy una elevada prevalencia que sin duda se explica por el importante incremento en las DCA causadas por cosméticos.<sup>20</sup>

En este estudio se puede observar que el tiomersal tuvo la mayor importancia como alérgeno más frecuente, a diferencia de la mayoría de lo reportado en la literatura mundial, se encuentra disminuido en países industrializados donde los rangos son amplios y existe una tendencia a la disminución de los mismos. Esto se explica porque en México, se sigue utilizando como conservador de medicamentos tópicos como el mertiolato, pero principalmente en medicamentos de uso oftálmico y vacunas.<sup>(21)</sup>

En cuanto a la relevancia clínica se encontró en el 42% de los pacientes con sensibilización a tiomersal, 88% con formaldehído, 95% con CI+metil-isotiazolinona y 100% con Quaternium 15 e imidazolidinilurea. Llama la atención que el paciente con sensibilización a para-hidroxibenzoatos (parabeno) fue el



único que no presentó relevancia clínica probablemente debido a lo reportado en la literatura conocido como “paradoja de los parabenos” que explica que las personas con sensibilización a este alergeno, son capaces de tolerar cosméticos si se aplican a la piel normal.<sup>(23)</sup>

En relación al comportamiento a través del tiempo, se observan picos de incidencia mayor con el tiomersal y comportamiento estable del resto de los conservadores. Un estudio realizado en Dinamarca entre 1985 y 2008 investigó las tendencias temporales de la alergia a conservadores encontrando que la prevalencia de alergia a formaldehído y MCI/MI permaneció constante a través del tiempo siendo del 3.1 al 1.8% respectivamente. Esto lo explican por el aumento en el uso de conservadores liberadores de formaldehído como Quaternium 15 e imidazolidinilurea. Observaron tendencias similares en un estudio multicéntrico europeo y un estudio alemán.<sup>(32)</sup>

Shaughnessy y colaboradores demostraron que los pacientes con dermatitis atópica al tener la piel seca de forma crónica, con frecuencia aplican productos para su cuidado que contienen conservadores, por lo tanto, están predispuestos a desarrollar hipersensibilidad cutánea retardada tipo IV.<sup>(33)</sup> En nuestro estudio, la dermatitis atópica fue la segunda comorbilidad encontrada, siendo las dos primeras rinitis alérgica e hipertensión arterial. La rinitis alérgica se considera un signo de atopia, lo que puede estar relacionado con la presencia de dermatitis atópica subdiagnosticada. En cuanto a la hipertensión arterial se puede explicar por el grupo de edad en el que se presenta y en la frecuencia reportada en la población general, por lo que no tiene significado con la alergia a conservadores.

## **XI. CONCLUSIONES**

La dermatitis por contacto a conservadores el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN Siglo XXI representa el 19.7% de los casos de dermatitis por contacto alérgica.

El tiomersal resultó el conservador más frecuente, sin embargo con relevancia clínica menos significativa que el resto de los conservadores. Lo que traduce que gran parte de la población estudiada puede tener alergia a tiomersal o sus componentes (ácido tiosalicílico y mercurio) sin que se exprese como tal una dermatitis. Las principales fuentes de tiomersal encontradas en nuestro estudio fueron medicamentos tópicos y reacciones cruzadas con piroxicam.

El formaldehído, CI+metil-isotiazolinona (Kathon CG) y liberadores de formaldehído como Quaternium 15 e imidazolidinilurea fueron mucho menos frecuentes que tiomersal, sin embargo con relevancia clínica en la mayoría de los casos. Las principales fuentes fueron cosméticos como cremas, champú, lociones, maquillaje, en segundo lugar productos de limpieza en casas y en menor frecuencia productos relacionados con actividades laborales. Esto explica porque la mayoría de los pacientes corresponden a mujeres.

Debido a la alta frecuencia encontrada de alergia a conservadores y al estar presentes en alimentos, medicamentos y productos de uso diario es importante que exista declaración de los ingredientes en las etiquetas para evitar el contacto con los conservadores sensibilizantes y disminuir el número de recidivas de DCA.

## **XII. BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Beltrani V, Bernstein L, Cohen D, et al. Contact dermatitis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 1-38.
- 2.- Fonacier L, Bernstein D, Pacheco K, et al. Contact dermatitis: a practice parameter-update 2015. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3:S1-S39.
- 3.- Saint-Mezard P, Rosieres A, Krasteva M et al. Allergic contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 284-95.
- 4.- Bourke J, Coulson I, English J. Guidelines for the management of the contact dermatitis: an update. *Br J Dermatol* 2009; 160: 946-954.
- 5.- Frosch R, Menné T, Lepoittevin J. (2011). *Contact dermatitis Editorial: Springer.*
- 6.- Schnuch A, Lessmann H, Geier J et al. Contact allergy to preservatives. Analysis of IVDK data 1996-2009. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1316-1325.
- 7.- Mena C, Valencia A. Guías diagnósticas y terapéuticas de las 10 patologías más frecuentes.
- 8.- López G, Morfín B, Huerta J et al. Prevalencia de las enfermedades alérgicas en la Ciudad de México. *Rev Alerg Mex* 2009; 56: 72-79.
- 9.- Davis M, Hylwa S, Allen E. Basics of patch testing for allergic contact dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 32:158-16.
- 10.- Diagnóstico y tratamiento de dermatitis por contacto en adultos. México: secretaría de salud; 2010.
- 11.- Rietschel RL, Fowler JF, Jr. Allergy to preservatives and vehicles in cosmetics and toiletries. In: *Fischer's contact dermatitis, 5th edn.* Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001: 211–260.

- 12.- Yim E, Baquerizo N, Tosti A. Contact dermatitis caused by preservatives. *Dermatitis* 2014; 25: 215-231.
- 13.- Fransway AF. Preservatives. In: Guin JD, ed. *Practical contact dermatitis. A handbook for the practitioner*. New York, NY: McGraw-Hill, 1995: 539–558.
- 14.-Sasseville D. Hypersensitivity to preservatives. *Dermatol Ther* 2004; 17: 251-263.
- 15.- Chow E, Avolio A, Lee A. Frequency of positive patch test reactions to preservatives: The Australian experience. *Australasian J Dermatol* 2013; 54: 31-35).
- 16.- Hamilton T, C. De Gannes G. Allergic contact dermatitis to preservatives and fragrances in cosmetics. *Skin Therapy Lett* 2011; 16: 1-8
- 17.- González P, Salazar L, Vañó S. Dermatitis alérgica de contacto a cosméticos. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 822-832.
- 18.- Geier D, Sykes L, Geier M. A review of thimerosal (merthiolate) and its ethylmercury breakdown product: specific historical considerations regarding safety and effectiveness. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 10:575–596, 2007.
- 19.- Boyvat A, Akyol A, Gurgey E. Contact sensitivity to preservatives in Turkey. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 329-332.
- 20.- García-Bravo B, Conde-Salazar L, De la Cuadra 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.

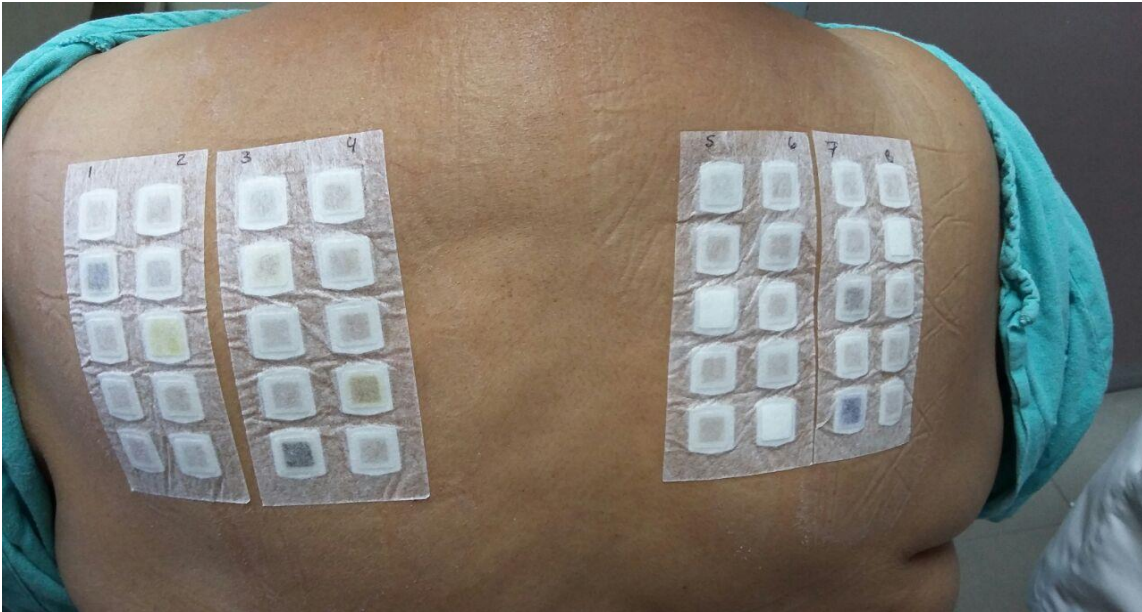
- 21.- Suneja T, Belsito D V. Timerosal in the detection of clinically relevant reactions. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 23–27.
- 22.- Latorre N, Silvestre J, Monteagudo A, Allergic Contact Dermatitis Caused by Formaldehyde and Formaldehyde Releasers. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102: 86-97 – Vol. 102 Num.02 DOI: 10.1016/S1578-2190(11)70765-X.
- 23.- Scheman A, Jacon S, Zirwas M, Warshaw E, Nedorost S, Katta R, et al. Contact allergy: Alternatives for the 2007 North American Dermatitis Group (NACDG) standard screening tray. *Dis Mon.* 2008; 54:7-156.
- 24.- De Groot AC, White IR, Flyvholm M et al. Formaldehydereleasers in cosmetics: relationship to formaldehyde contact allergy. *Contact Dermat.* 2010; 62: 18–31.
- 25.- Kireche M, Giménez-Arnau E, Lepoittevin J-P. Preservatives in cosmetics: reactivity of allergenic formaldehyde-releasers toward amino acids through breakdown products other than formaldehyde. *Contact Dermatitis.* 2010; 63:192-202.
- 26.- Ebner H, Kraft D. Formaldehyde induced anaphylaxis alter dental treatment? *Contact Dermatitis.* 1991; 24:307.
- 27.- Jacob SE, Stechschulte S. Formaldehyde, aspartame, and migraines: a possible connection. *Dermatitis.* 2008; 19:E10-1.
- 28.- Cronin E. Formaldehyde is a significant allergen in women with hand eczema. *Contact Dermatitis.* 1991; 25:276-82.
- 29.- Zachariae C, Rastogi S, Devantier C, Menné T, et al. Methyl dibromoglutaronitrile: clinical experience and exposure-based risk assessment. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 150–154.

- 30.- Perrenoud D, Bircher A, Hunziker T, et al. Frequency of sensitization to 13 common preservatives in Switzerland. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 276-279.
- 31.- Zoller L, Bergman R, Weltfriend S. Preservatives sensitivity in Israel: a 10 year overview (1995-2004). *Contact dermatitis*, 2006.
- 32.- Thyssen J, Engkilde K, Lundov D et al. Temporal trends of preservatives allergy in Denmark (1985-2008). *Contact Dermatitis* 2010; 62; 102-108.
- 33.- Shaughnessy C, Malajian D, Belsito B. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis: Reactivity to topical preservatives. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:102-7.

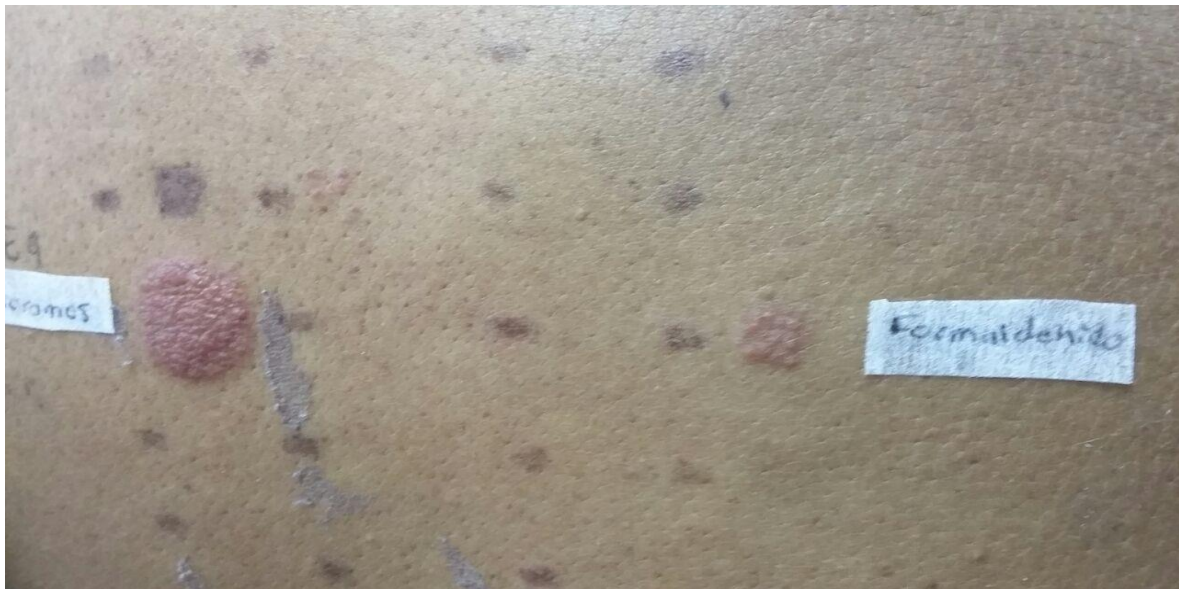
### XIII. ANEXOS

#### (ANEXO 1)

#### FOTOS CLÍNICAS



Fotografía 1.- Aplicación de pruebas epicutáneas.



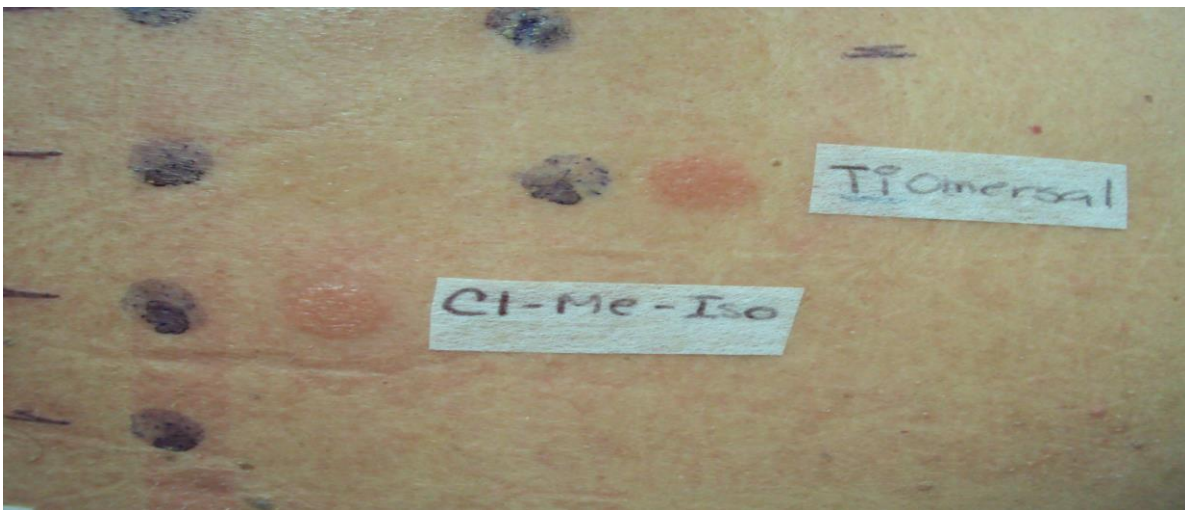
Fotografía 2.- Lectura final de pruebas epicutáneas con positividad ++ para formaldehído, +++ para tiuramos.

(ANEXO 1)

## FOTOS CLÍNICAS



Fotografía 3.- Paciente con dermatitis por contacto alérgica a formaldehído y tiuramos presentes en guantes de hule.



Fotografía 4.- Lectura final de pruebas epicutáneas con positividad ++ para tiormersal y Cl+metil-isotiazolinona.



(ANEXO 1)

## FOTOS CLÍNICAS



Fotografía 5.- Dermatitis por contacto por imidazolidinil urea presente en polvos de maquillaje que se resolvió al evitar formaldehído y liberadores de formaldehído.

(ANEXO I)

FOTOS CLÍNICAS



Fotografía 6.- Dermatitis por contacto de distribución generalizada desencadenada por uniforme de trabajo en una paciente alérgica a formaldehído.

**(ANEXO 2)**

**DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES**

**Sexo.**

- a) Definición conceptual. Expresión fenotípica de la presencia del cromosoma XY o XX para designar hombre o mujer respectivamente.
- b) Definición operacional. Sexo consignado en los registros de los expedientes de la clínica de dermatitis por contacto de CMNSXXI.
- c) Tipo de variable. Cualitativa dicotómica.
- d) Escala de medición. Nominal.
- e) Unidad de medición. 0= femenino, 1= masculino.

**Edad.**

- a) Definición conceptual. Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento de un individuo, en años, hasta el momento de referencia.
- b) Definición operacional. Periodo de tiempo que ha vivido el paciente desde su nacimiento hasta su inclusión en el estudio y se medirá en años.
- c) Tipo de variable. Cuantitativa continua.
- d) Escala de medición. Razón.
- e) Unidad de medición. Años.

**Ocupación.**

- a) Definición conceptual. Trabajo que una persona realiza a cambio de dinero y de manera más o menos continúa.
- b) Definición operacional. Se tomará en base a la información del expediente clínico.
- c) Tipo de variable. Cualitativa policotómica.

- d) Escala de medición. Nominal.
- e) Unidad de medición. 0=Desempleado, 1=Trabajador de la salud, 2=Empleado de oficina, 3=Empleado del campo, 4=Empleado de docencia, 5=Manejadores de alimentos, 6=Afanadores, 7=Jardineros.

### **Comorbilidades.**

- a) Definición conceptual. Coexistencia en el mismo individuo de uno o más trastornos o enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario.
- b) Definición operacional. Se interrogó a los pacientes sobre la existencia de otras enfermedades crónico-degenerativas como DM2, HAS, dislipidemia, obesidad, leucemia, etc.
- c) Tipo de variable. Cualitativa policotómica.
- d) Escala de medición. Nominal.
- e) Unidad de medición. 0= DM2, 1=HAS, 2=Enfermedades dermatológicas, 3= Enfermedades renales, 4=Enfermedades hematológicas, 5=Enfermedades neurológicas, 6=Enfermedades gastrointestinales, 7=Procesos oncológicos, 8=Enfermedades infecciosas.

(ANEXO 3)

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

No. DE REGISTRO: \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_ NSS: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ OCUPACIÓN: \_\_\_\_\_

ALERGENO(S) POSITIVO(S): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

CUADRO CLÍNICO: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

RELEVANCIA CLÍNICA: SÍ \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

FUENTES DE EXPOSICIÓN: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

COMORBILIDADES: \_\_\_\_\_

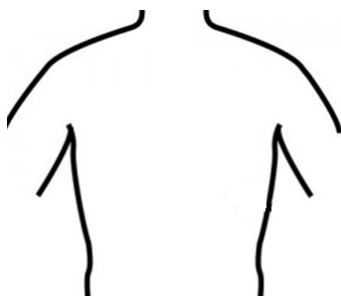
\_\_\_\_\_

(ANEXO 4)

**FORMATO PARA REALIZACIÓN DE PRUEBAS EPICUTÁNEAS**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”  
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA MÉDICA  
**CLÍNICA DE DERMATITIS POR CONTACTO**  
**“DR. ARMANDO ANCONA”**

NOMBRE: \_\_\_\_\_ AFILIACIÓN: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_  
FECHA: \_\_\_\_\_ NÚMERO PROGRESIVO: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ REFERENCIA: \_\_\_\_\_  
OCUPACIÓN: \_\_\_\_\_ PR. EPICUT. PREVIAS: \_\_\_\_\_  
DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_



	<b>PRUEBAS EPICUTÁNEAS BÁSICAS</b>	<b>2 DÍAS</b>	<b>4 DÍAS</b>		<b>PRUEBAS EPICUTÁNEAS BÁSICAS</b>	<b>2 DÍAS</b>	<b>4 DÍAS</b>
1	BICROMATO DE POTASIO			21	QUATERNIUM 15		
2	BASE DE PARAFENILENDIAMINA			22	2-METOXI-6-N-PENTIL-4-BENZOQUINONA		
3	MEZCLA DE TIURAMOS			23	METILISOTIAZOLINONA + METILCLOROISOTIAZOLINONA		
4	SULFATO DE NEOMICINA			24	BUDESONIDO		
5	CLORURO DE COBALTO			25	PIVALATO DE TIXOCORTOL		
6	MEZCLA DE CAÍNAS III			26	METILDIBROMOGLUTARONITRILIO		
7	SULFATO DE NÍQUEL			27	MEZCLA DE PERFUMES II		
8	CLIOQUINOL			28	LYRAL		
9	COLOFONIA			29	RESINA TOLUENSULFONAMIDA FORMALDEHÍDO		
10	MEZCLA DE PARABENOS			30	COCAMIDOPROPILBETAÍNA		
11	N-ISOPROPIL-N-FENIL-4-FENILENDIAMINA			31	DIAZOLIDINILUREA		
12	ALCOHOLES DE LANOLINA			32	PROPILGALATO		
13	MEZCLA DE MERCAPTANOS			33	CLORURO DE PALADIUM		
14	RESINA EPÓXICA			34	TIOMERSAL		
15	RESINA DE MYROXYLÓN PEREIRAE			35	MEZCLA DE AZUL DISPERSO		
16	RESINA PARATERBUTILFENOL F..			36	MEZCLA DE DIALKIL TIUREA		
17	MERCAPTOBENZOTIAZOL			37	METILISOTIAZOLINONA		
18	FORMALDEHÍDO			38	MEZCLA DE CARBAMATOS		
19	MEZCLA DE PERFUMES I			39	17-BUTIRATO DE HIDROCORTISONA		
20	MEZCLA DE LACTONAS SESQUISTERPÉNICAS			40	IMIDAZOLIDINILUREA		

(ANEXO 5)

## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

**NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN:** Instituto Mexicano del Seguro Social  
(IMSS)

**NOMBRE DEL ESTUDIO:** Prevalencia de alergia por contacto a conservadores en pacientes atendidos en la clínica de dermatitis por contacto del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN  
(MEDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Dr. Roberto Blancas Espinosa.

**DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO:** Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda. Centro Médico Nacional SIGLO XXI

**NÚMEROS TELEFÓNICOS 56276900 EXT 22563**

**NÚMERO DEL SUJETO:** \_\_\_\_\_

**México, D.F. a**

---

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

#### **ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

La dermatitis por contacto es motivo de consulta frecuente en el servicio de dermatología. Existen dos tipos principales, la dermatitis por contacto irritativa, causada por agentes externos que dañan directamente la piel, como por ejemplo detergentes, ácidos y álcalis, y no es necesaria la participación de nuestro sistema inmune. La otra forma corresponde a la dermatitis por contacto alérgica, que como su nombre lo indica requiere la participación de nuestro sistema inmunológico y de cierta predisposición individual, de esta forma una persona susceptible al estar en

contacto con una sustancia conocida como alérgeno, desarrolla un mecanismo de reconocimiento y defensa de la piel manifestándose como un proceso de inflamación con formación de ampollas y engrosamiento de la piel afectada cada vez que está en contacto con dicha sustancia.

Existen muchas sustancias capaces de desarrollar dermatitis por contacto alérgica, un grupo importante lo constituyen los conservadores. Se trata de sustancias que tienen la finalidad de prevenir o retrasar la descomposición de productos con los que estamos en contacto en la vida diaria, por ejemplo alimentos, medicamentos, ropa, cremas, champú, jabón, entre otros.

En México no hay datos sobre la prevalencia de este tipo de dermatitis por contacto alérgica, por lo que consideramos realizar este trabajo, ya que en la actualidad se ha visto un incremento en la frecuencia con la introducción de nuevas sustancias utilizadas como conservadores. Por lo tanto, conociendo estos datos podemos desarrollar medidas de prevención y establecer tratamientos de manera oportuna con la finalidad de mejorar la calidad de vida de la población.

### **POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS**

Debido a que en este estudio solo se utilizará la información contenida en su expediente, usted no será sometido a ningún procedimiento adicional al que se realizó en su consulta regular.

### **PARTICIPACIÓN O RETIRO**

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera recibirá la atención médica que suele recibir en el IMSS, y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

### **¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?**

Su nombre no será divulgado fuera del hospital en donde usted está siendo tratado (a). La información que proporcione se almacenará en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, el investigador el estudio mantendrá su información personal por al menos 15 años.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos



los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal.

Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan sido incluidos en el estudio.

### **PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor al: Dr. Roberto Blancas Espinosa (investigador principal) o a la Dra. Marlene de Jesús Tarin Manjarrez al Teléfono: **56276900 extensiones 22563 o 21553.**

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

### **PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

- Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

b) Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.

c) Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.

d) Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizara su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.

e) Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

\_\_\_\_\_  
Nombre de el/la participante o representante legal en letra de molde

\_\_\_\_\_  
Firma del participante

\_\_\_\_\_  
fecha y hora

**Dr. Roberto Blancas Espinosa** Investigador Principal

\_\_\_\_\_  
Firma del médico que explica el consentimiento

\_\_\_\_\_  
fecha y hora