

11212



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**



17

CIUDAD DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION**

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"**

DERMATITIS POR CONTACTO AL ORO

**TESIS DE POSGRADO
EN DERMATOLOGIA, LEPROLOGIA Y
MICOLOGIA**

DRA. FABIOLA JIMENEZ HERNANDEZ

DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.

ASESOR: DRA. LOURDES ALONZO ROMERO P.

MEXICO, DF

288209

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Vo. Bo.



Dra. Obdulia Rodríguez R.
Profesora Titular del Curso de Especialización
en Dermatología



FACULTAD DE MEDICINA
Sec. de Serv. Escolares

DIC. 7 2000

Unidad de Servicios Escolares
MMM de (Posgrado)

Vo. Bo.

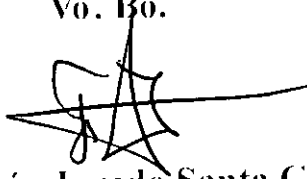


Dra. Cecilia García Barrios
Directora de Enseñanza e Investigación



DIRECCION DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

Vo. Bo.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'F. Jurado', written over a horizontal line.

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS TODOPODEROSO POR GUIARME
SIEMPRE

A MIS PADRES Y HERMANOS POR SU
APOYO Y AMOR

A LA DRA OBDULIA RODRIGUEZ POR SU
ENSEÑANZA

A LA DRA LOURDES ALONZO ROMERO
PAREYON POR SU ENSEÑANZA.
DEDICACION Y PACIENCIA

A TODOS MIS MAESTROS CON
GRATITUD

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS CON
CARIÑO

ÍNDICE

Capítulo I. DERMATITIS POR CONTACTO

Introducción	1
Definición y clasificación de dermatitis por contacto	2
Dermatitis por contacto irritativa	4
Tipos de dermatitis por contacto irritativa	5
Morfología	8
Dermatitis por contacto alérgico	10
Mecanismos básicos	10
Factores predisponentes y coadyuvantes	22
Factores externos	22
Factores internos	23

Capítulo II ORO

Características del oro	25
Fuentes	25
Procesos de extracción	26
Usos	27
Importancia económica del oro	28
Aleaciones del oro con otros metales	30

Capítulo III DERMATITIS POR CONTACTO AL ORO, ORO Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS POR SU USO

Epidemiología de la dermatitis por contacto por oro	32
Factores predisponentes	33
Cuadro clínico	34
Dermatitis por contacto directo con oro	34
Dermografismo negro	34
Dermatitis alérgica por contacto por oro metálico	35
Dermatitis por contacto al oro por joyería	36
Manifestaciones por contacto al oro en cavidad oral	38

Oro en tratamiento sistémico	38
Preparaciones y dosis	38
Mecanismo de acción	39
Toxicid	39
Síntomas mucocutáneos	40
Otros efectos	41
Diagnóstico de dermatitis por contacto al oro	43
Pruebas epicutáneas	43
Pruebas al parche con oro	46
Pruebas intracutáneas con oro	48
Histopatología	48
Prueba de transformación de linfocitos	49
Prevención y tratamiento	49

Capítulo IV

SENSIBILIZANTES METÁLICOS

Níquel	51
Cobalto	53
Cobre	54

Capítulo V

PROTOCOLO

Planteamiento del problema	55
Introducción	55
Justificación	56
Objetivo general	56
Objetivos específicos	56
Material y métodos	57
Tamaño de la muestra	61
Criterios de exclusión	61
Criterios de eliminación	61
Análisis de datos	62
Cuaderno de trabajo	64
Anexo 1	66
Anexo 2	68
Anexo 3	69
Resultados	72
Discusión	84
Conclusiones	86

BIBLIOGRAFÍA	89
---------------------	-----------

CAPITULO I

DERMATITIS POR CONTACTO

INTRODUCCION

El oro es un metal que se ha utilizado desde los inicios de la civilización humana por muchas culturas, desde entonces se ha conocido por su naturaleza inerte, sin embargo desde la década de los 90 se han publicado artículos donde se menciona que el oro es capaz de causar dermatitis por contacto alérgica.

Los usos del oro son de gran importancia económica por considerarse de gran valor, su uso en la joyería como metal precioso lo hace objeto de uso, poniendolo en contacto directo con la piel. también por su característica inerte se utiliza en la reparación dental. por estas razones se requiere considerar que el oro es capaz de producir dermatitis por contacto alérgica.

En países europeos se han realizado investigaciones para determinar la frecuencia de dermatitis por contacto al oro sin embargo no existe ningún estudio al respecto en América latina.

DEFINICION Y CLASIFICACION DE DERMATITIS POR CONTACTO

La dermatitis por contacto es un estado inflamatorio reaccional de la piel debido a la exposición a cualquier sustancia química. Es el diagnóstico clínico de una respuesta inflamatoria de la piel debida a un estímulo externo.

Sinonimia –Eccema de contacto, dermatitis por sensibilización, dermatitis eccematosa, dermatitis venenata.¹

Para entender mejor el concepto de dermatitis por contacto, comenzaremos definiendo el término “eccema o dermatitis”, como un tipo particular de inflamación de la piel, y como dermatitis por contacto la inflamación debida a agentes externos². Los términos eccema y dermatitis se usan también para designar otros estados inflamatorios de la piel que se atribuyen a factores no del todo conocidos ni necesariamente de origen extremo.

Las formas clínicas de la dermatitis por contacto, dependen de los factores externos y a la vez de la capacidad defensiva de la piel, que es muy variable de un individuo a otro y entre los diferentes sitios de la piel de la persona³.

Los eventos fisiológicos en el desarrollo de la dermatitis por contacto son:

- 1) Penetración del estrato córneo del irritante o alergéno
- 2) Interacción con las células epidérmicas o dérmicas
- 3) Interacción con el sistema inmune
- 4) La respuesta inflamatoria¹

En el campo de las enfermedades ocupacionales, la dermatitis por contacto representa el 90% de las enfermedades de la piel .

La dermatitis por contacto se divide en dos tipos, basado en diferentes mecanismos - dermatitis por contacto irritativa, y dermatitis por contacto alérgica⁴.

La incidencia exacta de la dermatitis por contacto alérgica e irritativa se desconoce y depende de la población estudiada, pero en general, se cree representan más del 10% de los pacientes que requieren atención dermatológica. La dermatitis por contacto alérgica es causada por mecanismos mediados por células, y la dermatitis por contacto irritativa se debe al daño físico de la piel. En muchas situaciones, estas entidades se pueden sobreponer. El aspecto clínico de la dermatitis por contacto alérgica e irritativa puede ser casi idéntica, e histologicamente indistinguibles. En la práctica clínica debe distinguirse la dermatitis de tipo irritativo de la alérgica. Esto no es una tarea fácil , por que la morfología de ambas es prácticamente idéntica. La dermatitis por contacto alérgica se presenta con otros síntomas como son ardor , punzadas, comezón, vesículas, y en ocasiones se generalizan. Otros datos son los antecedentes de contacto con un irritante conocido y pruebas al parche negativas a alérgenos relevantes ^{1,4,5}.

Histologicamente los cambios mas tempranos en estas reacciones se caracterizan por edema intercelular importante e infiltrado de células mononucleares. Los cambios epidérmicos más tempranos inician en el estrato basal y espinoso. En reacciones severas hay cambios mitocondriales y del núcleo y comienza la citolisis, el queratinocito pierde sus desmosomas. En las primeras 8 horas el complejo capilar superficial se compacta, hay

congestión celular y edema papilar. En el segundo a cuarto días se observa productos plasmáticos en el tejido papilar ⁵.

Ambas dermatitis pueden coexistir. En otras palabras, la dermatitis por contacto irritativa puede predisponer al desarrollo de una dermatitis por contacto alérgica (y viceversa), la dermatitis por contacto irritativa rompe la barrera cutánea, permitiendo el ingreso de alérgenos ⁶. Además dentro de la dermatitis por contacto alérgica puede presentar reacciones cruzadas por alérgenos con estructuras químicas similares. El conocimiento de las estructuras químicas de los alérgenos es importante para realizar medicina preventiva, enseñando al paciente con cuales sustancias debe evitar el contacto.

DERMATITIS POR CONTACTO IRRITATIVA

La dermatitis por irritantes equivale aproximadamente al 70% de las dermatitis por contacto y las dermatitis por contacto alérgica el 30%. En ambas dermatitis alérgica e irritativa, el contacto con una sustancia exógena es la clave de la patogénesis. La diferencia entre ambas es el mecanismo que las causa. En el caso de la dermatitis por contacto alérgica, la sustancia es un alérgeno y el mecanismo es una reacción de hipersensibilidad, conocida como respuesta inmunológica tipo IV, mediada por linfocitos T y requieren una sensibilización previa. En contraste, las reacciones por irritación no requieren previa sensibilización ^{1,4}

El termino dermatitis por contacto alérgica se utiliza para describir lesiones debidas a diferentes mecanismos, incluyendo proliferación de histiocitos (provocando formación de granulomas), efectos directo sobre melanocitos (con hipo- o hiperpigmentación), y efectos en la unidad pilosebácea (reacciones pustulares o acneiformes).

Está claro, que la dermatitis por contacto alérgica no es la única consideración diagnóstica, analizando topografía, morfología, evolución y antecedentes. La biopsia es de menos valor, al querer diferenciar si es debida a mecanismos alérgicos o por irritantes. Se observan células de Langerhans que equivalen al 20% del infiltrado en dermis⁷, los macrófagos equivalen al 30%, el resto son linfocitos T ayudadoras y células del sistema monocítico macrófágico. La expresión de HLA-DR en las superficies celulares de las células del infiltrado dérmico es igual en la dermatitis por contacto irritativa y alérgica. la molécula ICAM-1 se expresa en los queratinocitos de reacciones irritativas y alérgicas. Concluimos que histopatológicamente son prácticamente idénticas ¹.

TIPOS DE DERMATITIS POR CONTACTO IRRITATIVA

De acuerdo a su variedad clínica se han clasificado en:

Dermatitis irritativa aguda (irritación primaria), reacción irritativa, dermatitis por contacto irritativa aguda retardada, dermatitis por contacto irritativa acumulativa, dermatitis por contacto pustular y acneiforme, dermatitis por contacto irritativa mecánica, irritación subjetiva. Esta clasificación se basa en la variedad morfológica y en el modo de inicio ^{1,4}

La clasificación clásica de la dermatitis por contacto es basada en la morfología (aguda: eritema, vesículas, costras, edema; subaguda: eritema, sequedad, escama, fisuras; y crónica: liquenificación, sequedad, escama, fisura, hiperpigmentación).

Dermatitis irritativa aguda (irritación primaria)

Dermatitis irritativa aguda resulta del contacto con un irritante primario de alta potencia. La exposición es accidental o laboral. Los síntomas son los de una dermatitis aguda (eritema, edema, vesículas y/o ampollas, y exudado) que se desarrolla en la piel expuesta. Esta dermatitis se resuelve después de la exposición, pero en casos raros puede persistir por periodos mayores.

Reacción irritativa

Este tipo de dermatitis por contacto irritativa es más frecuente entre individuos que inician un trabajo en ambiente húmedo. Consiste en eritema y fisuras, que inicia inmediatamente posterior al inicio del trabajo. Típicamente, la dermatitis se mejora después de que la piel se adapta al nuevo ambiente, por mecanismos desconocidos.

Dermatitis por contacto irritativa aguda retardada

Algunos contactantes pueden provocar un cuadro de dermatitis aguda, después de un periodo de 8 a 24 horas o más después de la exposición. Un ejemplo son la antralina, butanedioldiacrilato, óxido etileno, ácido hidrofúorico, podofilina y propano de sulfona.

Dermatitis por contacto irritativa acumulativa

Es la dermatitis por contacto encontrada con mayor frecuencia en la practica clínica. Es debida a sustancias que son capaces de inducir una reacción visible solo después repetidas exposiciones, algunas veces se presenta durante un periodo de días, semanas, o años. Con cada reexposición, el inicio de irritación visible no se observa, hasta que un episodio de daño menor produce una dermatitis visible. La morfología clasica de este tipo consiste en eritema y sequedad, seguido de escamas y fisuras.

Dermatitis por contacto pustular y acneiforme

El contacto con metales, aceites, grasas, brea, asfalto, naftalenos clorinados y polihalogenados puede producir pústulas, pápulas, y comedones. Las lesiones acneiformes resultan de efectos oclusivos, de presión, y fricción. Esto es evidente en los hombros, espalda y el cuello.

Dermatitis por contacto irritativa mecánica

Los procesos mecánicos de fricción, y presión pueden inducir patrones reaccionales como liquenificación, fisuras, callosidades, ampollas, e hiperpigmentación. Las callosidades y ampollas se observan en sitios característicos, dependiendo de la ocupación del paciente. Las pústulas y pápulas de ácne mecánico son también formas de dermatitis de contacto inducido mecánicamente. El microtrauma repetido, por si mismo, produce dermatitis por contacto irritativa. en la industria, se observan el trauma repetido y la exposición a irritantes.

Irritación subjetiva

En esta forma de reacción, no es visible la dermatitis. El paciente posee una "piel sensible", refiere síntomas subjetivos de ardor, piquetes, y comezón después del contacto con algunas sustancias.

Los síntomas se desarrollan dentro de una hora de exposición. Esta reacción "inmediata", puede presentarse como una forma de urticaria.

Estas reacciones son causadas por ácido benzoico, ácido ascórbico, benzoato de sodio (en cosméticos y conservadores) y aldehído cinámico (en enjuague bucal y agente saborizante), entre otros.

MORFOLOGIA

La morfología de las dermatitis por contacto irritativas es amplia, incluye datos de dermatitis aguda como eritema, edema, vesículas y exudado; datos de dermatitis crónica como liquenificación, fisuras, sequedad, y escama. Además, reacciones pustulares, granulomas, hiper- e hipopigmentación, y miliaria pueden ser manifestaciones de dermatitis por contacto irritativa.. En la industria son frecuentes las pústulas foliculares, especialmente en superficies extensoras de antebrazos, en la que los trabajadores se exponen a fluidos y aceites. Los granulomas se desarrollan por reacción a cuerpo extraño, como silicio, berilio y talco. La hiperpigmentación se observa como manifestación tardía de cicatrización o por sustancias que tienen efecto directo sobre los melanocitos, como alquitrán de hulla, brea, asfalto y otros derivados de hidrocarburos. La hipopigmentación es el resultado del daño directo al melanocito por fenoles. Las pápulas y vesículas de miliaria son producidos como

resultado de la oclusión de las glándulas sudoríparas. Esta dermatosis. puede ser causada por la ropa y de calor.



Foto 1 Paciente quien presenta dermatitis por contacto irritativa acumulativa debajo de un anillo de oro.

DERMATITIS POR CONTACTO ALERGICA

Se define como una respuesta inflamatoria de la piel, mediada inmunológicamente, frente a agentes extraños adquiridos por penetración percutánea

Es una reacción de hipersensibilidad retardada, desencadenada por el contacto con una sustancia sensibilizante. Pertenece a las alergias mediadas por células o reacción tipo IV de la clasificación de Gell y Coombs ²

Las dermatosis alérgicas tiene gran importancia en Dermatología, ya que cuentan con una incidencia del 3% al 10% de la consulta dermatológica, pero en dermatología laboral alcanzan hasta un 50%

MECANISMOS BASICOS

La piel como parte integral de un sistema inmune, puede sufrir alteraciones como iniciador, regulador, órgano blanco de respuestas inmunes.

La función inmunológica de la piel se ejemplifica por la dermatitis de contacto alérgica, es un modelo de respuesta celular de hipersensibilidad . Los avances más recientes indican que la dermatitis de contacto alérgica es mediada por las linfocitos T, que se desarrolla en personas genéticamente susceptibles posterior al contacto epicutáneo con una sustancia en particular.

La mayoría de los contactantes son haptenos, estos son sustancias químicas que se unen a proteínas para formar un antígeno completo. No todas las sustancias químicas actúan como alergen². Existen pasos secuenciales existen dos fases una inicial o de inducción y una

posterior eferente o de desencadenamiento. El proceso completo requiere un tiempo variable desde tres días hasta semanas o más en determinados casos.

La primera fase aferente no tiene expresión clínica, en esta la sustancia química debe ser capaz de penetrar la barrera principal de la piel, que es el estrato córneo, y llegar hasta las células de la epidermis. Aunque muchas sustancias químicas cumplen con esto, no todas producen alergia por contacto.²

Debido a que moléculas con peso molecular menor de 500 a 1,000 daltons (llamadas sustancias químicas simples) son capaces de penetrar el estrato córneo, se acepta que la mayoría de los alérgenos contactantes tienen como característica común ser moléculas de bajo peso molecular. Otra propiedad que promueve el tránsito a través del estrato córneo es ser lipofílicos, o soluble en lípidos^{1,2}.

Una vez dentro de la epidermis, la sustancia química se une a diferentes proteínas ya sea unidas a células o a proteínas libres. El complejo hapteno-proteína que se forma es potencialmente antigénico. El hapteno requiere una apropiada presentación por una célula presentadora de antígenos (CPA) al linfocito T para funcionar como alérgeno⁸. Figura 1

El proceso primario de sensibilización, se cree que es debido a la presentación del antígeno al linfocito T en el drenaje linfático. En este escenario, el antígeno es captado y procesado en la piel por una CPA, la cual migra a los ganglios del drenaje linfático regional para interactuar con los linfocitos T.

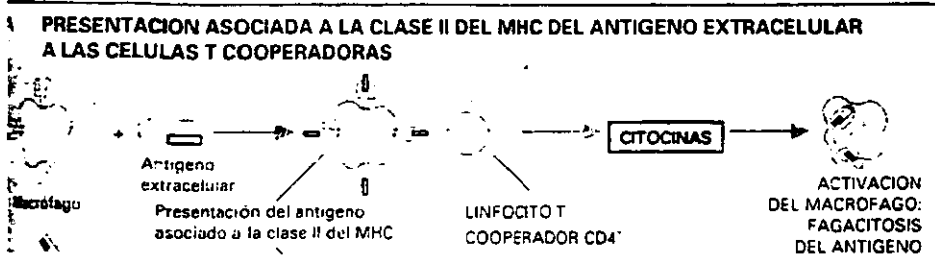


Fig.1 Presentación de antígenos

Las células de Langerhans, que son las principales CPA de la epidermis, su localización es estratégica en la región suprabasal. Son responsables de manera importante de la presentación de los alérgenos. Las células de Langerhans fueron descubiertas por Paul Langerhans en 1868 en preparaciones de piel teñidas con cloruro de oro, posteriormente Birbeck describió las características como sigue: células dendríticas, citoplasma claro, núcleo lobulado, ausencia de desmosomas, tonofilamentos, melanosomas, y un organelo especial, que son de origen mesenquimal, pueden encontrarse en epidermis, en nódulos linfáticos y timo^{7,9}.

Por estudios de laboratorio se ha observado que los haptenos provocan que las células de Langerhans muestren mayor número de organelos endocíticos, expresión en sus superficies del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y de citocinas como la interleucina 1 beta, la IL-1 estimula a los timocitos. los haptenos favorecen su migración en grandes números a los ganglios linfáticos regionales, y aumento de su función como CPA. Existen otras células que tienen función de CPA en la epidermis, como son las células de

Langerhans precursoras , otras células dendríticas, macrófagos, células B . La expresión puede ser inducida por Interferón gama en queratinocitos y las células endoteliales ^{2,7,9}.

En general, las proteínas antigénicas son procesadas por las CPA en un oligopeptido corto que es reconocido por los linfocitos T. Este proceso del antígeno incluye una serie de pasos y eventos bioquímicos que incluyen internalización de proteínas dentro de las CPA, pasan por medio de endocitosis, quedando el alérgeno incluido en vacuolas endosómicas constituidas por invaginaciones de la membrana celular, las vacuolas se fusionan con lisosomas, entonces hay degradación enzimática provocando degradación en fragmentos peptídicos estos tienen unión con moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II (HLA DR), estas son proteínas de superficie conformadas como heterodímeros compuestos por la unión covalente de dos cadenas de tamaño similar denominadas alfa y beta ^{2,10}. Como se observa en la Figura 2

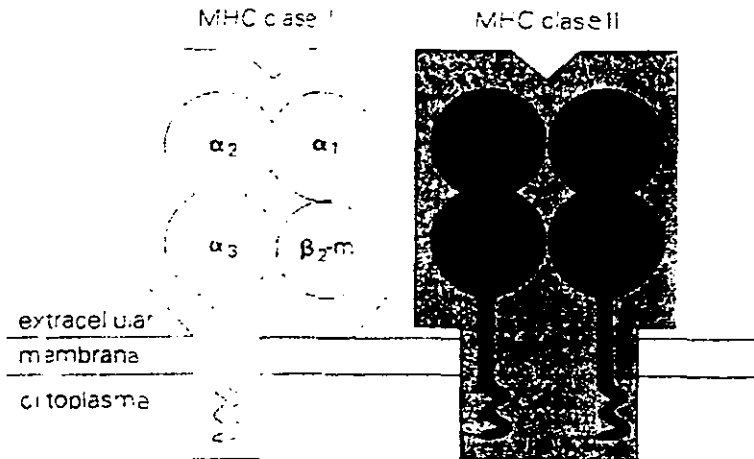


Figura 2 Moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase I y II

Finalmente se expresa el complejo péptido-CMH en la superficie de las CPA. En el caso de haptenos, no se sabe con certeza el proceso para que exista unión del químico con las moléculas del CMH (ya presente en la superficie de las CPA). Las CPA dejan la epidermis, atraviesan la membrana basal y alcanzan la dermis. Una vez allí emigran a través de los vasos linfáticos aferentes hasta el área paracortical de los ganglios linfáticos regionales que recogen el drenaje linfático de la correspondiente superficie cutánea donde ha contactado el alérgeno, entonces los complejos Péptido- CMH en la superficie de las CPA se presentan a los receptores de los linfocitos T^{1,2,8}. Figura 3

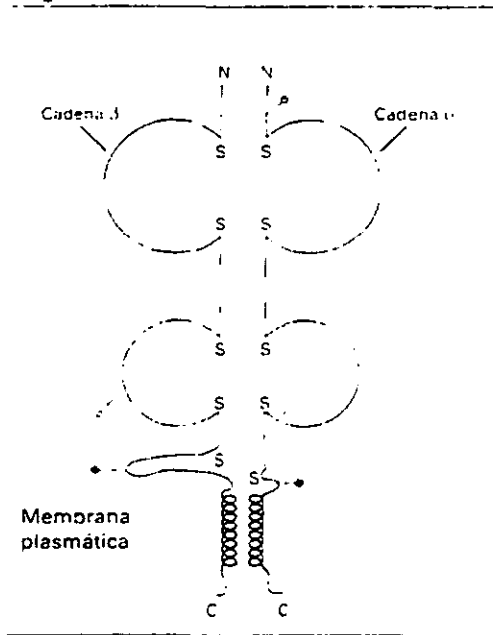


Fig 3 Diagrama esquemático del receptor del linfocito T

El tercer paso determinante para que un químico actúe como alérgeno es su capacidad de activar al linfocito T y desencadenar su proliferación. Esto se lleva a cabo ya que las células de Langerhans presentan el antígeno a los linfocitos T cooperadores/inductores (CD4) no sensibilizados por medio de la interacción entre el complejo antigénico. Este complejo se constituye por el receptor del linfocito T específico (heterodímero de dos cadenas alfa y beta, cada una con una región variable) unido de forma no covalente al complejo CD3 compuesto por cinco cadenas, que realizan la traducción de la señal activadora. Los resultados de la activación transmembranal en los linfocitos T son la expresión de nuevas moléculas de superficie, secreción de linfocinas, y proliferación y diferenciación de células T. La proliferación clonal, que implica la presencia de precursores de linfocitos T que reconocen específicamente el alérgeno contactante varía según la susceptibilidad genética a los diferentes alérgenos^{2,8}, como se observa en la Figura 4.

La presentación del antígeno por las CPA estimula a los linfocitos T no sensibilizados a que se diferencien en clonas de células efectoras ya específicamente dirigidas frente al antígeno extraño. Son dos tipos de clonas:

- a) Linfocitos T efectoras que tienen receptores específicos frente al antígeno que actuará ante un nuevo contacto con él y
- b) Linfocito T de memoria que son células de larga vida que mantienen la especificidad frente al antígeno por años.

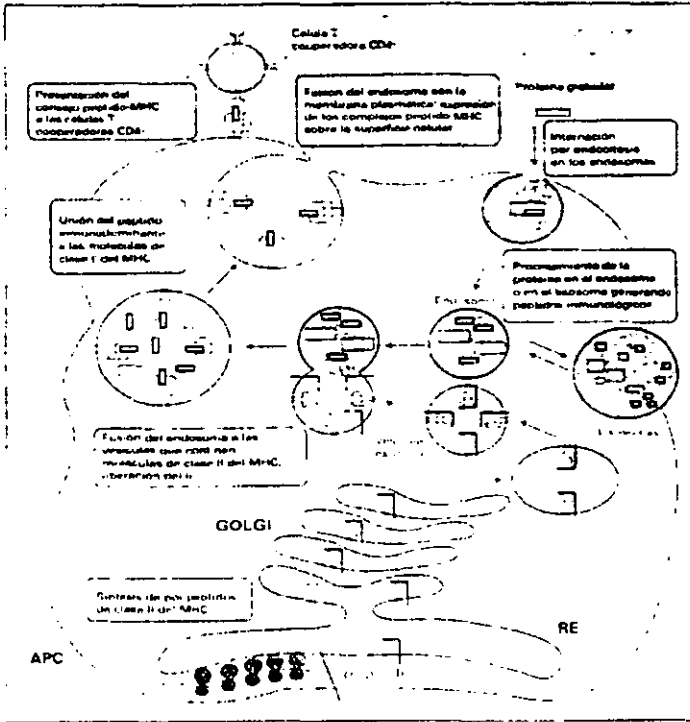


Fig 4 Vía de presentación del antígeno

También inducen su activación estos linfocitos activados producen citocinas como Intreleucina-2, provocando un mecanismo autocrino que controla su propia proliferación.

Los linfocitos T poseen propiedades fenotípicas y funcionales innumerables. Un ejemplo son las moléculas de los linfocitos CD4 o CD8 en su superficie. Además, linfocitos CD4 son clasificados en Th1 y Th2, basandose en las linfocinas que secretan ^{1,2}

Las células Th1 producen IL-2 e interferon (IFN) ambas citocinas proinflamatorias se cree son mediadores que permiten las reacciones de hipersensibilidad. En contraste, células Th2 producen IL-4, IL-5, and IL-6, que son responsables de facilitar la producción de anticuerpos por los linfocitos B. Estos dos tipos de linfocitos T son capaces de contrarregularse, el IFN secretado por las células Th1 puede inhibir la proliferación de las células Th2, mientras que la IL-10 secretada por las células Th2, puede inhibir la proliferación de células Th1. ^{2,8} Figura 5

Las innumerables funciones de los linfocitos T pueden explicar la observación de los mecanismos simultaneos de efector y supresor durante la inducción de la alergia de contacto. Sin embargo aún sin probar, las células Th1 proinflamatorias pueden ser las mediadoras de la respuesta efectora, mientras que las células Th2 pueden mediar la respuesta supresora. Ambos linfocitos CD4 y CD8 son activados durante la inducción de la alergia de contacto en el ratón²

Posterior a la primera sensibilización, existen gran cantidad de linfocitos T antígeno específico, capaz de reaccionar a exposiciones posteriores a ese antígeno. La manifestación clinica de cada exposición al antígeno depende de diferentes factores.

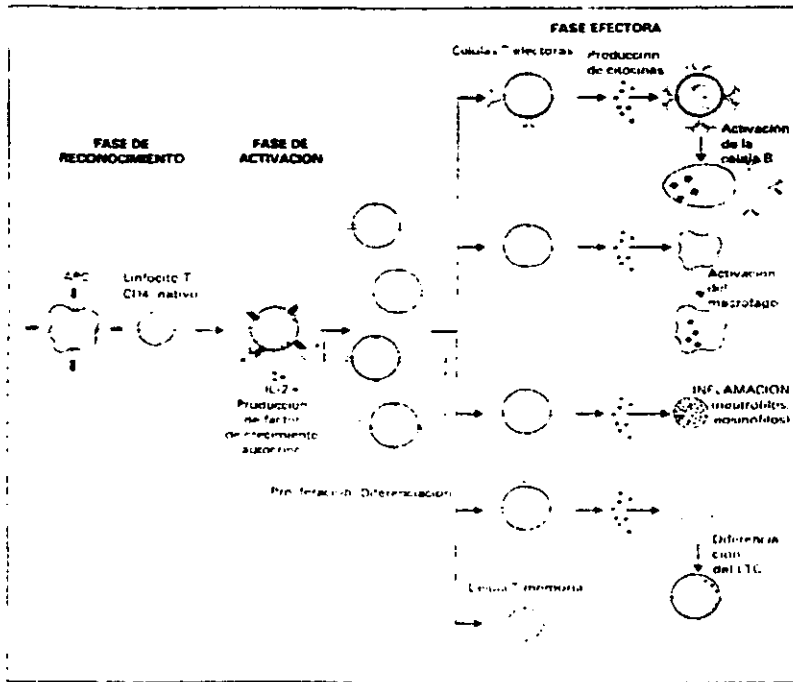


Fig 5 Respuestas funcionales de los linfocitos T

La primera es la integridad del estrato córneo. Obviamente, un estrato córneo dañado o con alguna patología permite la penetración de sustancias exógenas, esto aumenta la oportunidad de la activación de las CPA en la piel. Un segundo factor es la presencia de células de Langerhans o de otras CPA, posteriormente activará un linfocito T. Tercero es la presencia o ausencia de factores extracelulares, incluyendo citoquinas producidas por queratinocitos, que pueden favorecer o impedir la unión CPA-linfocito T. El factor final es

la presencia de subtipos de linfocitos T específicos para un antígeno. Gran cantidad de subtipos

de linfocitos T específicos, aumenta la posibilidad de que se presente una dermatitis, mientras que una cantidad de células supresoras. disminuyen o previenen la dermatitis.

La fase eferente se inicia con la reexposición del alérgeno, existe una reacción local, requiere de 24 a 48 horas y tiene expresión clínica. Al penetrar a la epidermis el alérgeno reexpuesto, ocurre un proceso similar de contactar a la CPA y ser presentado al linfocito T. Como ya se mencionó los linfocitos B pueden funcionar como CPA, las inmunoglobulinas de la superficie funcionan como receptores. interaccionan con el alérgeno permitiendo su entrada como complejo inmunoglobulina alérgeno por endocitosis ¹¹.

La presentación del antígeno al linfocito T específico provoca proliferación y activación y a su vez producción y liberación a nivel local de citocinas, provocando un fenómeno de amplificación.

Las citocinas involucradas son patrón tipo Th1: IL-2, IL-3, IFN-gama. alfa y beta. provocan ^{1,11}:

a) Aumento en la producción de citocinas por otras células y los linfocitos T

b) Aumento en la expresión de moléculas de superficie como son : Moléculas clase II en las células de Langerhans, receptores IL-2 en linfocitos T, ELAM-1 (Endothelial leukocyte

adhesion molecule) en células endoteliales vasculares e ICAM-1 (Intercelular adhesion molecule) en queratinocitos y células endoteliales

c) Dilatación de vasos dérmicos

d) Quimiotaxis de linfocitos y macrófagos que se acumulan focalmente en el sitio de provocación alérgica.

La mayoría de los linfocitos que constituyen el infiltrado no tienen especificidad frente al antígeno. La reacción de amplificación explica los hallazgos histopatológicos del eccema alérgico de contacto en su fase aguda donde se aprecia: dilatación vascular con edema dérmico, se observa también un denso infiltrado de linfocitos y macrófagos, que han cruzado el endotelio vascular y se disponen perivascularmente, posteriormente exocitosis de células mononucleares y posteriormente migran a la epidermis, se asocian a edema intercelular y formación de vesículas intraepidérmicas.

Las células redondas del infiltrado son linfocitos T (CD2, CD3, CD4, CD8). La población de CD4 va descendiendo conforme pasa el tiempo (48 horas, 96 horas, 7 días) mientras la población de CD8 permanece constante.

En la dermatitis alérgica de contacto se observa la expresión aumentada de ICAM-3 en las células dendríticas epidérmicas y en las células del infiltrado dérmico y epidérmico.

Se aprecia un aumento gradual en la expresión de marcadores de activación y proliferación en las células del infiltrado, que son activadas y comienzan a proliferar. La expresión de HLA DR en el infiltrado dérmico se mantiene constantemente a las 48 horas, 96

horas y 7 días. Las células macrofágicas se observan también en el infiltrado y su número aumenta con el tiempo.

En cuanto a las células endoteliales aportan una superficie no-trombogénica al compartimiento intravascular sino que participan activamente, en la presentación del complejo antigénico a los linfocitos T como CPA. además de síntesis de citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6, IL-8, etc. así como expresión de moléculas de adhesión en su superficie que facilitan la migración linfocitaria y monocitaria al foco inflamatorio.

Los mastocitos y basófilos tal vez tengan posibilidad de actuar como CPA, influyen en la permeabilidad vascular regulando parcialmente el tráfico de linfocitos T efectores por medio de liberación de mediadores vasoactivos como la serotonina, histamina, leucotrienos.

Los queratinocitos no solo tiene una función estructural, ya que tiene capacidad de presentación del complejo antigénico como CPA, de secreción de citocinas que estimulan activación y quimiotaxis de los linfocitos T, estimulación y quimiotaxis de los macrófagos, inducción de un aumento en la producción de citocinas, y favorecen la migración de linfocitos hacia la epidermis y un papel de regulación de la respuesta inmune, como proinflamatorio.

inmunoregulación de las reacciones de hipersensibilidad, ya que el queratinocito es capaz de producir IL-10, que inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (INF gama, IL-2)²

FACTORES PREDISONENTES Y COADYUVANTES

La capacidad de cada individuo para sensibilizarse varía de una persona a otra, esto no está bien definido pero puede existir una predisposición genética, ya que se ha observado reactividad alérgica en familias ^{1,4}

LOCALIZACION

En general,, la dermatitis se localiza al sitio de contacto. En algunos casos, la localización de pistas del agente causal. La dermatitis localizada a áreas expuestas (cara, brazos, manos) es una pista de gases, vapores y agentes aerotransportados. La exposición a sustancias sólidas aerotransportadas como polvo y fibras causan dermatitis en partes cubiertas del cuerpo (bajo el cinturón o collares). Las dermatitis por vestimenta afecta muslos, espalda superior, áreas periaxilares y pies.

FACTORES EXTERNOS

El tipo de irritación depende de las propiedades fisicoquímicas de la sustancia, como el tamaño molecular, ionización, polarización y solubilidad. Las condiciones de exposición como la concentración volumen, tiempo de contacto, y duración en la piel pueden determinar el grado de irritación.. La exposición por largo tiempo y gran cantidad aumenta la penetración

cutánea y permite una reacción aguda. La oclusión permite la penetración y eso aumenta la irritación. El efecto de exposiciones repetidas puede causar dermatitis por contacto irritativa, aún por sustancias inocuas.

Cambios estacionales, las estaciones parecen tener importancia, en época de invierno, el frío provoca fisuras en la piel permitiendo la entrada fácil de los irritantes y alérgenos.

En la época de verano, la sudoración producida por el calor favorece la dermatitis por contacto a las prendas de vestir en las manos produce dermatitis al cromo en guantes de cuero, también en los pies favorece a la dermatitis por contacto al calzado.

FACTORES INTERNOS

Los factores propios que favorecen el desarrollo dermatitis por contacto alérgica o la severidad de los síntomas son –regiones anatómicas, edad, raza, sexo, y patología previa en la piel.

Región anatómica

Existen diferencias en las zonas de la piel, por ejemplo, la parte postero-superior del tronco es el sitio más reactivo para pruebas al parche irritativa y alérgica, la piel de párpados y escroto es también reactiva ya que es muy delgada.

Edad

El umbral para irritación en la piel es bajo en bebés y niños menores de 8 años, por eso reacciona su piel a sustancias que no irrita a los adultos. La capacidad de generar respuestas inflamatorias disminuye en los ancianos. Los ancianos tiene una respuesta disminuida a irritantes primarios.

Raza

No existe un consenso en cuanto a respuesta inflamatoria diferente según las razas, al parecer la respuesta irritativa es menor en las razas negras. Por otra parte la piel negra se irrita por surfactantes, como evidencia de la pérdida transepidérmica de agua. Sin embargo es difícil evaluar el eritema en pieles negras, pero se puede observar sequedad e hiperpigmentación.

Sexo

Las mujeres tiene mayor tendencia a desarrollar dermatitis por contacto irritativa que los hombre. La incidencia de dermatitis por contacto irritante, en manos, es mayor en las mujeres. Sin embargo no hay datos de que existan diferencias en la piel femenina y masculina. Tal vez el concepto de que las mujeres presentan mayor susceptibilidad de desarrollar dermatitis por contacto se deba a la exposición repetida a trabajos húmedos y a irritantes.

Patología previa en la piel

En los pacientes con dermatitis atópica al parecer esta aumentada la susceptibilidad a las dermatitis por contacto irritativas. Los pacientes con dermatitis atópica presentan disminución de la función de la piel como barrera. la evidencia es la pérdida de agua transepidérmica y una reducida capacidad del estrato córneo de unirse al agua. Como se mencionó previamente una piel dañada facilita el paso de sustancias a la epidermis.

CAPITULO II

CARACTERISTICAS DEL ORO

Del latín aurum, es un metal muy denso, elemento de símbolo Au; número atómico 79, peso específico 19,3, dureza 2,5-3. dúctil, color amarillo dorado (en láminas delgadas, translúcido y verde), fuerte brillo metálico^{12,13}. Tiene 18 electrones en su penúltima capa, no reacciona, y por eso existe puro en la naturaleza¹⁴. El oro se presenta generalmente como masas de forma irregular, pero también se encuentra en formas geométricas regulares, cúbico, octaédrico, maleable^{15,16}. Funde fácilmente al soplete a 1 063 °C, hierve alrededor de los 2.600°C: posee características de los metales nobles, es inalterable bajo la acción de los agentes atmosféricos, insoluble en ácidos y soluble en agua regia^{12,13}. En sus compuestos, el oro manifiesta los grados de oxidación +1 y -3. El metal puro es demasiado blando por eso se emplea en aleación casi siempre con plata o cobre: debido a que es maleable y resistente al despulido, se convirtió en el ornamento por excelencia. Su pureza o finura se valora en quilates.

FUENTES

Los yacimientos auríferos se pueden dividir en dos grandes grupos: primarios (oro de mina) y secundarios (oro de placer). En los primarios, el oro aparece ligado a rocas eruptivas

y volcánicas, generalmente rellenando cavidades o en forma de filones. La ganga más frecuente en estos casos es el cuarzo, apareciendo asociado a otras menas auríferas, como piritita, mispíquel, calcopiritita, galena, etc. Los yacimientos secundarios (placeres) se producen por meteorización (fenómenos aluviales) de los yacimientos primarios, con posterior transporte y acumulación en arroyos y torrentes. En formaciones de este tipo se produjeron las célebres fiebres del oro en California (1848) en Colorado¹⁶ Figura 6, en Australia en el Klonyke. En estos casos aparece asociado a otros minerales pesados, como corindón, circón, casiterita, granate y magnetita, donde el oro se encuentra en forma de gránulos redondeados o achatados (pepitas). el tamaño mayor que se ha hallado en una sola pepita es de la encontrada en el siglo XIX en Australia, que pesó 91 kg. Son célebres los placeres del Rin y los del Valle del Sacramento en California. El placer fósil de Witwatersrand en Transvaal es considerado como la mayor reserva de oro del mundo ^{12,13}.



Figura 6 Fiebre del oro

PROCESOS DE EXTRACCIÓN

Se basan en la formación de amalgama y en ataque con cianuro. El oro es atacado fácilmente por el mercurio con formación de amalgama: esta se destila, recuperando el

mercurio y dejando un residuo de oro. El proceso de cianuración consiste en tratar la masa que contiene oro con solución diluida de cianuro sódico; al cabo de algunos días la acción del oxígeno del aire hace pasar el metal en solución bajo forma de complejo dicianourato; de éste se precipita el oro con zinc y después se refina por electrólisis. Se requiere procesar unatonelada de mena para obtener 15 gramos de oro.

USOS

El uso más frecuente del oro es con fines monetarios, y la mayor parte de él se conserva en lingotes como reserva y garantía de los billetes emitidos. Sigue en importancia su empleo en ornamentación, principalmente en joyería 70%. Para ello se alea con cobre, níquel, plata o paladio. Se utiliza para chapados en oro, incrustaciones en cristal y porcelana, orfebrería, dorados, rótulos, también se utilizan en cosméticos, repostería y chocolates, etc.

Orfebrería ^{17,18}

Es la técnica de trabajar el oro, la plata y otros metales preciosos, para realizar obras de arte o de adorno; es la más difundida de las artes menores. La historia de la orfebrería remonta a épocas prehistóricas, las primeras obras de arte datan del último periodo neolítico. El oro se empezó a fundir en la Edad del Bronce, y en la misma época se comenzó a utilizar la plata. En la época predinástica egipcia ya abundaban los adornos personales, el ajuar de Tutankhamen, data de la dinastía XVIII cuyas piezas demuestran que junto al cincelado se dominaba la técnica del esmalte. En el periodo de Hamurabi se crean adornos y joyas en los que aparece la técnica granulada. En Italia, la orfebrería etrusca llega a su apogeo en el siglo VII. Entre los siglos VI y IV se crearon las joyas y trabajos de los orifices griegos. En las piezas alejandrinas y romanas se utilizaron con profusión piedras preciosas y pastas vítreas. La orfebrería bizantina realizó innovaciones relativas a la composición general y a la

repetición de detalles ornamentales. Notable fue también la orfebrería de los antiguos habitantes de América, entre los que destacaron los nahoas y zapotecas en América del Norte y los incas o quechuas de América del Sur ¹².

También se usa en odontología en un 7%, las sales de oro también se utilizan como medicamento y en industrias químicas en un 23%.

IMPORTANCIA ECONOMICA DEL ORO

El oro ha sido considerado desde hace siglos como la mejor mercancía que pueda convertirse en dinero. Sus ventajas se expresan en varios puntos: 1) es símbolo de poder; 2) es relativamente escaso; 3) se puede transportar y almacenar con facilidad; 4) es divisible en unidades pequeñas sin mengua de valor; 5) es completamente homogéneo; 6) con las modernas aleaciones es indestructible, 7) es de aceptación general. y 8) su precio es relativamente estable, por lo menos a corto plazo ¹². Hasta el siglo. XIX existía la libre acuñación de moneda en la mayoría de los países. Es con la Revolución industrial cuando se instaura definitivamente el monopolio de emisión. El oro y la plata son los metales sobre los que se basa la acuñación de moneda. La emisión de papel moneda queda ligada. en un principio, a las reservas metálicas. Los emisores entregaban papel moneda a cambio de los depósitos metálicos; se lograba con ello la plena cobertura de la circulación. El decretar el curso forzoso del papel moneda significó el final de la cobertura metálica como respaldo de la circulación interna.

Solamente en países cuya moneda desempeña un importante papel internacional, como EE.UU., existe una parte de las reservas en oro destinada al respaldo del papel moneda

en circulación. Las actuales reservas de oro en los países se emplea únicamente para el pago de las deudas provenientes del intercambio internacional. En el mundo capitalista, la oferta de oro nuevo procede de: la producción de oro.

La extracción de oro nuevo se halla en estancamiento, al menos en los países capitalistas, debido al aumento del costo de extracción y al mantenimiento del precio. La producción total de oro en los últimos 600 años (unas 80,000 toneladas métricas) cabría en un cubo de 15 m de lado ¹²

En Sudáfrica, con la explotación de las rentables minas de Oranje, la producción ha mantenido el ritmo de crecimiento.

La demanda de oro tiene dos vertientes fundamentales: 1) monetización, y 2) usos industriales y atesoramiento. El oro atesorado por los particulares es difícil de calcular, pero se supone que es bastante superior a las reservas metálicas estadounidenses. El 80 % está en manos de los países desarrollados, encabezados por EE.UU. (poco más de la cuarta parte) y seguidos de la República Federal Alemana, Italia, Suiza, Francia y Canadá. El consumo per capita de EE.UU. para oro por kilogramo por persona es de 0.0004 ¹⁸. El precio del oro la onza troy actualmente es de 280 dólares americanos. Por fortuna es un metal duradero, indudablemente, en nuestros días existe oro que, en un tiempo, formó parte de algún tesoro egipcio ¹⁴.

ALEACIONES DEL ORO CON OTROS METALES

Debido a que el oro es blando y muy dúctil en su estado natural y puro, es difícil su manejo en la joyería. Es por estas razones que requiere utilizarse en aleación, como sabemos su mayor uso es dentro de la joyería. El oro al ser utilizado como joya puede ser rayado y sufrir abrasión, por estas características requiere de dureza y esta varía con el quilataje, sin embargo

la dureza no garantiza su resistencia en el uso¹⁹. El oro de 14 quilates contiene 58.6% de oro y el resto puede ser plata, cobre, paladio o zinc, el oro de 18 quilates contiene 75% de oro, el resto plata, cobre, cadmio, níquel, el oro de 23 quilates contiene 97.5% de oro y el resto plata o cobre. El oro rojo contiene oro, cobre y plata, el oro blanco contiene oro, níquel, paladio y zinc y pequeñas cantidades de cadmio^{20,21}.

Existen dos mecanismos por los que el oro sufre abrasión micro-corte y micro-rayado, permitiendo la pérdida y la deformación del metal, estos mecanismos explican la causa del dermatofismo negro^{19,22}. La causa de la abrasión se cree que es el sudor ya que se ha observado que algunos metales al estar en contacto con sudor cambian de color, la plata se torna negra, el cobre mancha la piel de negro, el latón muestra un color verde-gris, los metales son fácilmente ionizados con la exposición al sudor. Metales preciosos como oro,

platino y paladio, se utilizan en la fabricación de joyas, en su forma elemental son estables y por eso se consideran seguros. Se probó la veracidad de esta creencia, poniendo en contacto oro de diversos quilatajes con sudor sintético, encontrándose solo la liberación de otros metales principalmente cobre, no se encontró en ningún caso oro^{20,23}.

El oro también es utilizado para cubrir metales que causan reacción en la piel como el níquel. En un estudio se examinó con microscopía electrónica y microanálisis con rayos X la superficie de aretes supuestamente de oro que mostraban en su superficie raspaduras y hoyuelos, causados por defectos en el baño del metal, permitiendo el contacto del níquel con la piel, esto fue observado tanto en aretes usados como en aretes nuevos²²

Existe la prueba con dimetilglioxima que permite determinar si la joyería contiene níquel. sin embargo no es capaz de detectar cantidades menores a 15% de níquel, cantidad mas que suficiente para causar dermatitis por contacto.

CAPITULO III

EPIDEMIOLOGIA DE LA DERMATITIS POR CONTACTO POR ORO

Hasta hace poco la alergia al oro era considerada como extremadamente rara. El oro ha sido utilizado y adorado por miles de años sin causar ninguna molestia en la piel. Las sales de oro son sensibilizantes, se sabe que los trabajadores expuestos a las sales de oro son aquellos que realizan decoración de cristales y porcelanas, y como esmaltes se utilizan hidróxido de oro, tricloro de oro potásico y sódico. El tricloro de oro se dice que causa dermatitis en los reveladores de fotografías. Hay también reportes de dermatitis por contacto ocupacional por su uso industrial con dicloroaurato de potasio y sodio. otras ocupaciones en las que hay exposición a las sales de oro son en mineros, joyeros, dentistas, técnicos dentales, etc ²⁴. El oro se ha utilizado tópicamente para la cicatrización de úlceras de piernas ²⁵. El oro radioactivo en forma coloidal . se utiliza para diagnóstico.

El oro metálico. se conoce como no sensibilizante , por ser seguro e inerte en contacto con la piel y mucosas. se utiliza en la joyería con chapa de oro y las joyas de aleaciones y las aleaciones para uso dental, sabemos que, millones de personas han utilizado joyería y reparaciones dentales de aleaciones de oro sin molestias.

Se desconoce la incidencia real de esta sensibilización entre la población general, aunque en los últimos años se han publicado en los países escandinavos diversos trabajos en los que las sales de oro se sitúan como el segundo alérgeno en frecuencia superado por el sulfato de níquel²⁶⁻³⁰. Se describen estudios con frecuencias de 0.78% del grupo portugués³¹, 1.5 % del grupo español³², 2.1% del grupo escocés³³, 4.6% del grupo inglés, 6.4% del grupo de Singapur³⁴, 8.6%, 10% de los grupos escandinavos²⁶⁻³⁰. donde se reporta como el segundo sensibilizante después del níquel.

Estos estudios al igual que el presente utilizaron un cuestionario para detectar el contacto con el oro como es la perforación de los pabellones auriculares, reparaciones dentales con oro, medicamentos con oro, además de la asociación de la dermatosis y el contacto con el oro²⁶⁻³⁰.

Se ha observado que la población femenina es más afectada. tal vez por que es la que utiliza objetos de oro para el arreglo personal. aunque. en los últimos tiempos los hombre lo hacen también. No hay predisposición ocupacional en ninguno de los estudios realizados.

FACTORES PREDISPONENTES

La exposición al oro en etapas tempranas de la vida sobre todo en la población femenina es debida a la perforación de lo pabellones auriculares y en algunos estudios se describe como un factor predisponente de sensibilidad para oro y níquel^{35,36,37}. Las reparaciones dentales con aleaciones que contiene oro se describen como factor de riesgo pero no se ha publicado así en la literatura ya que los casos son aislados. Otro factor es el uso del

oro como fármaco que es conocido como causa de dermatosis hasta en un tercio de los pacientes que lo reciben como tratamiento, sin embargo la literatura describe uno o dos casos que posterior a la administración de oro presentaron dermatitis por contacto al oro³⁸⁻⁴⁰.

La ocupación no tiene relación con pruebas al parche positiva y no se ha observado que alguna ocupación en especial predisponga a la presentación de sensibilidad al oro.

CUADRO CLINICO

Las dermatosis causadas por el oro tiene dos orígenes diferentes: las dermatitis ocasionadas por el contacto con objetos de ese metal, y las derivadas de tratamientos sistémicos con sales de oro o crisoterapia.

DERMATITIS POR CONTACTO DIRECTO CON ORO

Este tipo de dermatitis puede ser :

Dermografismo negro

Dermatitis alérgicas

DERMOGRAFISMO NEGRO

El dermografismo negro se debe a las propiedades de las sales de oro de desprender pequeñas partículas que quedan incrustadas en la piel formando lesiones semejantes a

tatuajes. Existen varias publicaciones que hacen la descripción de este fenómeno que puede ser provocado no solo por oro de menos de 18 quilates, también por plata, cobre, aluminio, zinc, estaño, latón. Este fenómeno ocurre en mujeres que utilizan polvos faciales dorados, y en trabajadores industriales que laboran donde hay polvo en el ambiente.

Se observa en topografías de piel con capa de queratina delgada, en palmas y pieles secas, en estas áreas hay impregnación de la piel con partículas negras generadas de polvo liberado por la abrasión mecánica del metal y corrosión por sustancias del sudor¹⁹⁻⁴¹.

DERMATITIS ALERGICA POR CONTACTO POR ORO METÁLICO

Se han publicado casos aislados de reacciones alérgicas por contacto al oro desde 1949 por Forster, en un paciente con un implante ocular de oro⁴². otras publicaciones por Rostenberg y Perkins en 1951, Gaul 1954, Chenoweth 1957, Cowan 1960, Malten y Mali 1966, Rytter y Schubert 1971, Young 1974, en total 14 pacientes hasta esa fecha, todos excepto uno confirmados por pruebas al parche positivas con tricloruro de oro al 1 y 2 %^{36,43}

En la década de los 90 se han encontrado como ya se mencionó prevalencias más altas y desde entonces se han publicado otros caso con manifestaciones por contacto al oro en muchos casos, posterior a la perforación de pabellones auriculares para utilizar aretes.

DERMATITIS POR CONTACTO AL ORO POR JOYERIA

El oro iónico es un sensibilizante y la manifestación clínica causada es debida a una reacción alérgica, el oro es capaz de unirse al CMH tipo II y esta induce una respuesta inflamatoria por hipersensibilidad ²⁴⁻⁴³.

Este tipo de dermatosis se encuentra en cabeza y cuello (62%), pabellones auriculares, mejillas, en manos y en algunos estudios se describe en piel cabelluda ^{35-37,44}.

La morfología de las lesiones es extensa. se encuentra eccema, eritema, pápulas, ulceraciones, costras, escama e infiltración. Como síntoma principal se refiere prurito. El inicio es súbito, a veces posterior a la perforación de pabellones auriculares, los síntomas se asocian al contacto con aretes, cadenas en el cuello, brazaletes y anillos (generalmente de bodas), en muchas ocasiones los objetos ya se habían utilizado con anterioridad, sin ningún síntoma. ^{35-37,44}.

Algunas pacientes en el sitio de perforación para el arete se observan nódulos, que al estudio histopatológico muestra formación de folículos linfoides, células gigantes de cuerpo extraño, histiocitos, eosinófilos y células plasmáticas en la dermis, algunos casos sugiere linfocitoma cutis. En ocasiones se ha observado exacerbación del cuadro posterior a una prueba al parche positiva al oro ^{35,45-47}.



Foto 2 Paciente quien refiere molestia por el uso de joyería de oro

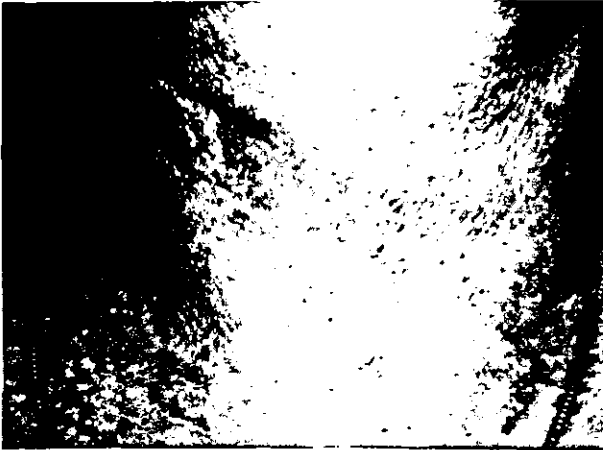


Foto 3 Detalle de dermatosis en el cuello de la misma paciente

MANIFESTACIONES POR CONTACTO AL ORO EN CAVIDAD ORAL

No es frecuente las manifestaciones en cavidad oral de alergia por contacto al oro, sin embargo cuando existe la presencia de reparaciones dentales con aleaciones las manifestaciones clínicas no son específicas y consisten en úlceras, lesiones de aspecto liquenoide, enrojecimiento, glositis, gingivitis, como síntomas encontramos dolor, ardor, sensación de quemadura en lengua y paladar. Un paciente de sexo masculino presentó enrojecimiento y edema de orofaringe, ronquera, garganta irritada, por restauraciones dentales de oro, al retirarse estas el cuadro clínico desapareció. El grupo finlandés encontró una frecuencia de 12.4% ⁴⁸⁻⁵⁰.

ORO EN TRATAMIENTO SISTEMICO

El oro se ha utilizado como agente terapéutico, en épocas milenarias se utilizó en el tratamiento del prurito de las palmas. En 1890. Koch descubrió las propiedades tuberculostáticas del cianuro de oro en vitro. En 1929 Jacques Forestier fue el pionero del uso del oro en la artritis reumatoide y recientemente para uso dermatológico por Penneys en el tratamiento del pénfigo ^{32,39}.

PREPARACIONES Y DOSIS

Existen dos preparaciones en el mercado aurotiomalato (Miocrin) y aurotioglucosa para uso parenteral, cada preparación contiene aproximadamente 50%. La auranofina (Ridaura) es de uso oral, contiene 29% de oro.

En adultos la dosis inicial es de 10 mg, intramuscular, seguido de 25 mg a la semana y posteriormente una inyección semanal de 50 mg. Si no hay mejoría después de una dosis total de 1 gramo debe suspenderse.

MECANISMO DE ACCION

Actividad antibiótica

Los compuestos de oro tiene capacidad de inhibir o matar microorganismos in vitro y protege de microorganismos en vivo, incluyendo Mycobacterium tuberculosis. bacterias Gram-positivas y Gram-negativa, micoplasmas y protozoarios.

Actividad anti-inflamatoria

Ambas vías de administración oral y parenteral reducen la liberación de mediadores inflamatorios, como enzimas lisosomales, histamina, y prostaglandinas. in vitro Inhibe enzimas. que pueden ser responsables de la formación de ampollas en el penfigo también inhibe la quimiotaxis y fagocitosis de los macrófagos y polimorfonucleares, no actúa en la interacción entre el anticuerpo antiepitelial y al antígeno epidérmico. En vivo tienen efecto inhibitorio en el complemento.

Las sales de oro interfieren con la síntesis de prostaglandinas y esto interfiere al mecanismo de la inflamación.

TOXICIDAD

Tiene una alta prevalencia en reacciones adversas. Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen alguna manifestación en el curso del tratamiento. Más del 80% no tienen

repercusión de importancia, pero 10% requieren suspender el tratamiento. Los efectos secundarios pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento, siendo más frecuentes al inicio.

SINTOMAS MUCOCUTANEOS

Son la complicación más frecuente con el uso parenteral, se observan erupciones cutáneas y úlceras orales. representan el 50% de todas las complicaciones con oro parenteral y 35% con oro oral.

Las manifestaciones van desde prurito aislado hasta una dermatitis transitoria inespecífica. o en casos raros dermatitis exfoliativa. necrosis epidérmica tóxica. Esto es más frecuente durante los primeros 6 meses. Se resuelven en 3 a 4 meses pero pueden persistir por más tiempo. El mecanismo no se ha comprendido por completo. involucra toxicidad dosis dependiente y probablemente reacción de hipersensibilidad tipo I y IV.

En orden de frecuencia se presenta prurito y erupción no clasificable. macular, papular o urticariforme. Lesiones clasificables. como erupción liquenoide. o similar a pitiriasis, tienen una distribución atípica. Se observan cambios histológicos como paraqueratosis. infiltrados perivascularales, y presencia de eosinófilos, células plasmáticas. El eritema nodoso. ampollas, y la alopecia son muy raras.

Otras manifestaciones poco frecuentes son pérdida del gusto, sabor metálico, y estomatitis y pueden acompañar a la dermatosis o ser independientes. Las lesiones en mucosas son desde ulceraciones discretas hasta estomatitis difusa, gingivitis o glositis.

El tratamiento de estas manifestaciones consiste en suspender el tratamiento y proporcionar medidas generales que favorezcan la involución de estas lesiones. Los esteroides tópicos también son útiles.

OTROS EFECTOS

Gastrointestinales

La auranofina causa diarrea con una prevalencia 35 a 40%. esta puede ser no exudativa. colitis hemorrágica. Los efectos hepáticos son raros. a veces se observa colestásis intrahepática.

Renales

En orina se observa proteinuria en frecuencia 2 a 10%. las alteraciones incluyen necrosis tubular aguda. síndrome nefrótico de cambios mínimos, siendo más frecuente la glomerulonefritis membranosa.

Hematológicos

Ocurren en 1% de los pacientes, y son debidos a dos mecanismos: a) daño directo a la médula ósea por toxicidad dosis dependiente, b) reacción de hipersensibilidad. Podemos encontrar leucopenia, trombocitopenia, y eosinofilia.. La depresión de la médula ósea puede ser transitoria o prolongada. moderada o severa, en algunos casos remite espontáneamente o después de terapia con esteroides.

Oculares

Se encuentra queratitis con ulceración corneal y deposito de oro en la córnea.

Pulmonares

Puede haber inicio súbito de disnea, crepitaciones, e infiltrados pulmonares bilaterales difusos. con 15% de mortalidad.

Neurológicos

Principalmente causa polineuropatía simétrica progresiva y mioquimia generalizada (fasciculaciones difusas) estos síntomas desaparecen al suspender el tratamiento ³⁸⁻⁴⁰.

DIAGNOSTICO DERMATITIS POR CONTACTO AL ORO

La historia clínica, así como una adecuada exploración son indispensables en el diagnóstico de cualquier patología. La demostración de la causa, responsable del cuadro clínico es posible utilizando pruebas al parche, intradermoreacciones, biopsia, prueba de transformación de linfocitos, que a continuación serán descritas ^{1,4,51-55}.

PRUEBAS EPICUTANEAS (AL PARCHE)

Deben aplicarse en la piel de la espalda, debajo de la región escapular, puede utilizarse la piel de antebrazos y parte posterior de muslos. El material para que se utiliza es el Finn Chamber, que son cámaras de aluminio redondas con un diámetro de 8mm, se encuentran sueltos o sobre base adhesiva de Scanpor en series de 10 a 12.

Los parches se mantienen en su lugar por 48 horas y es conveniente señalar la posición con un marcador. Se le indica al paciente no humedecer el área, actividades que provoquen sudoración, no mover las tiras y no rascarse.

Después de 48 horas se realiza la primera lectura retirando las tiras, se espera una hora antes de hacer la lectura, para evitar falsas interpretaciones por el trauma de la piel al retirar las tiras, a las 96 horas se realiza la segunda lectura, a veces se realiza hasta los 7 días.

Morfología de reacciones positivas

Las lecturas se interpretan según el Grupo Internacional de Investigación de Dermatitis por Contacto (ICDRG) como sigue:

RN	Negativa	
+?	Dudosa	Eritema mínimo
+	Positiva Débil	Eritema
++	Positiva Fuerte	Eritema, pápulas, infiltración y vesículas
+++	Positiva Extrema	Ampollas
IR	Reacción Irritante	

Reacciones falsas positivas

- a) Reacción irritativa es lisa, eritematosa, rara vez edematosa, desaparece en pocas horas, se circunscribe al límite del parche y no hay prurito
- b) Contaminación con sustancias irritantes
- c) Hubo presión en los parches
- d) Existían lesiones en fase aguda en el sitio de aplicación de las pruebas
- e) Hubo una prueba al parche con anterioridad en el mismo sitio
- f) Hay retención de sudor
- g) La tela adhesiva causó lesiones
- h) Reacciones pustulosas en pacientes atópicos
- i) Reacciones tipo fenómeno de Koebner
- j) Pigmento por el uso de sustancias coloreadas
- k) Concentración alta de alérgeno

Foto 4 Colocación de pruebas epicutáneas en cara externa de brazo



Foto 5 Se observa en cara externa de brazo una prueba positiva a Níquel

Reacciones falsas negativas

- a) Concentración baja de alérgeno
- b) Poca cantidad
- c) Poca penetración por que no es el vehículo adecuado
- d) Cuando el paciente esta recibiendo esteroides tópicos o sistémicos
- e) La técnica es deficiente
- f) Deterioro de la sustancia a probar

Contraindicaciones

- a) Dermatitis activa, si esta muy extensa se debe esperar 2 a 4 semanas para la aplicación de las pruebas
- b) Existencia de dermatitis en el sitio donde se deben aplicar las pruebas
- c) Medicamentos esteroideos principalmente por vía oral, ya que se encuentra inhibida la respuesta inmune

PRUEBAS AL PARCHES CON ORO

Diluciones, compuestos con oro, vehículos

En cualquier estudio de prueba al parche debe de utilizarse el alérgeno idóneo, la concentración y el vehículo adecuados. diversos investigadores han utilizado los siguientes compuestos:

Tricloruro de oro 0.02% a 2%, concentraciones menores a 1% no son útiles, se sabe que causa reacciones persistentes por semanas o meses , al estudio histopatológico muestra infiltrado pseudo-linfomatoso y es irritante, por lo que no se recomienda su uso.

Tiosulfato sódico de oro al 0.5% en petrolato es el más utilizado y se encuentra en forma iónica y la respuesta que ocasiona es alérgica.

Dicianoaurato de potasio a concentraciones de 0.002% en agua

Tiomalato sódico de oro 0.5% a 2.0%

Tricloruro de oro, que es irritante

Bromuro de oro potásico. poco utilizado

Cloruro de oro sódico, fue el alérgeno utilizado en este estudio.

No son de utilidad las pruebas al parche con láminas ni objetos de oro ⁵².

Duración de reacciones positivas

Algunas reacciones positivas son muy persistentes, incluso de más de 3 meses y, en ocasiones muestran un aspecto linfomatoide, en otros casos se observa una intensa respuesta a las 96 horas, e incluso adenopatía regional ⁴⁷.

PRUEBAS INTRACUTÁNEAS O INTRADERMOREACCIONES

Se utiliza tiomalato sódico de oro 0.1% en solución salina, pero puede ocasionar una reacción sistémica con erupción maculo-papular al día siguiente de la aplicación, que requiere tratamiento sistémico con esteroides o antihistámnicos, por lo que se difiere su utilización en la mayoría de los casos ³⁷.

HISTOPATOLOGÍA

Cuando se trata de nódulos que se observan en los pabellones auriculares encontramos formación de folículos linfoides, células gigantes de cuerpo extraño, histiocitos, eosinófilos y células plasmáticas en la dermis. en algunos casos histológicamente sugiere linfocitoma cutis ^{37,46,47}.

En el dermatografismo negro se ha observado acumulo de pigmento en las capas superiores de la epidermis. se evidencia la presencia de oro mediante un proceso histoquímico, que consiste en la incubación con nitrato de plata al 5% y la exposición al cianuro de potasio, el pigmento de oro no deben desaparecer después de la oxidación con permanganato de potasio demostrando la naturaleza del acúmulo ¹⁹.

PRUEBA DE TRANSFORMACIÓN DE LINFOCITOS

Se realiza en cultivos de linfocitos a los cuales se les agrega tiosulfato sódico de oro y tiomalato sódico de oro, esto provoca un estímulo en los linfocitos el cual se expresa por un índice de estimulación de linfocitos.

A través de estos estudios se ha descubierto que los linfocitos T se sensibilizan con oro 3+ no con oro 1+, como sabemos el oro tiene tres estados oxidativos, 0(oro metálico), 1+ y 3+, no existe 2+. Este estudio tiene una especificidad y sensibilidad de 67% a 80%. Aún no es útil como procedimiento de rutina porque no está estandarizado y su costo es elevado ⁵⁷.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

En el caso del oro es difícil establecer la prevención ya que no se conoce que sea un metal sensibilizante. es por esto que no existen medidas preventivas como tales.

Una vez se ha producido la sensibilización, debe considerarse como preventivo evitar el contacto con objetos que contengan oro, afortunadamente esto es sencillo.

Como ya se explicó la joyería de oro tiene aleaciones de otros metales, y en este caso el sensibilizante no solo es el oro.

En la dermatitis por contacto al oro, el contacto con el oro debe suspenderse de inmediato, en el caso de las reparaciones dentales, se sugiere retirarlas y cambiarlas por otro metal.

Cuando el oro se administre como medicamento, algunos autores sugieren hacer mediciones frecuentes de las concentraciones de oro plasmático sin embargo no se ha encontrado correlación entre los niveles plasmáticos del metal y los efectos adversos^{38,39}.

El antígeno de linfocitos humanos (HLA) con el haplotipo A1 Cw7 B8 DR3 tiene relación con la intolerancia a sales de oro. El HLA B8 DR3 se asocia a efectos colaterales renales. El HLA Bw35 se ha asociado con manifestaciones mucocutáneas en pacientes tratados con oro. De manera que cuando exista la posibilidad de determinar el HLA se vigilará con cuidado la administración de oro en este grupo de pacientes^{38,39}.

CAPITULO IV

SENSIBILIZANTES METALICOS

NIQUEL

Quizás es la causa mas frecuente de dermatitis por contacto alérgica, por el gran número de sustancias en las que forma parte, este metal y la frecuencia con que se usa sobre todo en las mujeres en sus prendas de vestir. El níquel como metal, que es la forma alérgica, es el único que puede producir una sensibilización que puede ser heredada.

La dermatosis es mas frecuente en mujeres que en hombres y muy rara vez se ve en niños menores de 10 años. Se ha visto que en las personas obesas que presentan mayor sudoración es mas frecuente la sensibilización al metal; a no ser que el individuo sea muy sensible al níquel, necesitaría estar en contacto cierto tiempo para que se produzca la dermatitis

El níquel se encuentra formando parte de muchos objetos como en collares, cierres, hebillas, joyas, encendedores, monedas, navajas, etc.

En las amas de casa es muy frecuente con el uso de anillos, pero es muy importante determinar si es producida por el mismo níquel o por sustancias acumuladas debajo del anillo, como una dermatitis por contacto irritativa.

A diferencia de las mujeres, la sensibilización al níquel en los hombres, en vez de presentarse por el uso de objetos personales, son de origen laboral en un 60%. (debido a las herramientas usadas en sus trabajos o a su mismo trabajo como en el caso de los plomeros).

Los objetos niquelados donde se encuentra el níquel en su forma de sal, están cubiertos por cromo, pero con la ayuda de la sudoración pasa al cromo produciendo dermatitis.

En el pigmento usado en pinturas, esmalte, la sensibilización es producida por los óxidos de níquel.

Para diagnóstico de las dermatitis alérgicas por contacto al níquel, nos puede ser de mucha ayuda el antecedente de contacto con este metal y la localización de la dermatosis, aunque en algunos casos tiende a diseminarse a brazos o resto del cuerpo, en este caso constituye la llamada sarna del níquel.

La diseminación de la dermatosis esta en discusión, algunos autores afirman, que se comporta como un fenómeno de ides, o bien se sugiere que se realiza a través de las manos contaminadas. Algunos autores sugieren la posibilidad de que exista un mecanismo autoinmune hematógeno. Se puede presentar en un mismo paciente sensibilización a varios metales al mismo tiempo ^{1,4,57,58}

COBALTO

La sensibilización al cobalto es mas frecuente cuando se encuentra asociado al cromo o al níquel.

Lo podemos encontrar en forma de ión o de sales (aluminato, fosfato, naftenato y de acetato de cobalto).

Cada día el número de individuos sensibilizados al cobalto va en aumento. La sensibilización al cobalto mas frecuente es la producida por el cemento, se encuentra en cantidades variables pero es aproximadamente igual a la del cromo, la sensibilidad al cobalto es frecuente en los obreros de la construcción, junto con la sensibilidad de las sales de cromo.

La sensibilidad al cobalto no aparece en sensibilizados al cromo, en trabajadores donde no existe la posibilidad de estar en contacto con el cemento, las sales de cobalto se utilizan en la fabricación de prótesis quirúrgicas, de pigmentos y colorantes en la industria textil, en detergentes., aceites lubricantes, insecticidas, tintas, fertilizantes, esmaltes, barnices, impresión y litografía, en monturas de plásticos de lentes, etc.

En su forma de acetato de cobalto, actúa como secante (y se encuentra en el aceite de linaza y en algunas tintas de imprenta) y estabilizante de espuma de cerveza.

El cobalto también puede producir sensibilización sistémica, cuando se usa como aditivo en alimentos en pacientes previamente sensibilizados, lo mismo que la ingestión o inyección de B12 puede provocar lesiones eccematosas y se piensa que la B12 puede liberar cobalto dentro del organismo. En la forma de aluminato de cobalto usado en los tatuajes, puede producir lesiones de tipo granulomatosas^{1,4,57}.

COBRE

Se encuentra formando parte de aleaciones sobre todo en joyería, tanto de oro como de plata, y en la fabricación de monedas. En aleación con el mercurio, litio, platino y titanio se utiliza en la fabricación de marcapasos. Se encuentra en amalgamas dentales con el mercurio, la plata y el estaño. El cobre, utilizado como restaurador dental, puede producir lesiones tipo estomatitis y líquen plano. Lo podemos encontrar también en insecticidas, fungicidas, fertilizantes, corrosivos, en tintes de pieles y en tintes de cabello. El sulfuro de cobre se encuentra en el agua de Alibour y en el "agua de tres sulfatos". Las soluciones concentradas de sulfato de cobre son caústicas y por tanto pueden actuar como irritantes primarios.

La sensibilización pura es muy rara.

Se utiliza para las pruebas al parche en solución acuosa al 5%^{1,4,57}.

CAPITULO V

PROTOCOLO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A través de este estudio se buscó la presencia de dermatitis por contacto al oro en pacientes de la clínica de Dermatosis Reaccionales del Centro Dermatológico Pascua.

Con dermatosis que afectaron cara, pabellones auriculares, cuello, cavidad oral y manos, además con antecedentes de intolerancia a oro, para lo cual se utilizaron de pruebas al parche epicutáneas.

INTRODUCCIÓN

Uno de los metales que con mayor frecuencia se utilizan como joya, prótesis e inclusive como fármaco es el oro, estudios recientes refieren una alta frecuencia de dermatitis por contacto con el oro²⁶⁻³⁰ y un cuadro clínico poco característico lo que no permite establecer fácilmente un diagnóstico.

El metal que con más frecuencia produce dermatitis por contacto en la población general es el níquel, y en segundo lugar el oro; esto hasta en un 10% de los casos según el grupo escandinavo²⁶. Al igual que otras dermatitis por contacto difícilmente se diagnostica; por la presentación clínica poco característica²⁷ o por que se desconoce la existencia de dermatitis por contacto por oro.

Este estudio proporcionó información que no se tenía en nuestra población, este es un estudio preliminar, que permitió conocer si existe o no la dermatitis por contacto a oro, su frecuencia y las características clínicas en el Centro Dermatológico Pascua.

JUSTIFICACIÓN

Este estudio obtuvo información de la población que acude a la Clínica de Dermatitis Reaccionales del Centro Dermatológico Pascua, en relación a la existencia o no de dermatitis por contacto a oro y tratar de identificar algunas características clínicas.

OBJETIVO GENERAL

Conocer las características clínicas y epidemiología de la dermatitis por contacto a oro, en el servicio de Dermatitis Reaccionales del Centro Dermatológico Pascua de Noviembre de 1998 a Noviembre de 1999

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Conocer la existencia de dermatitis por contacto por oro en los pacientes de Dermatitis Reaccionales del Centro Dermatológico Pascua.
- 2.- Identificar las formas clínicas de dermatitis por contacto por oro.
- 3.- Estudiar la presencia de dermatitis por contacto por oro según sexo, edad y ocupación.
- 4.-Establecer la correlación clínica de dermatitis por contacto por oro a las pruebas epicutáneas .

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, dinámico, en el cual fueron estudiados todos los pacientes de primera vez y subsecuentes que fueron referidos a la clínica de dermatosis reaccionales del Centro Dermatológico Pascua (CDP) de Noviembre de 1998 a Noviembre de 1999, con dermatosis en cara, pabellones auriculares, cuello, cavidad oral y manos, además referieron antecedente de intolerancia a oro.

Se colocaron carteles en los consultorios de la consulta general explicando que tipo de pacientes debían enviarse para el estudio, una vez que los pacientes fueron enviados se les explicaron los objetivos del estudio, y se les otorgo el texto informativo, que es rutina en el servicio de dermatosis reaccionales, acerca de las pruebas epicutáneas y los cuidados que requiere. Anexo 1. Posteriormente se realizó una historia clínica dermatológica, se les aplicó el cuestionario donde se estableció el antecedente de contacto con oro Anexo 2, por medio de preguntas dirigidas, que indicaron el contacto con oro, se realizó la prueba de dimetilglioxima a los objetos sospechosos para evidenciar la presencia de Níquel.

La prueba de dimetilglioxima consiste en añadir unas gotas de agua amoniacal a una cantidad igual de solución alcohólica al 1% de dimetilglioxima, esta solución se pone en

contacto con el objeto de oro, ante la presencia de trazas de níquel del orden de $1/100.000$ aparece un color rosa. La joya se limpia fácilmente con agua. Esta prueba no daña las joyas.

Una vez que el paciente se seleccionó : se llenó la cédula de recolección de datos que incluyó ficha de identificación del paciente, topografía y morfología de la dermatosis, evolución, factores que agravaron la dermatosis. Anexo 3

Se procedió a aplicar las pruebas epicutáneas en Finn Chambers con scanpore utilizando cloruro de oro al 1% en solución acuosa, sulfato de níquel 5% en vaselina dicromato de potasio 0.5% en vaselina , clorhidrato de cobalto 1% en vaselina y en algunos pacientes sulfato de cobre en solución acuosa al 5% , se realizaron dos lecturas a las 48 hrs y una segunda a las 96 hrs.

El diagnóstico de dermatitis atópica se sustentó en los criterios de Adams:

CRÍTERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DERMATITIS ATÓPICA

Hechos básicos (deberá tener 3 o más)

Prurito

Morfología y distribución típica

Liquenificación o linealidad de flexuras, en adultos

Afectación facial y en zonas de extensión, en lactantes y niños

Dermatitis crónica o crónicamente recurrente

Historia personal o familiar de atopía (asma, rinitis, DA)

Hechos menores (también 3 o más)

Xerosis

Ictiosis, hiperlinealidad palmar, queratosis pilaris

Reactividad cutánea inmediata tipo 1

IgE sérica elevada

Temprana edad de comienzo

Tendencia hacia las infecciones cutáneas (estafilococo dorado, herpes simple)

Inmunidad celular alterada

Tendencia hacia la Dermatitis inespecífica en pies y manos

Eccema en pezón

Queratitis crónica inespecífica

Conjuntivitis recurrente

Pliegue infraorbital de Dennie - Morgan

Queratocono

Catarata subcapsular anterior Oscurecimiento periorbitario

Palidez facial, eritema facial

Pitiriasis alba

Pliegues en parte anterior de cuello

Prurito cuando sudan

Intolerancia a la lana y a los jabones de base lipídica

Acentuación perifolicular

Intolerancia a alimentos

Curso influenciado por factores ambientales o emocionales

Dermografismo blanco, blanquecimiento retardado

CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA LA DERMATITIS ATOPICA EN LA INFANCIA

Criterios mayores

Historia familiar de atopia

Evidencia de dermatitis pruriginosa

Típica distribución facial o en zonas de extensión

de dermatitis eczematososa o liquenificada

Criterios menores

Xerosis, ictiosis, hiperlinealidad palmar

Acentuación perifolicular

Descamación crónica de piel cabelluda

Fisuras periauriculares

El diagnóstico de sensibilización a Níquel se sustentó en antecedente de intolerancia al metal, en unión con una prueba epicutánea positiva a Níquel o antecedente de intolerancia al metal, en unión a prueba de dimetilglioxima positiva con o sin prueba epicutánea positiva. No se utilizó intradermoreacción por ser de causante de choque anafiláctico en algunos casos⁵⁹.

Citas :

- 1ª Llenar expediente, cuestionario y cédula recolectora de datos
- 2ª Aplicación de pruebas epicutáneas con oro, níquel cromo , cobalto y algunos cobre.
- 3ª Retiro de pruebas epicutáneas y primera lectura (a las 48 horas)
- 4ª Segunda lectura de pruebas epicutáneas (a las 96 horas) y diagnóstico.

Finalmente se explicó ampliamente al paciente las recomendaciones de acuerdo a su diagnóstico.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todos los pacientes de primera vez y consulta subsecuente que fueron referidos, en el término de 12 meses, a la Clínica de Dermatosis Reaccionales del centro Dermatológico Pascua por presentar dermatitis crónica, eccema o úlceras (en el caso de la boca) que afectó alguna de las siguientes topografías: cara, región peribucal, pabellones auriculares, cavidad oral, cuello y manos, pacientes con antecedente de haber utilizado oro en cualquier vía o forma, dermatosis con cualquier tiempo de evolución, ambos sexos, de cualquier ocupación.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Mujeres embarazadas

Pacientes portadores de patología sistémica grave (Lupus Eritematoso Cutáneo, Cushing, cirrosis, artritis reumatoide, insuficiencia renal).

Presencia de dermatosis en el sitio de aplicación de la prueba

Pacientes que utilizaron esteroides sistémicos en los últimos 30 días

Pacientes que no deseen participar en el estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que alteraron o retiraron las pruebas epicutáneas.

Pacientes que no asistieron a sus controles por cualquier motivo

Deseo del paciente de salir del estudio.

ANALISIS DE DATOS

Se utilizaron el software EPI INFO Versión 6.0. obteniendo frecuencias simples, promedios, desviación estándar. La población obtenida en el estudio fue muy pequeña y se trata de un estudio preliminar.

CALENDARIO DE ACTIVIDADES PARA EL ESTUDIO

	Inicio	0 hrs	48 hrs	96 hrs
		1era cita	2a cita	3a cita
Información	x			
Prueba de dimetilglioxima	x			
Cuestionario	x			
Historia clínica dermatológica		X		
Cédula recolectora de datos		X		
Fotografía		X		
Aplicación de pruebas epicutáneas		X		
Retiro de pruebas epicutáneas y primera lectura			X	
Segunda lectura y diagnóstico				x

CENTRO DERMATOLOGICO " Dr. LADISLAO DE LA PASCUA"

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

ESTUDIO LONGITUDINAL, PROSPECTIVO, DINAMICO EN LA CLINICA DE
DERMATITIS POR CONTACTO DEL CDP PARA ENCONTRAR PACIENTES CON
DERMATITIS POR CONTACTO POR ORO

NOMBRE DEL RESPONSABLE DE TESIS: Dra Fabiola Jiménez Hernández

NOMBRE DEL ASESOR DE TESIS: Dra. Lourdes Alonzo Romero

LUGAR DE ESTUDIO: Centro Dermatológico Pascua

No DEL PACIENTE:

NOMBRE DEL PACIENTE:

FECHA:

CUADERNO DE TRABAJO

No. DE PACIENTE: _____

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

FECHA: _____

PRIMERA CITA

CRITERIOS INCLUSION Y EXCLUSION

Dermatitis crónica, eccema o úlceras (en el caso de la boca) que afecte alguna de las siguientes topografías: cara.

región peribucal, pabellones auriculares, cavidad oral, cuello y manos	No	Si
Dermatosis con cualquier tiempo de evolución.	No	Si
Pacientes ambos sexos, de cualquier ocupación.	No	Si
Pacientes con antecedente de haber utilizado oro en cualquier vía o forma.	No	Si
Mujeres embarazadas	No	Si
Pacientes con diagnóstico de otra dermatosis excepto atopia..	No	Si
Pacientes que utilicen esteroides, inmunosupresores.	No	Si
Pacientes que no deseen participar en el estudio.	No	Si
Pacientes que alteren o retiren las pruebas epicutáneas.	No	Si
Pacientes que no asistan a sus controles por cualquier motivo	No	Si
Deseo del paciente de salir del estudio.	No	Si

Letra cursiva no entran al estudio

Anexo I

CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA
SERVICIO DE DERMATOSIS REACCIONALES
HOJA DE CONSENTIMIENTO E INFORMACION

Para poder realizar un diagnóstico más preciso de las causas de su enfermedad de piel es necesario aplicar unas pruebas al parche, que serán aplicadas en su espalda o brazos.

¿Qué es una prueba al parche?

Cuando se sospecha alergia por alguna sustancia, una planta o un producto químico, podemos reproducir la alergia en un área limitada de la piel aplicando una pequeña cantidad de las sustancias sospechosas ya purificadas, ocluyéndolas con un parche.

¿Porqué hacemos pruebas al parche?

Para encontrar la causa fundamental de su dermatitis.

Es la mejor manera para verificar la alergia.

Conociendo exactamente el agente químico implicado, podemos evitar las fuentes de contacto.

¿Puede lastimar?

No, se siente como una "curita" sobre la espalda y no ocasiona daño. Puede limitar levemente el movimiento.

¿Qué cuidados debo tener?

Debe mantener la espalda seca, en otras palabras no nadar ni realizar actividades que causen aumento de la sudoración. Al bañarse debe procurar que no se moje el parche ni la piel alrededor del mismo, si se moja el parche puede desprenderse y eliminarse las sustancias que contienen, haciendo inútil la prueba.

Debe evitar mojar la espalda, después de retirado el parche, en tanto no se le den nuevas indicaciones.

Evite asolearse. Procure no rascarse, si se rasca puede irritar la piel y le picará aún más. Si se rasca será difícil para su médico la interpretación de la prueba aplicada.

Si la prueba fue aplicada en la espalda no debe usar sostén.

¿Cuánto tiempo estarán pegadas? Dos días completos (48 hrs)

Los resultados se evaluarán a las 48 y 96 hrs. Si posteriormente presenta alguna reacción en el sitio de aplicación de los parches, acuda a su médico aún cuando no tenga señalada su consulta.

NOMBRE Y FIRMA

Anexo 3

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

Centro Dermatológico Pascua

Clínica de Dermatitis por contacto

Dermatitis por contacto a oro

No. de expediente piel: _____

No.: _____

Fecha: _____

Nombre: _____ Edad: _____

Edo Civil: _____ Sexo: _____

Domicilio: _____

-

Topografía: cara _____ región peribucal _____ pabellones auriculares _____

cuello _____ cavidad oral _____ manos _____

Morfología: eritema _____ costras hemáticas _____ Otro _____

pápulas _____ liquenificación _____

eccema _____ pigmentación residual _____

Evolución:

2 semanas >2 a 4 semanas >1a6 meses >6 a 12 meses mas de 12 meses

Ocupación: Actual _____

Previa _____

Otra actividad _____

Objetos de oro que utiliza: _____

Uso de oro como fármaco: _____

Objetos que el paciente asocia con su dermatosis: _____

Factores que empeoran la dermatosis: sol _____ calor _____ otro _____

Antecedente de atopia: manifestaciones cutáneas _____ asma _____ rinitis _____

Intolerancia a otros metales: _____

Tratamientos previos: _____

Iconografía: _____

_ APLICACION DE LAS PRUEBAS AL PARCHES

Resultado de pruebas epicutáneas:

Prueba	1ª lectura	2ª lectura	Relevancia
cloruro de oro al 1%	_____	_____	_____
sulfato de níquel	_____	_____	_____
cloruro de cobalto	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

Diagnóstico final: _____

FINANCIAMIENTO

1.- 500 hojas blancas.....	\$ 36
2.-4 plumas.....	\$ 8
3.-4 lápices.....	\$ 10
4.-1 goma.....	\$ 2.50
5.-30 juegos de fotocopias.....	\$ 18
6.- Alergenos.....	\$1250
7.-Parches.....	\$1000
8.- 2 Rollos de 36 exposiciones.....	\$ 130
	<hr/>
TOTAL	\$2454

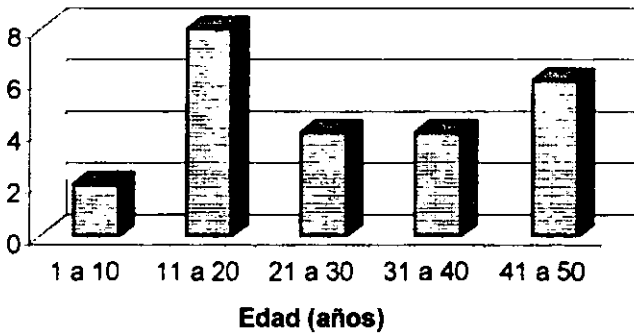
RESULTADOS

Se incluyeron un total de 24 pacientes, los cuales finalizaron el estudio. Todos los pacientes correspondieron al sexo femenino.

Distribución por grupos de edad

Edad (años)	No de casos
1 a 10	2
11 a 20	8
21 a 30	4
31 a 40	4
41 a 50	6
Total	24

Distribución por rangos de edad



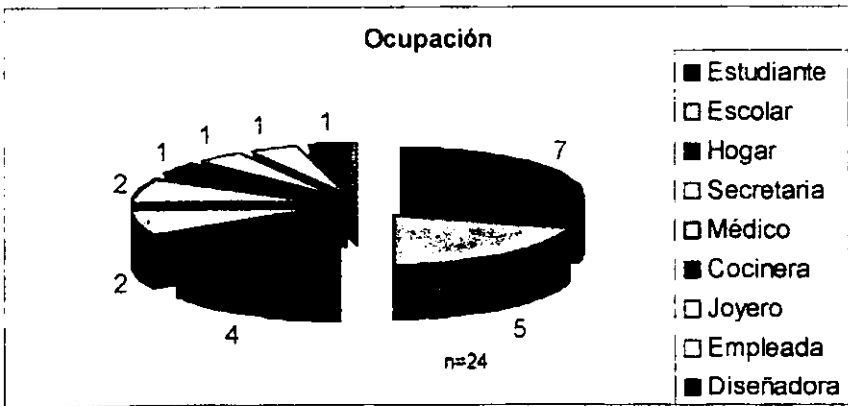
Fuente: Consulta de la clínica de dermatitis por contacto

La edad promedio es de 25.9 años y una desviación standar de 13.24

Ocupación

Ocupación	No de casos
Estudiante	7
Escolar	5
Hogar	4
Secretaria	2
Médico	2
Cocinera	1
Joyero	1
Empleada	1
Diseñadora	1
Total	24

Fuente: Consulta de la clinica de dermatitis por contacto

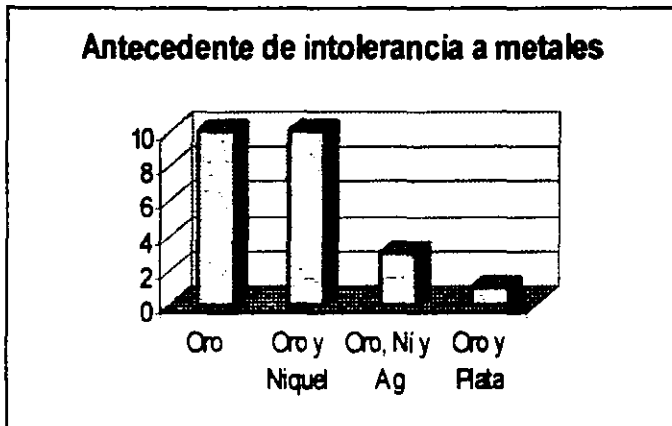


La ocupacion mas frecuente es estudiante, seguida de escolar y de actividades del hogar.

Antecedente de intolerancia a metales

Antecedente	No de casos
Oro	10
Oro y Niquel	10
Oro, Ni y Ag	3
Oro y Plata	1
Total	24

Fuente: Consulta de la clinica de dermatitis por contacto



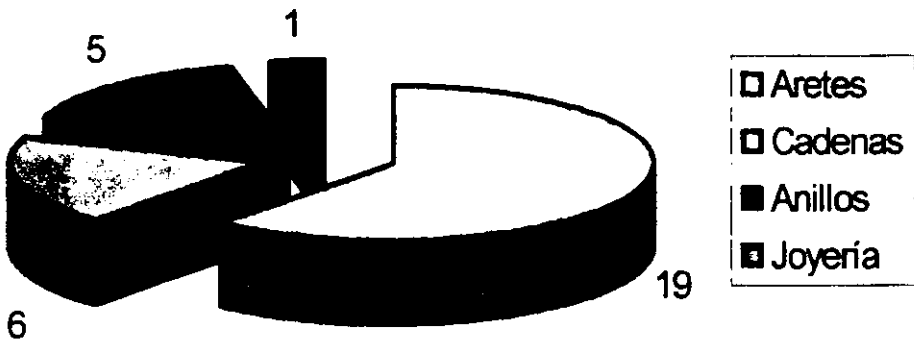
Referencia verbal del paciente

Todos los pacientes referían intolerancia a oro y solo algunos a Niquel y Plata.

Objetos de oro asociados

Objetos de oro	No de casos
Aretes	19
Cadenas	6
Anillos	5
Joyería (ocupación)	1
Total	31

Objetos de oro



Fuente : Consulta de dermatitis por contacto

Los objetos de oro que predominaron fueron los aretes (19 casos), el número de objetos de oro rebasa el número de casos estudiados por que algunos pacientes utilizaban mas de un objeto de oro.

En nuestro grupo de estudio ningún paciente tenía lesiones en cavidad oral, que pudiera asociarse a material de reparación dental, ni antecedentes de medicación con oro.

Atópicos y no atópicos

Pacientes atópicos	
Pruebas negativas	6
Pruebas positivas	6
Totales	12

Pacientes no atópicos	
Pruebas negativas	5
Pruebas positivas	7
Totales	12

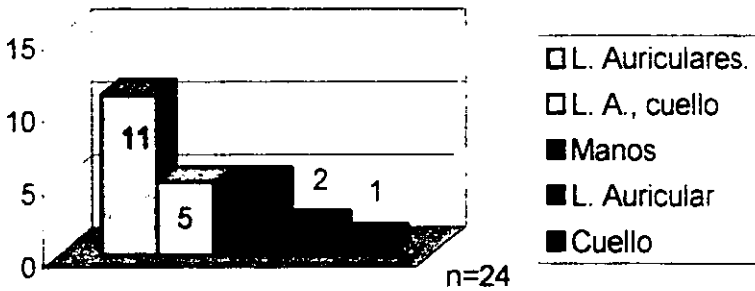
Fuente: Consulta de la clinica de dermatitis por contacto



Distribución por topografía.

Topografía	No de casos
L. Auriculares.	11
L. A., cuello	5
Manos	5
L. Auricular	2
Cuello	1
Total	24

Topografía



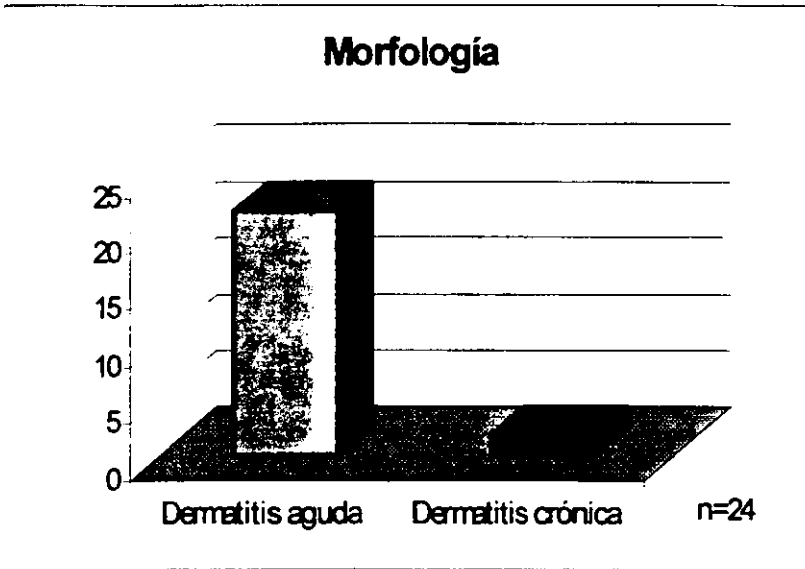
Fuente: Consulta de la clínica de dermatitis por contacto



Foto 6 Paciente con topografía de un lobulo auricular, con patrón de dermatitis aguda.

Morfología

Morfología	No de casos
Dermatitis aguda	22
Dermatitis crónica	2
Total	24

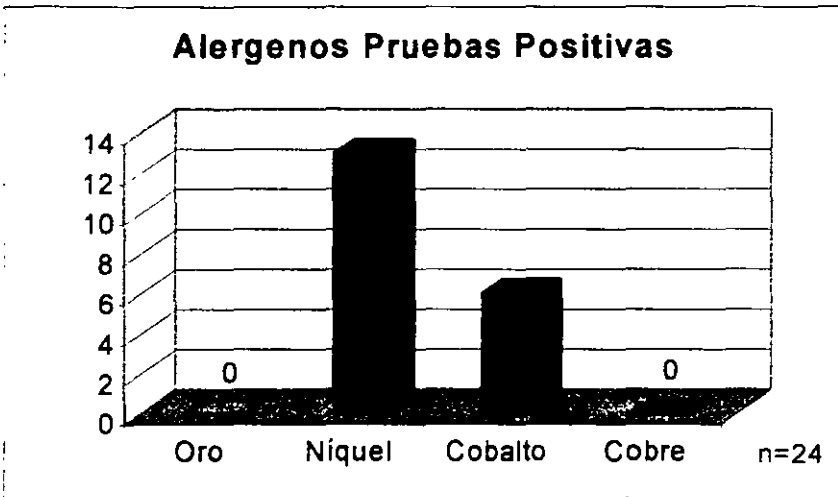


Fuente: Consulta de la clínica de dermatitis por contacto

En 22 casos el cuadro clínico correspondió a dermatitis aguda, y en 2 a dermatitis crónica, las lesiones encontradas con mayor frecuencia fueron eritema, escama y eccema.

Alergenos

Alergeno	No. de casos
Oro	0
Niquel	13
Cobalto	6
Cobre	0



Fuente: Consulta de la clinica de dermatitis por contacto

Prueba de dimetilglioxima

Se practicó la prueba de dimetilglioxima en 10 de 24 casos, de los 10 casos en que se utilizó, fue positiva en 3. En estos se estableció la correlación de dermatitis por contacto a Niquel, y en 2 de ellos se estableció correlación entre el cuadro clínico, la prueba epicutánea positiva a Niquel y la prueba de dimetilglioxima positiva con los objetos implicados. En un paciente el cuadro clínico era compatible, la prueba de dimetilglioxima fue positiva, pero la epicutánea para Niquel fue negativa. En los casos que no se aplicó se debió a que el paciente no aceptó llevar su joyería a la consulta.

Antecedente de intolerancia Ni	Objeto de oro	Dimetilglioxima	Prueba a Ni	Diagnóstico
No	Aretes	Negativa	Positiva	DXC Ni, atopia
Si	Aretes	Positiva	Negativa	DXC Ni, atopia
No	Aretes, anillo	Negativa	Positiva	DXC a Ni
Si	Aretes, cadena	Positiva	Positiva	DXC a Ni
No	Aretes	Negativa	Negativa	Atopia
No	Anillo, aretes	Negativa	Negativa	DXC irritativa
Si	Aretes	Negativa	Negativa	DXC irritativa
No	Cadenas	Negativa	Positiva	DXC a Ni
Si	Aretes	Positiva	Positiva	DXC a Ni
Si	Aretes	Negativa	Negativa	Atopia



Foto 7 Paciente con dermatosis que afecta ambos lóbulos auriculares.



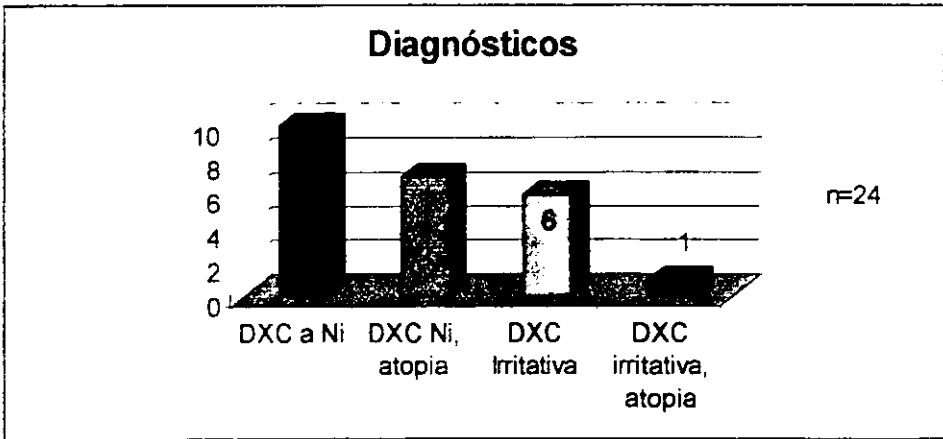
Foto 8 Paciente de foto 7 cuya joyería fue positiva a la prueba de dimetilgloxima

Diagnósticos

Los diagnósticos encontrados fueron dermatitis irritativa causada por sustancias acumuladas debajo de la joyería como es el jabón (7), dermatitis por contacto al níquel (10), dermatitis por contacto a níquel y atopia (7), dermatitis por contacto a níquel y atopia (7).

Distribución por diagnóstico

Diagnóstico	No de casos
DXC a Ni	10
DXC irritativa	6
DXC Ni, atopia	7
Irritativa, atopia	1
Total	24



Fuente: Consulta de la clínica de dermatitis por contacto

DISCUSION

No se encontró dermatitis por contacto a oro en el Centro Dermatológico Pascua durante el período de Noviembre de 1998 a Noviembre de 1999. Aunque en la literatura se refiere una incidencia de 0.78% a 10% por los diferentes grupos y en diferentes poblaciones; siendo muestra casuística limitada, no podemos concluir que no existe sensibilización a oro, en nuestro medio .

Los pacientes cuya ocupación fue la de estudiantes resultó con mayor frecuencia afectada, seguida por los escolares. En la literatura no se ha encontrado que alguna ocupación predisponga al desarrollo de la dermatosis, sin embargo los joyeros deberían ser afectados, en nuestro estudio se aplicó la prueba epicutánea con oro a una paciente dedicada a esta actividad y que refería molestia al contacto con la joyería que trabajaba, sin embargo su prueba fue negativa, por lo que no se logró establecer este diagnóstico.

Todas las pacientes tenían antecedente de intolerancia a oro, en el caso de Níquel fue referido en 13 casos y la intolerancia a Plata en 4 .La joyería utilizada fue variada, sin embargo en la mayoría de los pacientes estudiados fueron los aretes, este hecho condicionó la topografía de lóbulos auriculares, seguida de la topografía de manos. En las pacientes en las que tenían afectadas las manos, el diagnóstico que se estableció fue de dermatitis por contacto irritativa en 2 y en una dermatitis alérgica por Níquel, esta última tenían como ocupación la manufactura de joyería de oro y fantasía.

En 20 casos los objetos sospechosos fueron aretes, esto es en 83.3 % de los casos

El cuadro clínico que predominó en todos los diagnósticos fue la dermatitis aguda, constituida por eritema, escama y eccema en primer lugar, y otras lesiones como pápulas, edema y fisuras. Solo 2 pacientes mostraban datos de dermatitis crónica. En base a este hallazgo y al interrogatorio establecimos que la evolución era por remisiones y exacerbaciones.

Las pruebas epicutáneas fueron negativas para oro en todos los casos, en el caso del Níquel el 54.16% mostraron positividad y en 25% la prueba con Cobalto fue positiva, es importante mencionar que no hubo pruebas positivas a cobre, esto no es valorable por que sólo se aplicó en 5 pacientes, este metal no fue incluido en el protocolo ya que no se disponía de el. al inicio del estudio.

La prueba de dimetilglioxima se aplicó en 10 casos, fue positiva en 3, aunque como ya se describió la prueba no detecta el níquel si su cantidad en la aleación es de 15% o menor, lo que indica que a pesar de una prueba negativa no se descarta la posibilidad de que la joyería contenga níquel, y que este sea el causante de la dermatosis.

CONCLUSIONES

Todos los pacientes incluidos en el estudio correspondieron al sexo femenino, la década de la vida en la que se presentó la dermatosis fue en la segunda, en la mayoría de los casos existía dermatitis atópica, sin embargo, debido a que el universo de estudio es limitado, no es posible concluir que la dermatosis este influida por la edad.

La ocupación no tuvo relevancia en relación a la frecuencia.

La distribución de la dermatosis correspondió a los lóbulos auriculares, en primer lugar. Es importante mencionar que todas las pacientes presentaban perforados los lóbulos auriculares, esto se ha considerado como un factor predisponente para el desarrollo de dermatitis por contacto a oro y también a níquel. Otro factor que desencadena la dermatitis es la presencia de piezas dentales con oro, en nuestro estudio 2 pacientes presentaban esta característica, sin ninguna manifestación clínica.

La morfología predominante fue la de dermatitis aguda, con evolución de la dermatosis por brotes. En 50% de los casos la dermatosis remitía al suspender el contacto con la joyería.

En base a criterios clínicos, intolerancia a joyería y datos de atopia, pruebas epicutáneas positivas y prueba con dimetilglioxima positiva, el diagnóstico final establecido fue en la mayoría de los casos dermatitis por contacto alérgica a níquel con o sin atopia y en

segundo lugar dermatitis por contacto irritativa (causada por sustancias que se acumulan en la joyería) asociada y no asociada a atopía. El diagnóstico de dermatitis por contacto alérgica a níquel en las pacientes correspondió al 70.83%, este hallazgo puede explicarse a que el oro se encuentra en aleación, en otros casos la joyería que es vendida como oro tiene baño de oro, el cual si es muy delgado o fue mal aplicado presenta hoyuelos o rayaduras, que permiten que el metal que esta por debajo del oro, entre en contacto con la piel. Este metal es en la mayoría de los casos níquel, que al contacto con la piel y la acción del sudor causa la dermatitis por contacto alérgica al Níquel.

En este estudio a pesar del hecho de que las pacientes refirieron intolerancia al oro de la joyería, no existió una correlación con la prueba epicutánea en ningún caso. Cuando existe una prueba epicutánea negativa a oro con fuerte sospecha de dermatitis por contacto alérgica, se aconseja la aplicación de pruebas intradérmicas, sin embargo se requiere de equipo médico de resucitación en caso de anafilaxia, razón por la que no fue aplicada.

Es deseable que exista un adecuado control de la joyería, que permita determinar que el quilataje que indica, sea el que realmente tiene y que no se trate de metal bañado en oro.

Este estudio preliminar permitirá realizar en México investigaciones con otros alérgenos que contengan oro y que incluyan mayor número de pacientes, como se realizó en otras investigaciones.

Podemos concluir que a pesar de la gran cantidad de estudios con alergenos con oro que se han realizado, la relevancia de las pruebas epicutáneas con oro aún no esta completamente establecida, ya que es positiva en casos donde no hay manifestaciones clínicas. Aún existen aspectos sin aclarar con respecto al oro como son la biodisponibilidad, la ionización, la cantidad de oro que se desprende tanto de la joyería, restauraciones dentales y de las aleaciones, que están en contacto con la piel y las mucosas. Es conveniente despejar estas incógnitas antes de emitir un juicio final con respecto a la dermatitis por contacto por oro.

Actualmente no se recomienda que se utilice el oro como rutina en las series estándares.

Bibliografía

- 1.- Cruz P Practitioner basic mechanisms underlying contact allergy, Goh C Allergic contact dermatitis, Doods G Patch testing without kit, Burrus J Metal allergy en practical contact dermatitis a handbook for the practitioner, Guin
- 2.- Dauden E, Rios L, Fernandez J, García A. Mecanismos inmunológicos en el eczema alérgico de contacto. I. Fase aferente. *Actas Dermosifilogr* 1996;87:291-297
- 3.-Thertrup-Pedersen K, Gronhoj Ch, Ronnevig J. The immunology of contact dermatitis a review with special reference to the pathophysiology of eczema. *Contact Dermatitis* 1989;20:81-92
- 4.-Romaguera C. *Dermatitis por contacto*, Romaguera C Barcelona España 1980 Editorial Fontalba
- 5.-Brasch J, Burgard J, Sterry W. Common Pathogenic Pathways in Allergic and Irritant Contact Dermatitis *J Inv Dermatol* 1992;98:166-170.
- 6.-Benezra C, Sigman C, Perry L, et als. A Systematic Search for Structure-Activity Relationships of Skin Contact Sensitizers: Methodology. *J Inv Dermatology* 1985;85:351-356
- 7.- Sauder D, Dinarello Ch, Morhern V. Langerhans Cell Production of Interleukin-1. *J Inv Dermatol* 1984;82:605-607
- 8.-Abbas A, Lichtman A, Pober J Capitulo II en *Inmunología Celular y Molecular*. Abbas Madrid España 1995 Mc Graw Hill Interamericana
- 9.-Silbergerg I, Baer R, Rosenthal S. The Role of Langerhans Cells in Allergic Contact Hypersensitivity. A review of findings in man and Guinea Pigs. *J Inv Dermatol* 1976;66:210-217
- 10.-Brostoff J, Scadding G, Male D, Roitt I Capítulo 1.2 en *Clinical Immunology*, Brostoff London 1991 Grower Medical Publishing
- 11.- Dauden E, Rios L, Fernandez J, García A. Mecanismos inmunológicos en el eczema alérgico de contacto. II. Fase eferente. *Actas Dermosifilogr* 1996;87:365-376
- 12.- *Enciclopedia Salvat* tomo 9 pag 2467-2468, 2475-2476. Barcelona 1972 Salvat Editores S.A.
- 13.- *Enciclopedia de la ciencia y de la técnica* tomo 7 pag 2296. Barcelona 1984 Ediciones Océano-Danae
- 14.-Ralph E. Lapp Capítulo 6 Delineando el territorio del átomo en *Materia* Ralph E Lapp México 1981 Time Life Internacional

- 15.-Edward Salisbury Dana Parte 5 Descriptive Mineralogy en Textbook of Mineralogy Edward Salisbury Dana New York 1955 John Willey and Sons
- 16.-Frank Press, Raymond Siever Capitulo 23 Mineral Sources from the earth en Understanding Earth Frank Press, Raymond Siever New York 1998 W.H. Freeman and Company
- 17.-W.J. y N. Phillips Capítulo 1 Introducción: naturaleza de los minerales, Apéndice Clasificación y características de minerales comunes y minerales de mena importantes en Mineralogía W.J. y N. Phillips México 1991 Grupo Noriega Editores
- 18.-Keller en Environmental Geology Keller 1996 Prentice Hall
- 19.-Rapson W. Skin contact with gold and gold alloys. contact Dermatitis 1985;13:56-65
- 20.-Liden C, Nordenadler M, Skare. Metal release from gold-containing jewellery materials: no gold release detected. Contact Dermatitis 1998;39:281-285
- 21.- Fisher T, Fregert S, Gruvberger B, et als. Contact sensitivity to nickel in white gold. Contact Dermatitis 1984;10:23-24
- 22.-Ishikawaya Y, Suzuki H, Kullavanija P. Exposure of nickel in used and unused gold-plated earrings: a study using scanning electron microscopy and X-ray microanalysis. Contact Dermatitis 1997;36:1-4
- 23.-Möller H, Björkner B, Bruze M. Gold Allergy and artificial sweat. Contact Dermatitis 1999;41:57-61
- 24.-Björkner B, Bruze M, Möller H. High frequency of contact allergy to gold sodium thiosulfate An indication of gold allergy?. Contact Dermatitis 1994;30:144-151
- 25.-Marks J, Helm K, Krueger G. Contact dermatitis from topical auranofin. J Am Acad Dermatol 1995;32:813-814
- 26.-Bruze M, Björn E, Björkner Bert et als. Clinical relevance of contact allergy to gold sodium thiosulfate. J Am Acad Dermatol 1994;31:579-583
- 27.- McKenna K, Dolan O, Walsh M, Burrows D. Contact allergy to gold sodium thiosulfate. Contact Dermatitis 1995;32:143-146
- 28.- Bruze M, Björkner B, Möller H. Skin testing with gold sodium thiomalate and gold sodium thiosulfate. Contact Dermatitis 1995;32:5-8
- 29.- Sabroe R, Sharp L, Peachey R. Contact allergy to gold sodium thiosulfate. Contact Dermatitis 1996;34:345-348

- 30.- Fleming C, Lucke t, Forsyth A, et als. A controlled study of gold contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 1998;38:137-139
- 31.- Silva R, Perera F, Bordalo O, et als. Contact allergy to gold sodium thiosulfate A comparative study. *Contact Dermatitis* 1997;37:78-81
- 32.-Conde-Salazar L, González M, Guimaraens D, Nuñez C. Estudios Clínicos y de Laboratorio Sensibilización por sales de oro. *Actas Dermosifiliogr* 1996;87:377-380
- 33.-Fleming C, Foryth A, MacKie R. Prevalence of gold contact hypersensitivity in the West of Scotland. *Contact Dermatitis* 1997;36:302-304
- 34.-Leow Y, Nh S, Goh Ch. A preliminary study of gold sensitization in Singapore. *Contact Dermatitis* 1998;38:169-170
- 35.-Nakada T, Iijima M, nakayama H, Maibach H. Role of ear piercing in metal allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1997;36:233-236
- 36.-Young E. Contact Hypersensitivity to Metallic Gold. *Dermatologica* 1974;149:294-298
- 37.- Osawa J, Kitamura K, Ikezawa Z. et als. Gold dermatitis due to ear piercing: correlations between gold and mercury hypersensitivities. *Contact Dermatitis* 1994;31:89-91
- 38.- Möller H, Svensson A, Björkner B. Contact Allergy to Gold and Gold Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Acta Derm Venereol* 1997;77:370-373
- 39.-Thomas I. Gold therapy and its indications in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:845-853
- 40.-Cox A, Marich K. Gold in the Dermis Following Gold Therapy for Rheumatoid Arthritis. *Arch Dermatol* 1973;108:655-657
- 41.-Guin J. Black dermographism and gold dermatitis. *Contact Dermatitis* 1999;41:114
- 42.-Forster H, Dicceky R. A case of sensitivity to gold-ball orbital implant. *Am J Ophthalm* 1949;32:659-662
- 43.-Elgart M, Higdon R. Allergic Contact Dermatitis to Gold. *Arch Derm* 1971;103:649-653
- 44.-Wiesner M, Pambor M. Allergic contact dermatitis from gold. *Contact Dermatitis* 1998;38:52-53
- 45.-Möller H, Björkner B, Bruze M. et als. Laser Doppler perfusion imaging for the documentation of flare-up in contact allergy to gold. *contact Dermatitis* 1999;41:131-135

- 46.- Fleming C, Burden D, Fallowfield, Lever R. Lymphomatoid contact reaction to gold earrings. *Contact Dermatitis* 1997;37:298
- 47.-Silvennoinen-Kassinen S, Niinimäki A. Gold sensitivity blast transformation. *Contact Dermatitis* 1984;11:156-158
- 48.-Fregert S, Kollander M, Poulsen J. Allergic contact stomatitis from gold dentures. *Contact dermatitis* 1979;5:63-64
- 49.-Räsänen L, Kalimo K, Laine J, et als. Contact allergy to gold in dental patients: Bri J Dermatol 1996;134:673-677
- 50.-Kilpikari I. Contact allergy to gold with pharyngeal and laryngeal disorders. *Contact Dermatitis* 1997;37:130
- 51- Bruze M, Andersen K. Gold – a controversial sensitier. *Contact Dermatitis* 1999;40:295-299
- 52.-Fowler J. Selection of patch test materials for gold allergy. *Contact Dermatitis* 1987;17:23-25
- 53.-Brasch J, Henseler T, Abeser W. et als. Reproducibility of patch tests. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:584-591
- 54.-Räsänen L, Kaipainen O, Myllykangas R, et als. Hypersensitivity to gold in gold sodium thiomalate-induced dermatosis. *British Journal of Dermatology* 1999;141:683-688
- 55.-Nakada T, Higo N, Iijima M, et als. Patch test materials for mercury allergic contact dermatitis
- 56.-Vamnes J, Gjerdet N, Morken T, et als. In vitro lymphocyte reactivity to gold compounds in the diagnosis of contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 1999;41:156-160
- 57.-Jaller A. Tesis Dermatitis por contacto Estudio inmunológico en 30 pacientes 1982
- 58.-Pinto D. Tesis Dermatitis por contacto a níquel y atopia 1995