



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA ALERGIA DE
CONTACTO ORAL A METALES EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA:
DR. PABLO PEREA VALLE



TUTORES:
DR. OMAR JOSÚE SAUCEDO RAMÍREZ
DRA. ELSY MAUREEN NAVARRETE RODRÍGUEZ



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



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.

Agradecimientos

A Amauri, Laura, Josué, Acxel y Nadia

A mis amigos, a mis pacientes
y a mis maestros

Al departamento de Estomatología
y a la Doctora Graciela Guzmán

A Alexandra Elbakyan, porque sin su proyecto
esta tesis y muchos otras no serían posibles

Doctor Sarbelio Moreno Espinosa
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico

Doctor Omar Josué Saucedo Ramírez
Médico adscrito al departamento de Alergia e Inmunología Clínica
Director de tesis

Doctora Elsy Maureen Navarrete Rodríguez
Médica adscrita al departamento de Alergia e Inmunología Clínica
Asesor metodológico

Índice	
Marco teórico.....	5
Planteamiento del problema.....	23
Preguntas de investigación	24
Justificación.....	24
Objetivos.....	25
Hipótesis.....	25
Métodos.....	25
Análisis estadístico	26
Variables.....	26
Resultados.....	28
Discusión	35
Conclusión.....	39
Consideraciones éticas	40
Limitaciones del estudio	40
Bibliografía.....	41

Prevalencia y factores asociados a la alergia de contacto oral a metales en el Hospital Infantil de México

Marco teórico

- Introducción

El término dermatitis es una inflamación de la piel en la cual la manifestación principal es la pápula. En la dermatitis de contacto la inflamación vesiculosa de la piel es producida por agentes externos que están en “contacto” y la dañan al provocar modificaciones en las proteínas, induciendo la activación de la respuesta inmune innata y adaptativa. Para su comprensión la dermatitis de contacto se clasifica de la siguiente forma (1):

- Dermatitis de contacto alérgica
- Dermatitis de contacto irritativa
- Dermatitis de contacto tóxica
- Dermatitis de contacto fotoalérgica
- Dermatitis de contacto fototóxica

La dermatitis alérgica de contacto (ACD) se define como una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV, determinada por el contacto con una sustancia sensibilizante. Si bien bajo ciertas condiciones de provocación un número considerable de pacientes se puede sensibilizar por contacto a un alérgeno, son pocos quienes la desarrollan. Esta posibilidad es variable y depende tanto del individuo (factores genéticos, vía de penetración, alteraciones de la piel y anexos, espesor del estrato córneo y uso de medicamentos) como de las características del alérgeno (peso molecular, capacidad de penetración de las estructuras cutáneas y el vehículo) (1).

- Epidemiología de la dermatitis alérgica de contacto en Pediatría

La epidemiología de la ACD entre la población pediátrica asintomática ha sido poco descrita, ya que la mayoría de los estudios proporciona estimaciones de grupos específicos y describe pacientes europeos y estadounidenses predominantemente. Además, los más recientes tienen una antigüedad de 20 años. Para Estados Unidos en el año 2000, Bruckner et al evaluaron mediante pruebas de parche a 85 niños de edad entre los 6 meses y los 5 años. La sensibilización que encontraron fue del 24.5% y notaron que el 45% de las reacciones positivas (determinado como ++ ó +++) se dieron

en pacientes menores de 18 meses de edad (2). Con respecto a los grupos específicos, a nivel Latinoamérica, Duarte et al publicaron una tasa de sensibilización del 55.9% entre adolescente brasileños. Asimismo, observaron que esta entidad se presentó con mayor frecuencia en mujeres caucásicas y se localizaron en cara (3). En México la dermatitis de contacto se reporta con una frecuencia del 4% a 7% entre los pacientes que acuden a la consulta de Dermatología de adultos, es más común en mujeres y su topografía más habitual es en las manos. Cabe mencionar que la dermatitis alérgica de contacto es responsable del 20% de estos casos, mientras que el 80% restante se atribuye a la dermatitis irritativa de contacto (4).

De manera general se acepta que la sensibilización a los alérgenos de contacto incrementa con la edad, lo cual se basa en el supuesto de una mayor exposición ambiental al pasar de una etapa preescolar y escolar a la adolescencia (5). No obstante hay artículos como el de Roul et al que encontraron que la tasa de mayor sensibilización se presenta en niños de entre 0 y 3 años de edad (6). Por otro lado también hay investigaciones en las que no se determinó una diferencia en las tasas de sensibilización entre distintos grupos de edad (7). Esta misma variabilidad en los resultados aplica para el sexo y el antecedente o no de dermatitis atópica (5). Por lo tanto pareciera que no hay un factor que la favorezca o limite, pero se debe tener en cuenta que no todos los estudios informan sobre la relevancia clínica de los resultados de las pruebas de parche, hay una amplia diversidad en los métodos diagnósticos y las poblaciones evaluadas no son comparables.

La exposición a un alérgeno cambia dependiendo la región del mundo y se ve modificada por cuestiones ambientales y culturales, hábitos y legislación. Sin embargo, tanto para niños como adultos, se coincide en que el níquel es el alérgeno que provoca con mayor frecuencia una sensibilización (5,8). Esta última revisión sistemática por Bonitsis et al que incluyó 49 estudios con datos disponibles de 170 alérgenos, llegó a la conclusión de que los alérgenos más prevalentes en población pediátrica son: sulfato de níquel, persulfato de amonio, tiosulfato sódico de oro, timerosal y p-toluendiamina (8).

- Factores de riesgo

Los factores de riesgo para desarrollar una dermatitis alérgica de contacto pueden clasificarse de la siguiente manera:

a) Adquiridos

Este grupo corresponde a enfermedades inflamatorias de la piel. La dermatitis irritativa de contacto (ICD) resulta de la alteración en la función de barrera de la piel tras exponerse a sustancias irritantes y con frecuencia precede a la ACD. Entre las causas más habituales se pueden mencionar el trabajo en condiciones de humedad, el lavado de manos y el uso de guantes de látex oclusivos (9). Por otro lado, la dermatitis por estasis es ocasionada por una insuficiencia venosa, no obstante, podría incrementar la probabilidad de desarrollar una ACD de manera significativa (10). Asimismo, el riesgo de una ACD a un alérgeno en específico aumenta de manera directamente proporcional al número de reacciones positivas en las pruebas de parche (11).

b) Inherentes

Los factores de riesgo genéticos consisten en polimorfismos involucrados en pasos cruciales para el desarrollo de una ACD como la captación del antígeno a través de la barrera cutánea, la respuesta específica al antígeno montada por el sistema inmune y el metabolismo de antígenos por enzimas cutáneas (12). En relación al sexo, en población alemana se encontró que la prevalencia de ACD entre hombres es del 8% mientras que en mujeres es del 21%; esto se explica por una influencia hormonal según los autores (13).

- Fisiopatología de la dermatitis alérgica de contacto

El sistema inmune de la piel constituye un mecanismo de defensa efectivo que puede combatir tanto microorganismos patogénicos como células malignas. Las alteraciones en esta respuesta se asocian a un incremento en la prevalencia de infecciones y neoplasias cutáneas. Entre otras funciones con las que también contribuye a la defensa del hospedero se encuentran el cierre de heridas, la angiogénesis. La regulación del crecimiento y diferenciación celular y la tolerancia de la microbiota comensal (1,14).

Si bien estos mecanismos son eficientes, es a través de estas mismas vías que distintas sustancias químicas pueden sensibilizar y posteriormente desencadenar una respuesta inmune agresiva y acelerada que se manifestará clínicamente como una reacción inflamatoria local de la piel, es decir, una dermatitis alérgica de contacto.

a) Genética

El sexo, la edad, el inicio de la exposición, el consumo de ciertos productos y algunas áreas de trabajo se han estudiado como factores de riesgo para el desarrollo de una dermatitis alérgica de contacto. A esto se tiene que agregar la predisposición genética en la que polimorfismos de genes que regulan el metabolismo xenobiótico, la biotransformación, las respuestas al estrés celular, la inflamación y la función de barrera de la piel (15). Por ejemplo, la expresión disminuida de la filagrina aparentemente se asocia a un riesgo aumentado de sensibilización al níquel y a un mayor número de reacciones a joyería (16). Esto tiene su fundamento en la importancia de esta proteína para impedir el contacto entre los haptenos y las células presentadoras de antígeno en epidermis.

b) Principio de Friedman

Este principio establece que el factor más importante para que se produzca la sensibilización es la dosis de alérgeno por área de piel. La excepción aplica para áreas de piel menores a 1cm² para lo cual la dosis agregada es lo fundamental (17).

c) La respuesta inmune adaptativa en la dermatitis alérgica de contacto

Unión hapteno-proteína

Las sustancias químicas responsables en este contexto se denominan alérgenos de contacto o haptenos. Son moléculas de bajo peso molecular que pueden introducirse a la epidermis o dermis y provocar una respuesta inmune cutánea, sin embargo para conseguirlo se deben asociar a proteínas. Los haptenos usualmente son electrofílicos y establecen uniones covalentes con aminoácidos nucleofílicos como lisina, cisteína o histidina (18,19). En ocasiones, para ser lo suficientemente electrofílico, el alérgeno de contacto debe oxidarse previamente (prehapteno) o ser metabolizado (prohapteno) (17). Una vez que la proteína es modificada entonces ya es inmunogénica. Estos cambios repercuten en la función, localización, interacción y conformación de las proteínas hasta el punto de interferir con su plegamiento (15). En consecuencia puede haber una activación de la respuesta de las proteínas mal plegadas y del estrés del retículo endoplásmico (20).

Periodo refractario, latente o de incubación

Corresponde al tiempo que transcurre entre el contacto de primera vez con el hapteno y el inicio de la fase de sensibilización. Su duración es variable aunque en

promedio abarca de 14 a 21 días, nunca siendo menor a los 4 días. Desde el punto de vista clínico esta referencia es fundamental para la correcta atribución de las manifestaciones clínicas a un alérgeno o ambiente en específico (1).

Fase aferente, de sensibilización o inducción

En esta fase tanto las células de Langerhans en la epidermis como las células dendríticas en la dermis reconocen y procesan los haptenos en la piel que ya reaccionaron covalentemente a una proteína. Posteriormente cumpliendo con su función como células presentadoras de antígeno, migran a los nódulos linfáticos regionales y es en este sitio donde activan a los linfocitos T vírgenes. Esto lo consiguen mediante las interacciones entre los complejos hapteno-proteína, el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y el receptor del linfocito T (TCR). Finalmente hay una proliferación clonal en la que se producen linfocitos T de memoria y efectores (17,21).

Fase eferente o de desencadenamiento

Con la exposición subsecuente al hapteno en cuestión, éste es presentado a los linfocitos T de memoria en la dermis que inician la producción de IFN-gamma e IL-17. Estas citocinas estimulan a los queratinocitos en la epidermis a liberar IL-1, IL-6, TNF-alfa, GM-CSF, CXCL8 y a las quimiocinas inducidas por interferón (CXCL9, CXCL10, CXCL11) las cuales en conjunto exacerban la respuesta inflamatoria al inducir la migración de monocitos y más linfocitos T al sitio de lesión (17,21).

d) La respuesta inmune innata en la dermatitis alérgica de contacto

Los mecanismos inmunológicos detrás de la DAC tienen similitudes con la respuesta inmune que se establece ante los microorganismos bacterianos. Esto explica el porqué esta reacción se ha preservado desde el punto de vista evolutivo, aún no hay ningún beneficio para el hospedero (22). Por otro lado cabe recordar la función de los patrones moleculares asociados a daño (DAMP), los cuales activan receptores de reconocimiento de patrón llevando así a la estimulación de citocinas proinflamatorias, el reclutamiento de linfocitos T y la amplificación de la respuesta inmune. Su importancia en este contexto radica en su papel complementario al de los alérgenos de contacto ya que de no haber estas moléculas generadas a partir de especies reactivas de oxígeno, habría tolerancia inmunológica y no se desarrollaría una DAC (23).

Entre los receptores de reconocimiento de patrón se puede mencionar a los receptores tipo Toll (TLR) extracelulares como TLR-2 y TLR-4. No tan sólo reconocen lipopolisacáridos y peptidoglicanos, sino también DAMP derivados de los cambios traumáticos relacionados con la exposición tóxica de alérgenos de contacto tales como fibronectina, hialuronano, catelicidina y heparán sulfato; y al hacerlo, aumenta la expresión de citocinas proinflamatorias (24,25). Se ha visto la activación de TLR4 a través de este mecanismo resultado en una expresión incrementada de IL-1beta y TNF-alfa, ambas requeridas para la movilización y migración de las células de Langerhans en la epidermis que ya reconocieron al hapteno-proteína (26). Asimismo se producen más quimiocinas que favorecerán el viraje de la respuesta inmune hacia una de tipo Th1/Th17 (14).

Las células Th1 reclutadas y los mismo haptenos conforman un circuito de retroalimentación positiva con el cual se perpetúa la activación de la respuesta inmune innata y adaptativa. Ambos favorecen la secreción de moléculas como fibronectina y hialuronano, ligandos endógenos del TLR4. Con la consecuente elevación en los niveles de citocinas proinflamatorias (IL-1beta y TNF-alfa) proliferan los mismos linajes celulares que lo desencadenaron de manera inicial (27,28). En resumen, el alérgeno de contacto debe proporcionar tanto su propia señal (antigenicidad) como una señal indirecta de daño para activar al sistema inmune (autoayudancia), semejando los mecanismos empleados por patógenos extracelulares. La excepción a esta observación concierne a los haptenos metálicos que tienen la capacidad de estimular directamente los TLR sin generar DAMP (29).



Fig.1 Respuesta inmune contra microbiota comensal vs. microbiota patógena. Los patógenos microbianos extracelulares proporcionan señales antigénicas. Sin embargo la señal de peligro o daño es proporcionada mediante otras proteínas de la pared celular conocidas como PAMP. Estas moléculas actúan como ligandos para los TLR2 y TLR4 con la consecuente expresión de citocinas proinflamatorias

y más señales de peligro o daño. Esto dará lugar a una respuesta inmune reactiva hostil. En comparación, con la microbiota comensal, la señal antigénica se proporciona en ausencia de las señales de daño por PAMP y por lo tanto hay tolerancia. (Imagen adaptada de McFadden JP, Puangpet P, Basketter DA, Dearman RJ, Kimber I. Why does allergic contact dermatitis exist? Vol. 168, British Journal of Dermatology. 2013. P. 692–9.)

Además de las moléculas endógenas de daño ya mencionadas, también participa ATP liberado por las células de la piel el cual activa la vía del inflamasoma vía P2X₇ para generar IL-1beta e IL-18 (15). De igual manera IL-12Rbeta2 tiene un papel fundamental ya que en células dendríticas derivadas de médula ósea con deficiencia de este receptor, se encontró que perdieron su capacidad para provocar sensibilización con el alérgeno de contacto TNBS (ácido sulfónico 2,4,6-trinitrobenceno) al ser comparadas con las de ratones wild-type (30). Con esto queda demostrada la complementariedad entre estos mecanismos para inducir la inflamación de la piel.

Modelos murinos han demostrado que durante el desencadenamiento de esta respuesta inmune innata hay activación de queratinocitos, mastocitos y células dendríticas, así como reclutamiento de células NK y neutrófilos. Los mastocitos facilitan la permeabilidad vascular y por lo tanto el infiltrado inflamatorio, apoyan la maduración y migración de las células dendríticas y polarizan las respuestas de los linfocitos T hacia la producción de IL-17 e IFN-gamma. La depleción de esta línea celular altera la reacción desencadenada por los alérgenos de contacto (31,32). Los queratinocitos inhiben la respuesta del sistema inmune cutáneo en una situación de estabilidad y pueden interferir con la inducción de la hipersensibilidad de contacto, esto ocurre por expresar niveles bajos del ligando proinflamatorio B7 lo cual finalmente modula la inflamación mediada por linfocitos T e induce tolerancia inmunológica por anergia (33).

En humanos la ACD se ha asociado a linfocitos Treg defectuosos, los cuales tienen un papel fundamental tanto en la fase de sensibilización como en la de desencadenamiento. De manera específica, los linfocitos Treg CD4+CD25+ICOS+ regulan la actividad de los linfocitos T CD8+ efectores tras la exposición a un alérgeno de contacto, esto lo consiguen disminuyendo o suprimiendo por completo el proceso de sensibilización (34).

- Fisiopatología de la alergia de contacto de la mucosa oral

Si bien los mecanismos fisiopatológicos de la ACD y la alergia de contacto de la mucosa oral son similares, en esta sección se ahondará en las particularidades que

permiten a la mucosa oral presentar pocos eventos alérgicos aún cuando tiene que lidiar con una considerable colonización bacteriana y una constante exposición a múltiples alérgenos. Esto probablemente se explica tanto por el flujo constante de saliva que enjuaga los alérgenos potenciales impidiendo su contacto con el epitelio de la mucosa, como por el abundante flujo vascular que aclara los antígenos de manera rápida (35).

a) La mucosa oral

El epitelio de la mucosa oral representa la puerta de entrada al tracto gastrointestinal, teniendo una función determinante en la inducción de la tolerancia inmunológica hacia la microbiota comensal y hacia los antígenos de los alimentos para así mantener la homeostasis (36).

La mucosa oral constituye una barrera física que previene la invasión de microorganismos patogénicos, la cual está conformada por un epitelio plano estratificado dividido en las regiones masticatoria y limitante. La mucosa masticatoria se encuentra queratinizada, no tiene una capa granular prominente y cubre las regiones expuesta a fuerzas de cizallamiento como lengua, encías y el paladar duro. En tanto que la mucosa limitante se caracteriza por un epitelio no queratinizado que recubre el resto de la cavidad oral. A diferencia de lo que ocurre en el epitelio de la piel, la mucosa oral en su totalidad se encuentra bien vascularizada y es altamente permeable (37).

De manera general las mucosas están compuestas por una red inmunológica especializada que contiene sitios de inducción y efectores. La mucosa oral en sí corresponde a un sitio efector, sin embargo debido a la ausencia de estructuras linfoides propias y a la no detección directa de antígenos mediante células (lo cual sucede en el tejido linfóide asociado a mucosas a nivel del resto del tracto gastrointestinal), la inducción ocurre dentro de los nódulos linfáticos locales y regionales (38).

b) Tolerancia de la mucosa oral

La tolerancia de la mucosa oral es el resultado de varios mecanismos regulatorios complejos entre los que se encuentran la inducción de la apoptosis de linfocitos T, la inactivación funcional o anergia de los linfocitos T, la inhibición activa a través de receptores de coinhibición y el desarrollo de linfocitos T específicos para un antígeno que suprimen la estimulación y activación del sistema inmune al reconocerlo. Por otro lado, el tipo y la dosis de antígeno, su interacción con otros componentes, su frecuencia de

contacto así como el estado inmunológico de este microambiente determinan finalmente si hay o no tolerancia de mucosas (36).

Las células dendríticas son las reguladoras de la tolerancia de las mucosas y conforman un grupo mielóide derivado de un subtipo de célula de Langerhans que expresa CD1a y la lectina específica langerina (CD207). Las mayores cifras de células dendríticas CD1a⁺ se localizan en el vestíbulo, el paladar duro y la lengua. Su densidad y morfología disminuye conforme a la edad, mientras que su número y etapa de maduración aumentan en zonas de inflamación (39). Estas células además tienen una gran cantidad de IgE unido a su receptor de alta afinidad (FcεRI) a nivel de la membrana. Este entrecruzamiento desencadena la producción de mediadores tanto proinflamatorios como antiinflamatorios, en este último grupo podemos mencionar a la IL-10 y a la indolamina 2,3-dioxigenasa que se encargan de inducir tolerancia y silenciar la respuesta de los linfocitos T (40,41). Asimismo expresan otros receptores como los de alta y baja afinidad para IgG (en un modelo murino el receptor CD32B contiene ITIM para inducir la producción de linfocitos Treg), y los tipo Toll como TLR2 y TLR4 que contribuyen a evitar inflamación y una activación celular descontrolada a pesar de la colonización bacteriana de la mucosa oral mediante la producción de Foxp3, IL-10 y TGF-β (42,43).

Otro componente para el mantenimiento de un estado de tolerancia es la secreción de IgA por parte de las glándulas salivales. Éste es el anticuerpo más prominente en las mucosas, y mediante la “exclusión inmune” impide la adhesión de patógenos al epitelio desde una etapa temprana regulando así la colonización de la mucosa. De igual manera es capaz de remover complejos inmunes, neutralizar virus y opsonizar toxinas bacterianas (44).

c) Mecanismos inmunológicos de la alergia de contacto de la mucosa oral

Como ya se ha explicado anteriormente, los alérgenos capaces de inducir una reacción de hipersensibilidad tardía son moléculas de bajo peso molecular. Ésta se presentará tras la exposición repetida al mismo ya que un solo evento es insuficiente para dar lugar a manifestaciones clínicas. Es a través de la estimulación de receptores del sistema inmune innato, ya sea por los alérgenos en sí o en combinación con los DAMP, que se desencadena un aparato proinflamatorio con la consecuente activación y diferenciación de linfocitos T vírgenes (45).

Una vez que esto sucede algunos de los linfocitos T efectores permanecen en los nódulos linfáticos y otros migran vía vasos linfáticos eferentes y entran a la circulación hasta llegar a la mucosa oral. Con una exposición subsecuente al alérgeno en cuestión, los linfocitos específicos de memoria en la periferia o en la mucosa oral serán reclutados al área expuesta (46). Al parecer los linfocitos de la respuesta Th1, los linfocitos citotóxicos y las citocinas asociadas predominan en esta reacción reclutando monocitos y otras células efectoras en la región de contacto del alérgeno con la mucosa, mientras que los linfocitos de las respuestas Th2 y Th17 tienen un papel secundario (47).

- Manifestaciones clínicas de la alergia de contacto de la mucosa oral

El espectro clínico de la alergia de contacto de la mucosa oral es muy amplio al no haber un dato patognomónico o un cuadro clínico característico. Los signos clínicos generalmente comprenden eritema, edema, descamación, vesículas, úlceras, lesiones tipo leucoplaquia, reacciones liquenoides; mientras que los síntomas pueden abarcar disgeusia, xerostomía, ardor, glosodinia, parestesias, entre otros (48,49). El panorama se complica todavía más ya que los signos clínicos son menos pronunciados que los síntomas por lo que los pacientes pueden llegar a tener una importante alteración en su calidad de vida, a pesar de tener alteraciones leves de la mucosa (48).

Varias entidades pueden ser la expresión clínica de la alergia de contacto de la mucosa oral. Con frecuencia es sumamente complicado distinguir un cuadro alérgico, de uno irritativo de contacto, de un traumatismo crónico ocasionado por piezas o aparatos dentales en malas condiciones o de la irritación provocada por el uso de dentaduras. Además múltiples etiologías pueden estar involucradas en un solo cuadro (50). Para facilitar su entendimiento dependiendo de la existencia de un factor alérgico específico o sospechoso se pueden clasificar de la siguiente manera:

a) Enfermedades de etiología alérgica específica

Estomatitis alérgica de contacto

Corresponde a una reacción alérgica de contacto ocasionada por múltiples elementos siendo los saborizantes y conservadores de los alimentos así como los materiales dentales alérgenos involucrados con mayor frecuencia. Las manifestaciones clínicas pueden abarcar eritema, edema, vesículas, bulas, erosiones y úlceras. Puede asociarse a una queilitis alérgica de contacto (51).

Queilitis alérgica de contacto

Consiste en una inflamación superficial del labio que puede ocurrir de manera aislada o relacionarse a una estomatitis o una dermatitis perioral. Los principales responsables son los cosméticos y los productos de higiene personal, aunque también puede ser causada por el contacto de materiales dentales con instrumentos musicales, medicamentos tópicos o alérgenos alimentarios (52).

b) Enfermedades con sospecha de etiología alérgica

Lengua geográfica

Es una alteración benigna y generalmente asintomática que afecta la superficie dorsal de la lengua dando una apariencia de áreas carentes de papilas y pliegues amarillentos o blanquecinos con bordes mal definidos. Su curso es fluctuante y puede haber zonas de exacerbación y remisión de manera simultánea. Se sospecha de una etiología alérgica y el sulfato de níquel es el hapteno positivo en la mayoría de las pruebas de parche (53).

Reacciones liquenoides orales

Su presentación clínica abarca parches blanquecinos y reticulares, pápulas, placas, erosiones y úlceras. Puede ser una consecuencia de una irritación crónica o el resultado de la exposición a un alérgeno como antimaláricos, antihipertensivos, fármacos orales para la diabetes mellitus, AINEs así como resinas acrílicas y metales empleados en la práctica dental (54).

Síndrome de boca ardiente

Es un síndrome caracterizado por la sensación de ardor de la mucosa oral pero sin cambios o lesiones evidentes a este nivel. Puede ser primario o idiopático al haber un involucro de las vías neuropáticas centrales o periféricas, o secundario cuando se consigue detectar las causas locales y sistémicas. Entre los factores locales se puede mencionar a los materiales y aleaciones dentales, alérgenos alimentarios, productos de higiene personal, cosméticos y antisépticos (55).

- Diagnóstico de la alergia de contacto de la mucosa oral

a) Historia clínica y exploración física

Todos los diagnósticos son eminentemente clínicos y la alergia de contacto de la mucosa oral no es la excepción. La sospecha inicia con la presentación de las

manifestaciones clínicas ya mencionadas asociadas al uso de aparatos dentales. Asimismo la localización de las lesiones contribuye a la orientación del abordaje. Por ejemplo, el involucro de las regiones lateral de la lengua es sugestivo de una reacción liquenoide; por otro lado, difícilmente en este caso podrían verse afectadas las encías y el paladar (48).

Cabe mencionar que los patrones más frecuentes son los parches eritematosos y el liquen crónico. En una fase aguda la alergia de contacto se va a caracterizar por un área edematosa y vesicular acompañada de prurito de sensación de ardor, mientras que en una fase crónica la mucosa tiene una apariencia blanquecina (56).

Es esta etapa en la que se tienen que establecer diagnósticos diferenciales y también resulta pertinente interrogar sobre antecedentes de atopia y el autorreporte de alergia a metales, es decir, la aparición de síntomas como eritema y prurito en zonas de contacto con joyería o accesorios como botones y cinturones (57).

b) Pruebas de parche para la alergia de contacto oral

Generalidades

Las pruebas de parche constituyen el estándar de oro para la evaluación “*in vivo*” de las reacciones de hipersensibilidad tardías, es necesario tener en cuenta los siguientes aspectos para obtener el mayor rendimiento de las mismas (72):

- Hasta el momento no hay un consenso estandarizado sobre los alérgenos a emplear, aunque existen múltiples baterías de pruebas que incluyen no tan solo metales sino también otros materiales dentales (54)
- la mayoría de los estudios utilizan las mismas concentraciones para adultos y niños, el riesgo de una reacción irritativa debe contemplarse en este último grupo etario particularmente al probar sales metálicas (57)
- Los alérgenos de contacto involucrados con mayor frecuencia en la alergia de contacto oral son el tiosulfato sódico de oro (14%), sulfato de níquel (13.2%), mercurio (9.9%), cloruro de paladio (7.4%), cloruro de cobalto (5%) y 2-hidroxietilmetacrilato (58).
- Sólo deben ser llevadas a cabo por alergólogos o dermatólogos con un entrenamiento formal en el manejo de la alergia de contacto (57)

- Tienen una baja sensibilidad y no establecen una relación de causalidad, esto quiere decir que sus resultados deben ser interpretados en un contexto adecuado y recordando la alta probabilidad de encontrar un falso negativo (59)
- Las pruebas cutáneas se prefieren sobre las pruebas en la mucosa oral debido a su mayor sensibilidad y especificidad al compararlas, así como a la simplicidad del procedimiento ya que la concentración del alérgeno a nivel oral debe ser de 5 a 12 veces la empleada a nivel cutáneo aumentando así el riesgo de reacciones adversas (60)
- Entre sus indicaciones se encuentran las reacciones liquenoides orales o mucositis refractarias a tratamiento, la relación clínicamente evidente entre las lesiones en la mucosa oral y el alérgeno en cuestión, y la ausencia de simetría en las lesiones (60)

Técnica

La técnica consiste en la aplicación cutánea de una pequeña cantidad de la sustancia sospechosa a una concentración y en un vehículo adecuados. El alérgeno se encuentra disuelto en petrolato y es contenido en una jeringa para facilitar su depósito en el disco de una cámara. Se tiene que procurar que este líquido no se extruya al momento de fijar el parche en el dorso por 2 días. Se pueden obtener resultados falsos negativos de ser realizado este procedimiento en la región lumbar del dorso o en la superficie volar de los antebrazos. Asimismo, es importante cuidar la secuencia de aplicación de tal manera que aquéllos responsables de reacciones graves, cruzadas o concomitantes no se encuentren de manera adyacente. De igual manera se tiene que instruir a los pacientes a no bañarse durante el tiempo que dure la prueba, y a no realizar ejercicio ya que podría desprender el parche o causar una sudoración excesiva (57).

Las pruebas de parche no deben llevarse a cabo en las siguientes circunstancias ya que pueden interferir con los resultados (57):

- Tratamiento con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores. El tiempo de suspensión dependerá de la dosis y vida media de cada uno. De tratarse de un esteroide tópico se sugiere discontinuarlo en el sitio de aplicación por al menos 3 días antes de las pruebas

- Exposición intensa a la luz UV
- Dermatitis aguda. Esto con tal de evitar falsos positivos o el síndrome de piel excitada



Fig 2. Ejemplos de haptenos disueltos en petrolato y contenidos en una jeringa para facilitar su aplicación. (Fotografías tomadas por Pablo Perea Valle)



Fig. 3 Cámaras de Finn resistentes al agua. (Imagen obtenida de: <https://www.smartpractice.com/shop/category?cn=Finn-Chambers>)

Lectura

Se recomienda hacer dos lecturas, la primera tras la remoción de los parches (días 2 o 3 de haber iniciado las pruebas) y la segunda de 2 a 5 días después (días 4 a 7 de haber iniciado las pruebas) (61). Si por cuestiones prácticas o geográficas solo se puede hacer una lectura, entonces ésta debe hacerse en los días 3 a 4 de haber iniciado la prueba, es decir de 24 a 48 horas tras haber removido los parches. Además se debe

indicar a los pacientes que reporten reacciones tardías ya que pueden ocurrir hasta 3 semanas después de haber iniciado las pruebas (62).

El sistema internacional reconocido para la interpretación de estas pruebas fue desarrollado por el International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) y se muestra en la tabla a continuación (63):

RESULTADO	INTERPRETACIÓN
+ / -	Reacción dudosa, eritema tenue solamente
+	Reacción positiva débil, eritema e infiltración homogénea, pápulas posibles
++	Reacción positiva fuerte, eritema, infiltración, pápulas y vesículas
+++	Reacción positiva extrema, eritema intenso, infiltración y vesículas coalescentes
IR	Reacción irritativa de otro tipo
NT	No evaluado
NTS	No evaluado, reacción positiva previamente documentada



Fig. 4 Ejemplo de una reacción positiva ++ de acuerdo al sistema *International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG)*. Se puede observar una reacción positiva fuerte caracterizada además por eritema, pápulas y vesículas. La interpretación de esta prueba se hizo al cabo de 7 días tras la colocación del parche. El número 1 corresponde a cobalto, el número 2 a cromo, el número 3 a níquel, el número 4 a titanio. Por lo tanto el paciente se encuentra sensibilizado a níquel. (Fotografía tomada por Pablo Perea Valle)



Fig. 5 Ejemplo Ejemplo de una reacción positiva + de acuerdo al sistema *International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG)*. Se puede observar una reacción positiva débil caracterizada además por eritema y pápulas discretas. La interpretación de esta prueba se hizo al cabo de 3 días tras la colocación del parche. El número 1 corresponde a cobalto, el número 2 a cromo, el número 3 a níquel, el número 4 a titanio y el número 5 al control con vaselina. Por lo tanto el paciente también se encuentra sensibilizado a níquel. (Fotografía tomada por Pablo Perea Valle)

El siguiente paso implica determinar si el alérgeno al cual está sensibilizado es de relevancia para la situación actual del paciente o si representa una “huella inmunológica” de un problema previo. Este punto es el más complejo dentro de toda la secuencia y tanto la habilidad como la experiencia del clínico son fundamentales. Un sistema que se puede emplear para determinar la relevancia de una prueba de parche positiva es la escala COADEX la cual se muestra a continuación (57):

CÓDIGO	SIGNIFICADO
C (current / actual)	Relevancia actual. El paciente ha sido expuesto al alérgeno de manera previa al evento actual de dermatitis, hay mejoría del cuadro tras suspender la exposición
O (old / pasado)	Relevancia pasada. Episodio pasado de dermatitis tras la exposición al alérgeno en cuestión, pero sin antecedente de exposición antes de la recaída actual
A (active sensitization / sensibilización activa)	Sensibilización activa. El paciente se presenta con una reacción de sensibilización

D (doubtful / dudoso)	La relevancia es difícil de evaluar al no haber una relación clara entre la prueba positiva y la enfermedad
E (exposed / expuesto)	Historia de exposiciones previas que no causaron dermatitis
X (cross reaction / reactividad cruzada)	La prueba positiva se debe a una reacción cruzada con otro alérgeno que es de relevancia clínica

Desventajas

Si bien las pruebas de parche son empleadas ampliamente para el abordaje de la alergia de contacto oral, precisamente por esta razón tienen varias desventajas. Para empezar, los haptenos que desencadenan la activación de los linfocitos T son frecuentemente iones metálicos en constante erosión de materiales presentes en la mucosa oral. Estos iones metálicos, bajo condiciones de pH neutral, se encuentran en concentraciones bajas; sin embargo las preparaciones estándar de las pruebas de parche contiene estas sales metálicas a concentraciones mayores comparadas con las condiciones de la mucosa oral. Además la sal metálica se encuentra disuelta en un medio ácido mientras que el pH de la saliva es neutral. Idealmente la prueba de parche debería reproducir la erosión metálica que ocurre con el material dental (64).

c) Prueba de transformación de linfocitos

Esta prueba in vitro mide la respuesta proliferativa de los linfocitos inducida por un antígeno a partir de la muestra de sangre del paciente, ya sea en presencia o en ausencia del alérgeno potencial. No obstante en el ámbito clínico difícilmente se puede recurrir a esta prueba ya que habitualmente su uso está restringido a centros de investigación. Su sensibilidad y especificidad no han sido establecidas todavía y también está pendiente la evaluación de su relevancia clínica (65).

d) Histopatología

El estudio histopatológico constituye la mejor opción para las lesiones más dudosas. La presencia de eosinófilos junto con espongirosis, la exocitosis de linfocitos con

neutrófilos ocasionales, el engrosamiento de la membrana basal, la apoptosis de queratinocitos y el infiltrado perivascular de plasmocitos son hallazgos que permiten confirmar el diagnóstico de una alergia de contacto de la mucosa oral (48). Hay que tener en cuenta que no siempre este reporte es definitivo y en ocasiones el diagnóstico sólo se hará con la exploración física y las pruebas de parche.

- *Alergia a metales*

Los metales como el níquel, el cobalto y el cromo son ubicuos en nuestro medio. La industrialización y el modo moderno de vida han dado como resultado un incremento en la exposición a estos metales y por lo tanto de alergia a los mismos. Esta entidad tiene una alta prevalencia en la población general, se estima que hasta el 17% de las mujeres y el 3% de los hombres son alérgicos al níquel, mientras que solamente del 1% al 3% de las personas tienen alergia a cobalto y cromo. Esta mayor prevalencia en mujeres se explica aparentemente por las perforaciones corporales (66).

a) Alergia a níquel

El níquel se encuentra en una amplia gama de productos como joyería, ropa, dispositivos médicos y dentales, entre otros, y representa la causa más frecuente de alergia de contacto hasta en la población pediátrica. La sudoración, el calor, la fricción y la presión son factores que incrementan el riesgo de una dermatitis alérgica de contacto a níquel (67).

En lo que concierne a la alergia de contacto oral se tiene que tomar en cuenta que los individuos que han sido expuestos vía oral a este metal (mediante brackets por ejemplo) de manera previa a las perforaciones corporales tienen una tasa significativamente menor de alergia a níquel comparada con aquéllos que tuvieron perforaciones corporales en primer lugar (68).

b) Alergia a cobalto

El cobalto es otro de los componentes de las aleaciones empleadas en la manufactura de joyería y dispositivos dentales. Por otro lado el azul cobalto o aluminato de cobalto II (CoAl_2O_4) es utilizado frecuentemente en las pinturas y cristalería. Este metal también es utilizado en la catalización de procesos que involucran al petróleo; en la industria química como agente de secado para pinturas, barnices, tinciones, pigmentos;

es un componente esencial en los dispositivos de registro de datos como discos duros; y en la fabricación de baterías recargables (69).

Las aleaciones e instrumentos dentales pueden liberar cobalto. Se ha reportado que el 75% de las aleaciones dentales han dado positivo a las pruebas de “spot” para cobalto. No obstante las reacciones clínicas son raras y confinadas a algunos reportes de caso (70).

c) Alergia a cromo

Aunque el cromo puede estar contenido en los materiales ortodónticos, la alergia de contacto oral a este metal es rara (71).

- Tratamiento de la alergia de contacto de la mucosa oral

Si se demuestra la sensibilización del paciente a los componentes de los materiales dentales, y hay manifestaciones clínicas a causa del mismo, se requiere una intervención que con el apoyo de los dentistas se llega a la exclusión de diagnósticos diferenciales, entonces la conducta adecuada a seguir es la evitación del alérgeno y la consideración de materiales alternativos (72).

Planteamiento del problema

La DAC se asumía como un problema poco frecuente en la etapa pediátrica, esto se basa en las creencias de que los niños se exponen con menor frecuencia a los alérgenos de contacto y que su sistema inmune es menos susceptible a los mismos. Sin embargo, la evidencia acumulada en los últimos 40 años demuestra que la DAC es más frecuente de lo que se piensa y además se ha notado una tendencia al alza. Esta observación al parecer es el resultado de una mayor exposición a los alérgenos de contacto desde una edad temprana, las nuevas tendencias en las perforaciones corporales, el uso de productos cosméticos, la participación en distintos deportes y pasatiempos y la mayor sospecha diagnóstica de esta entidad con el consecuente incremento en el número de pruebas de parche realizadas (73).

Entre los alérgenos más frecuentes en población pediátrica destacan los metales (níquel, cobalto y cromo particularmente), las fragancias, la neomicina, los componentes involucrados en la producción del caucho y la resina de para-terciario-butilfenol-formaldehído (66). El trabajo que se presenta se enfocará en los metales, los cuales son ubicuos al encontrarse en múltiples productos tales como joyería, ropa, teléfonos

celulares, prótesis articulares y dentales, entre otros (74). Una gran cantidad de niños y adolescentes están expuestos a estos elementos vía intraoral, derivado del uso de aparatos dentales que los contienen en porcentajes variables y cuya liberación puede actuar de manera sinérgica o antagónica en el desarrollo de la alergia a metales (49).

Las manifestaciones clínicas de una alergia de contacto a metales (ACM) a nivel oral no son uniformes y pueden abarcar desde signos como una estomatitis o reacciones liquenoides, hasta síntomas como ardor, dolor y xerostomía. Es por esta razón que los materiales a emplear deben tener una buena biocompatibilidad. Esta selección debe hacerse tras haber realizado una historia clínica detallada, con el apoyo de un alergólogo pediatra y con un conocimiento exhaustivo de los componentes a usar (75,76).

Preguntas de investigación

- ¿Cuál es la prevalencia de la alergia de contacto a metales (níquel, cobalto y cromo) en pacientes atendidos en el servicio de Odontología Pediátrica del Hospital Infantil de México?
- ¿Cuáles son los factores asociados al desarrollo de una alergia de contacto a metales entre estos pacientes?

Justificación

Como ya se comentó, la ACM no es un problema infrecuente entre la población pediátrica. De hecho el incremento en la sensibilización a metales ha obligado a varios países a legislar la liberación máxima permitida para productos que los contengan. Tal es el caso de Dinamarca que en 1992 estableció que el límite de liberación de níquel en productos en contacto prolongado con la piel no debe ser mayor a $0.5\mu\text{g}/\text{cm}^2$, lo que contribuyó a una disminución en la sensibilización a este metal (77). No obstante, en México, tanto los estudios epidemiológicos al respecto como los mecanismo regulatorios son inexistentes.

Por otro lado los síntomas de la mucosa oral pueden resultar muy molestos para el paciente. El no sospechar esta posibilidad diagnóstica merma en la calidad de la atención. Este estudio contribuirá a la todavía limitada evidencia que apoya el vínculo entre las lesiones de la mucosa oral y la ACM.

Objetivos

- General

Estimar la prevalencia de la alergia de contacto oral a metales (níquel, cobalto y cromo) en pacientes atendidos en el servicio de Odontología Pediátrica del Hospital Infantil de México

- Secundario

Evaluar los factores asociados al desarrollo de la alergia de contacto oral a metales entre estos pacientes

Hipótesis

- La alergia de contacto a níquel será la más prevalente entre la población pediátrica estudiada
- La alergia a metales será más frecuente entre niñas y mujeres adolescentes, pacientes que además cuenten con múltiples perforaciones corporales y aquéllos con antecedentes de atopía

Métodos

Se llevó a cabo un estudio transversal, observacional, retrospectivo, descriptivo y retrolectivo. Se conformó una base de datos que incluyó a 8 pacientes con sospecha de alergia de contacto oral a metales atendidos en la clínica de Aparatología del servicio de Odontología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Los criterios que se determinaron para su inclusión fueron: la sospecha de una alergia de contacto a metales por parte del personal del servicio, y que ya contaran con un aparato dental. Una vez que fueron referidos al departamento de Alergia e Inmunología Clínica se les aplicó un cuestionario interrogando aspectos demográficos, antecedentes de atopía, perforaciones corporales (número, localización y edad al momento de la primera perforación) manifestaciones clínicas a nivel oral y el tipo de aparato dental empleado con su fecha de colocación (57). Para corroborar los dos últimos rubros se revisó también el expediente clínico del paciente.

Se aplicaron pruebas de parche de marca Chemotechnique Diagnostics de su línea de haptenos (Chemotechnique MB Diagnostics AB, Vellinge, Suecia). Se emplearon dicromato de potasio al 0.5% en petrolato, óxido de titanio (IV) al 0.1% en petrolato, hexahidrato de sulfato de níquel al 5% en petrolato y hexahidrato de cloruro de cobalto al

1% en petrolato. La lectura se llevó a cabo de manera presencial al pasar 24 horas tras su remoción (día 3). Asimismo, se solicitó que reportaran reacciones tardías vía telefónica el día 7. La interpretación se hizo de acuerdo al sistema de registro de la *International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG)* y se consideró como positivo un resultado de +, ++ ó +++ (57).

Los datos fueron analizados haciendo uso del *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, programa estadístico informático

Análisis estadístico

La prueba de chi cuadrada fue utilizada para la comparación de las proporciones. Se consideró como estadísticamente significativo una $p < 0.05$. Las asociaciones entre las variables dependientes (alergia de contacto a níquel, cobalto o cromo demostrada mediante prueba de parches) e independientes se analizaron como razones de momios (RM) con intervalos de confianza (IC) del 95% con regresión logística.

Variables

	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Alergia de contacto oral a níquel	Cualitativa nominal	Reacción de hipersensibilidad tipo IV al níquel	Prueba de parche positiva y manifestaciones clínicas	Sí / No
Alergia de contacto oral a cobalto	Cualitativa nominal	Reacción de hipersensibilidad tipo IV al cobalto	Prueba de parche positiva y manifestaciones clínicas	Sí / No

Alergia de contacto oral a cromo	Cualitativa nominal	Reacción de hipersensibilidad tipo IV al cromo	Prueba de parche positiva y manifestaciones clínicas	Sí / No
Sexo	Cualitativa nominal	Características biológicas que definen el género de mujer u hombre	Se obtendrá de los datos proporcionados en el cuestionario	Mujer / Hombre
Rinitis alérgica	Cualitativa nominal	Enfermedad alérgica caracterizada por estornudos, prurito, rinorrea y obstrucción	Se obtendrá de los datos proporcionados en el cuestionario	Sí / No
Asma	Cualitativa nominal	Enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, caracterizada por tos, silbido, disnea, con una limitación variable al flujo aéreo espiratorio	Se obtendrá de los datos proporcionados en el cuestionario	Sí / No

Alergia alimentaria	Cualitativa nominal	Reacción adversa a alimentos debido a mecanismos inmunológicos	Se obtendrá de los datos proporcionados en el cuestionario	Sí / No
Dermatitis atópica	Cualitativa nominal	Enfermedad crónica, inflamatoria y pruriginosa de la piel	Se obtendrá de los datos proporcionados en el cuestionario	Sí / No
Presencia de perforaciones corporales	Cualitativa nominal	Presencia de perforaciones corporales	Se obtendrá de los datos proporcionados en el cuestionario	Sí / No
Número de perforaciones corporales	Cuantitativa discreta	Número de piezas de "piercing"	Se obtendrá de los datos proporcionados en el cuestionario	Número entero
Localización de perforaciones corporales	Cualitativa nominal	Ubicación anatómica de las perforaciones corporales	Se obtendrá de los datos proporcionados en el cuestionario	Sitio anatómico de las perforaciones

Resultados

Se estudiaron a ocho pacientes en total. Los datos más relevantes se encuentran desglosados a continuación. La edad promedio de la muestra fue de 15 años. Cabe mencionar que de los cinco sujetos con perforaciones corporales todos eran mujeres. La

edad de la perforación corporal más frecuente fue antes del año de vida, y todos los individuos de este subconjunto tenían perforaciones en las orejas.

Cuadro 1. Edad y perforaciones corporales

Variable	Valor
Edad de la muestra	15.8 ± 1.5
Sexo	
Femenino	6 (75%)
Masculino	2 (25%)
Número de perforaciones	
0	3 (37%)
2	2 (25%)
4	2 (25%)
5	1 (13%)
Sitio de la perforación	
Orejas	4
Orejas y ombligo	1
Edad de la perforación	
Antes de 1 año	4
12 años	1

En las figuras 6 y 7 se encuentran los antecedentes y síntomas más frecuentes. Como se puede observar en la figura 1, dos pacientes tenían rinitis alérgica, uno tenía dermatitis atópica, y cuatro de ellos refirieron tener una alergia a metales de manera previa a este estudio. Ninguno tenía asma, alergia alimentaria ni tabaquismo.

Con respecto a los síntomas llama la atención que seis pacientes han reportado gingivitis en algún momento desde que empezaron a utilizar aparatos dentales. Asimismo, han tenido otras manifestaciones tales como queilitis, disgeusia, lesiones en la lengua, leucoplaquia, aftas o úlceras y sabor metálico. Ninguno ha tenido glosodinia, ardor en la boca ni parestesias.

Figura 6. Antecedentes

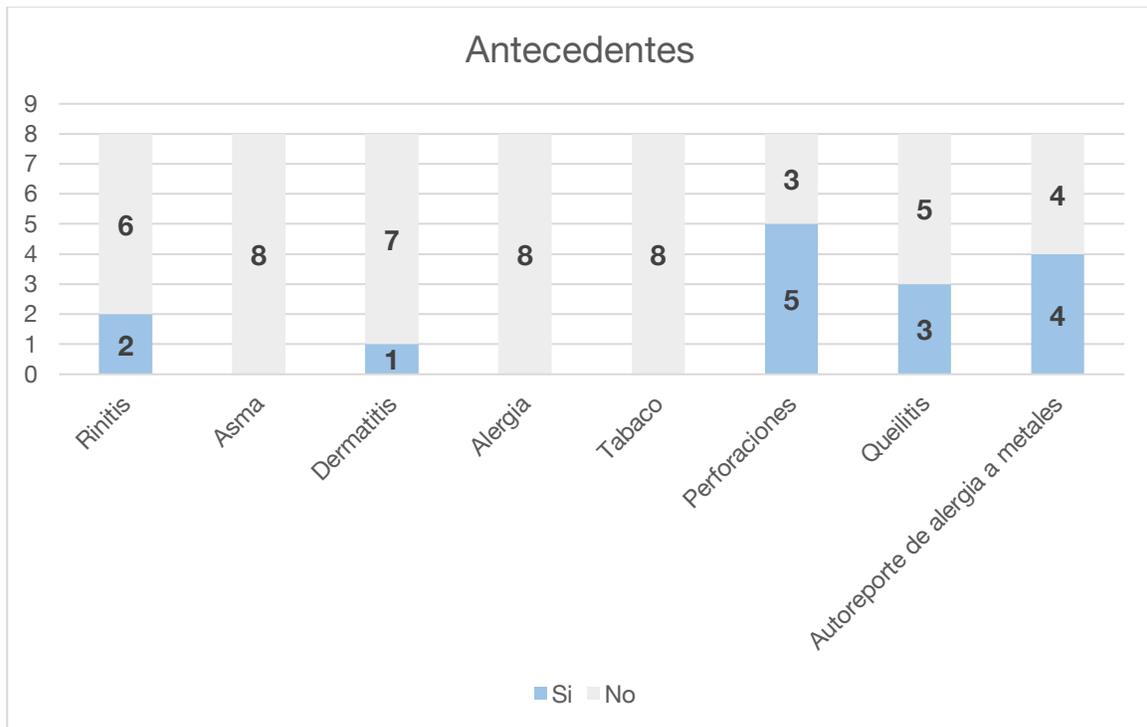
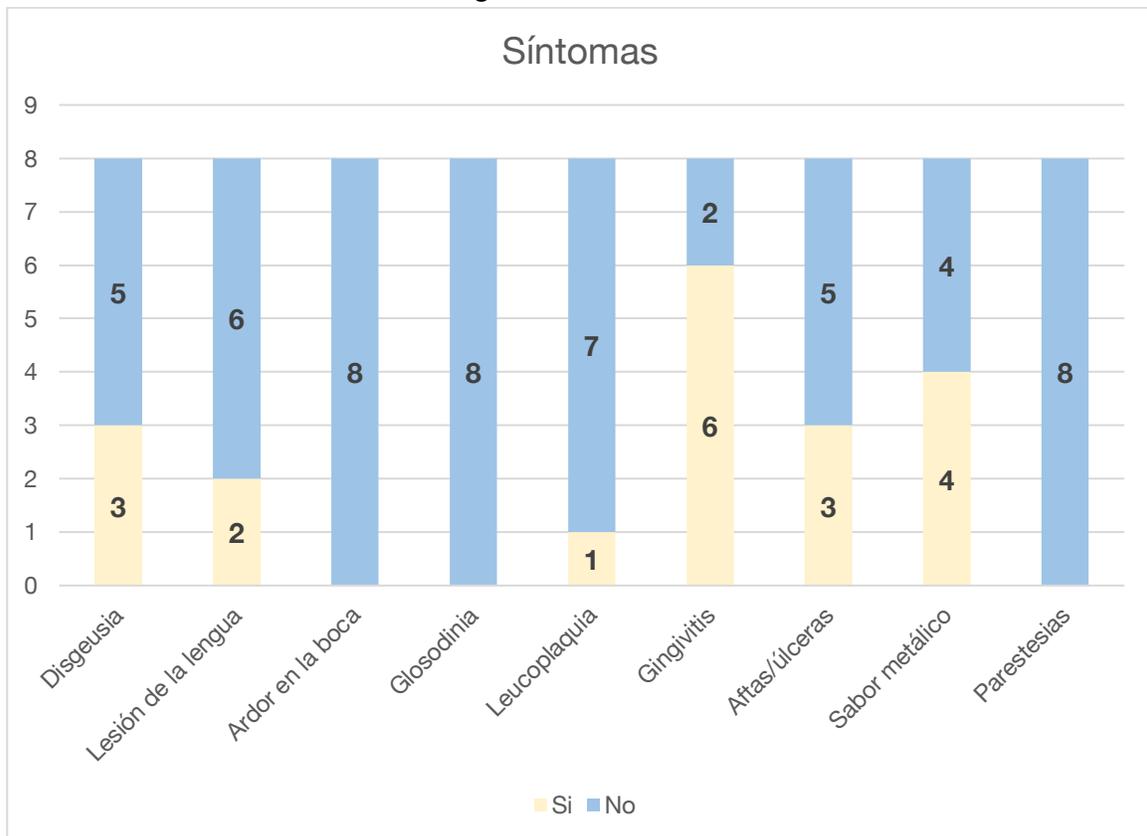


Figura 7. Síntomas



Siete individuos tenían aparatos dentales hechos a base de una aleación de níquel con titanio, y solo uno con acero. Con respecto a las reacciones de las pruebas de parche, a los 3 días hubo seis positivos del total de ocho sujetos, mientras que a los 7 días solo hubo 2 pacientes que seguían siendo positivos. Es importante señalar que, en todos los resultados positivos de las pruebas de parche, el níquel fue una constante.

Cuadro 2. Composición de aparatos dentales y resultados de las pruebas de parche

Variable	Valor
Aparato dental	
Brackets	7
Brackets/Tope	1
Metal	
Acero	1
Níquel/titanio	7
Edad de colocación de los brackets	
12 años	3
13 años	3
14 años	2
Parche a los 3 días	
Cobalto+ Níquel+	1
Cobalto+ Níquel++	1
Níquel+	2
Níquel++	1
Níquel+ Titanio+	1
Negativas	2
Parche a los 7 días	
Níquel++	2
Negativas	6

En los cuadros siguientes se comparan aquéllos que fueron positivos en las pruebas de parche contra los negativos, tanto a los 3 días como a los 7 días.

Cuadro 3. Lectura de las pruebas de parche a los 3 días

Variable	Positivos (n6)	Negativos (n2)	Valor p
Sexo			
Femenino	5	1	0.46
Masculino	1	1	
Perforaciones			
Si	4	1	0.64
No	2	1	
Sitio de la perforación			
Orejas	3	1	0.80
Orejas y ombligo	1	0	
No aplica	2	1	
Aparato dental			
Brackets	5	2	0.75
Brackets/Tope	1	0	
Metal			
Acero	1	0	0.75
Níquel/titanio	5	2	
Edad de colocación brackets			
12 años	2	1	0.41
13 años	3	0	
14 años	1	1	
Rinitis alérgica			
Si	1	1	0.46
No	5	1	
Dermatitis atópica			
Si	1	0	0.75
No	5	2	
Auto-reporte de alergia a metales			
Si	2	2	0.21
No	4	0	
Leucoplaquia			
Si	1	0	0.75
No	5	2	

Gingivitis Si No	5 1	1 1	0.46
Aftas / Úlceras Si No	3 3	0 2	0.35
Sabor metálico Si No	3 3	1 1	0.78
Queilitis Si No	3 3	0 2	0.35
Disgeusia Si No	2 4	1 1	0.64
Lesión en la lengua Si No	2 4	0 2	0.53

Cuadro 4. Lectura de las pruebas de parche a los 7 días

Variable	Positivos (n2)	Negativos (n6)	Valor p
Sexo Femenino Masculino	0 2	2 4	0.53
Perforaciones Si No	2 0	3 3	0.35
Sitio de la perforación Orejas Orejas y ombligo No aplica	2 0 0	2 1 3	0.26
Aparato dental Brackets Brackets/Tope	2 0	5 1	0.75
Metal Acero Níquel/titanio	0 2	1 5	0.75

Edad de colocación brackets			
12 años	0	3	0.10
13 años	2	1	
14 años	0	2	
Rinitis alérgica			
Si	0	2	0.53
No	2	4	
Dermatitis atópica			
Si	0	1	0.75
No	2	5	
Auto-reporte de alergia a metales			
Si	1	3	0.78
No	1	3	
Leucoplaquia			
Si	0	1	0.75
No	2	5	
Gingivitis			
Si	2	4	0.53
No	0	2	
Aftas/Úlceras			
Si	1	2	0.64
No	1	4	
Sabor metálico			
Si	2	2	0.21
No	0	4	
Queilitis			
Si	1	2	0.64
No	1	4	
Disgeusia			
Si	1	2	0.64
No	1	4	
Lesión en la lengua			
Si	1	1	0.46
No	1	5	

Discusión

Antes de empezar la discusión es importante aclarar que el análisis estadístico propuesto de manera inicial no pudo ser llevado a cabo en su totalidad al tener una muestra reducida de pacientes, por lo tanto, no se cuenta con significancia estadística. Esto como consecuencia de la conversión hospitalaria a causa de la pandemia por el virus SARS-CoV-2, así como del número limitado de consultas y procedimientos que se pueden realizar. Asimismo, no tan sólo se tienen las limitaciones propias de este tipo de estudio, sino también hay que tener en consideración el sesgo de recuerdo o de memoria ya que se empleó un cuestionario para conocer los antecedentes y síntomas de los sujetos de investigación. Si bien varios datos pudieron ser confirmados mediante los expedientes clínicos, estos en ocasiones se encontraban incompletos.

Como ya ha quedado demostrado en múltiples estudios y éste no fue la excepción, la alergia a metales es más frecuente entre mujeres que en hombres lo cual es un reflejo de las diferencias en la exposición a metales entre los sexos, es decir, las mujeres con mayor frecuencia tienen alguna perforación corporal y es mucho más probable que utilicen joyería que contenga alguno de estos metales (74). La muestra de este estudio puede ser pequeña, pero el patrón de los resultados es consistente. En un estudio retrospectivo realizado por Raap et al, de los 206 pacientes evaluados por la sospecha de una alergia de contacto a metales en aparatos dentales, al menos 28 de ellos mostraron una prueba de parche positiva. De este subconjunto, 27 eran mujeres y solo había un hombre (75). En otro estudio realizado por Torgerson et al, con un total de 341 pruebas de parche positivas, la mayoría fueron mujeres. No obstante, casi todos los participantes del estudio eran de este sexo (76). Los mecanismos responsables no se han esclarecido del todo, aún así llama la atención que sean las mujeres en quienes se reporten este tipo de enfermedades y sean referidas por esta razón a un alergólogo con mayor frecuencia. Estas mismas observaciones se han hecho en pacientes pediátricos. Vongyer y Green evaluaron a 137 niños, de los cuales 50 tuvieron una prueba de parche positiva para al menos un alérgeno, y de este subtotal el 56% eran niñas (77).

Cabe mencionar que se asumía a la alergia de contacto como una entidad casi exclusiva de adultos. No obstante, un metanálisis demuestra que desde 1995 la tasa de reacciones positivas en las pruebas de parche se ha incrementado en este grupo etario (78). Esto puede deberse a una mayor exposición a los productos responsables, a un

diagnóstico oportuno, y a una mejoría en la calidad y variedad de las pruebas de parche. En una revisión sistemática compuesta por 35 estudios recopilados de los últimos 15 años se encontró que el rango de los porcentajes de pacientes con al menos una prueba de parche positiva iba desde el 26% hasta el 95%. El subconjunto más amplio formado por 17 estudios reporta frecuencias desde un 50% hasta un 70% (79). Otros artículos alrededor del mundo también han reportado cada vez mayores prevalencias de sensibilización en niños (80-82). Esto contrasta con lo que sucede en Dinamarca y otros países del norte de Europa, donde desde el 2003 la prevalencia de alergia de contacto se ha mantenido entre un 24% y 25% (83,84). Por otro lado, el consenso general es que la incidencia de la alergia de contacto aumenta directamente proporcional a la edad (85). Tal es el caso de este trabajo en el cual el promedio de edad es de 15 años. Este punto es controversial ya que hay otros artículos en los que, sin importar la edad, no hay diferencia en los patrones de sensibilización (86,87). Lo contrario también se ha descrito, es decir, mayores tasas de sensibilización en pacientes menores de 3 años de edad (88).

Con respecto a los antecedentes de atopia, la muestra seleccionada es muy reducida para hacer inferencias, pero cabe destacar que esto sólo se presentó en uno de los pacientes con pruebas de parche positivas al cabo de tres días, teniendo rinitis alérgica y dermatitis atópica como diagnósticos de base. La dermatitis atópica se ha descrito como factor de riesgo para el desarrollo de una alergia de contacto, sin embargo, en población adulta, un metanálisis del 2017 conformado por 74 estudios no halló diferencias en la frecuencia de la sensibilización de contacto entre individuos con dermatitis atópica y aquéllos sin esta enfermedad (OR 0.89, 95% IC 0.77-1.03) (89). En cambio, entre los pacientes pediátricos, un estudio retrospectivo describió que la frecuencia de reacciones positivas fue similar entre niños con y sin antecedente de dermatitis atópica (90). Aunque ningún paciente incluido en este trabajo de investigación tenía una alergia alimentaria, es necesario hacer una mención sobre el vínculo que tiene con la alergia de contacto, particularmente con la dermatitis de contacto sistémica. La dermatitis de contacto sistémica se refiere a una enfermedad de la piel en la que el individuo sensibilizado a un alérgeno vía cutánea puede reaccionar después ya sea al mismo alérgeno o con un alérgeno alternativo mediante reactividad cruzada a través de una ruta sistémica (oral, intravenosa, intramuscular, inhalatoria, transmucosa o transcutánea) (91).

Su reconocimiento es crucial ya que es una causa de dermatitis de contacto persistente en pacientes refractarios a un tratamiento estándar, especialmente para aquéllos con una alergia de contacto a alimentos ya que pueden no estar apercebidos que están ingiriendo al agente responsable (92); este es el caso del níquel, un metal que se encuentra en una infinidad de productos (incluyendo aparatos dentales) y también en alimentos como enlatados, cacao, chocolate, soya, legumbres, arenque, salmón, mariscos y anacardo (93). Hay un reporte de caso de una adolescente de 15 años de edad que desarrolló una dermatitis afectando cuero cabelludo, cara, cuello y extremidades superiores al cabo de 40 días tras la colocación de aparatos de ortodoncia. Sus pruebas de parche resultaron positivas para níquel y la remoción dio lugar a la resolución de los síntomas (94). La dermatitis de contacto sistémica tiene un amplio espectro de diagnósticos diferenciales, pero se debe descartar con base en el interrogatorio y la presentación clínica. Debido a la ubicuidad de estos metales, se justifica para el tratamiento de esta entidad el evitar estos elementos ya sea vía cutánea u oral, el recurrir a las dietas con bajo contenido de níquel, cobalto o cromo y la utilización de quelantes (93).

De la misma manera, el níquel fue el involucrado de manera constante en todas las pruebas de parche reportadas, esto concuerda con el hecho de que este elemento es el alérgeno de contacto más común tanto en Europa como en Estados Unidos (73). Tanto en niños como adolescentes, el níquel es el alérgeno de contacto más frecuente (6,21). Estas afirmaciones también son apoyadas por un estudio transversal que incluyó 44,000 pruebas de parche llevadas a cabo entre 1994 y 2014, reportando sensibilización promedio 17.5% y tomando al 55.5% de estas como clínicamente relevantes (95). Otro aspecto a notar es que, a pesar de no ser significativos, los resultados indican que la sensibilización a este metal se correlaciona con el número de perforaciones corporales lo cual es consistente con el análisis descriptivo de Warshaw et al (96). De los dos pacientes que tuvieron pruebas de parche positivas pero no contaban con perforaciones corporales, uno era hombre y la otra era mujer, pero dado su diagnóstico de base que era atresia óptica bilateral no se encontraba sensibilizada al menos por esta ruta.

Por otro lado, la positividad reportada a cobalto puede entenderse como un fenómeno de reactividad cruzada el cual ha sido descrito por McFadden et al (69), es decir, su relevancia quedaría clasificada como "X" (cross reaction / reactividad cruzada).

Jacob et al en su análisis retrospectivo reportan al cobalto como el segundo metal más alergénico, notando que el 71% de los pacientes sensibilizado a cobalto también lo está a níquel (97). Otros reportes con hallazgos similares ubican esta cifra entre 68% al 71% de los casos, por lo que la sensibilización pura a cobalto es inusual (98). Llama la atención que uno de los sujetos presentó una prueba de parche positiva a titanio ya que si bien sus aparatos dentales contenían este metal, se ha encontrado un menor riesgo de alergia entre los usuarios de una aleación níquel / titanio. No obstante, esta área del par galvánico entre metales distintos sigue siendo muy poco estudiada por lo cual no se sabe la forma en que se puede modificar la corrosión de esta aleación con la consecuente liberación de iones metálicos (99). En un estudio clínico en el que participaron 1,500 pacientes con aparatos dentales se estimó una prevalencia del 0.6% de alergia a titanio. Siendo esta cifra tan baja, que no se recomienda solicitar esta prueba indiscriminada sino en aquéllos con síntomas compatibles con un cuadro alérgico (100). Con base en este análisis se puede concluir que la prueba positiva de nuestro paciente no tiene relevancia clínica. De todos modos, es necesario tener precaución con esta aseveración, ya que la verdadera prevalencia de alergia de contacto a titanio como componente en los aparatos dentales muy probablemente se encuentra subestimada (101). Asimismo, se espera que los casos se incrementen, teniendo en cuenta que esto se puede deber a la presencia de agentes sensibilizantes (níquel, cromo y cobalto) en este metal como resultado tanto de su producción como de su corrosión (102).

Ante este panorama la pregunta que se debe hacer es: ¿se justifica la realización de un tamizaje previo a la colocación de un implante metálico? Un estudio de 22 pacientes con autorreporte de alergia a metales encontró que el 83% de ellos tuvieron pruebas de parche positivas, y en consecuencia se justifica el uso de esta prueba diagnóstica para la identificación de individuos alérgicos (103,104). Contrario a este punto de vista y sugiriendo que lo referido por el paciente no es lo suficientemente predictivo para solicitar o diferir una prueba de parche, lo cual junto con una elevada tasa de reacciones positivas, obliga a llevar a cabo un tamizaje pre colocación de un implante metálico. La *American Contact Dermatitis Society* elaboró unas guías de práctica clínica abordando precisamente este punto, haciendo recomendaciones previas y posteriores a la colocación de un implante metálico de tipo ortopédico, ginecológico, endovascular y

dental. De manera resumida, antes del implante metálico, solo se justifica el abordaje diagnóstico cuando hay un claro autorreporte de alergia a metales. Si no se realizan las pruebas correspondientes de manera anticipada, entonces se prefiere que los implantes a colocar sean de titanio o de óxido de circonio. En la etapa posterior a la colocación se hace énfasis en que las pruebas de parche sólo son indicio de sensibilización, por lo tanto no demuestran causalidad y junto con los datos recopilados de la historia clínica, se determinará la necesidad de retirar un implante (105-107).

Por último se debe comentar que los síntomas interrogados pueden corresponder a una alergia de contacto oral a metales, pero teniendo en cuenta que esta entidad nosológica es muy variable e inespecífica. Por lo tanto, antes de considerar el retirar las aleaciones de todos los pacientes estudiados, a estas pruebas de parche se les tiene que otorgar una relevancia "A" (active sensitization / sensibilización activa). Es pertinente descartar en primer lugar que se trate de una mala higiene dental o de un cuadro irritativo de contacto. Como se acaba de comentar, la determinación de la relevancia clínica de las pruebas de parche, es tal vez la parte más compleja dentro del abordaje diagnóstico de la alergia de contacto. En algunos casos ésta puede ser fácilmente determinada y por lo tanto de manera más sencilla y clara se puede hacer recomendaciones para evitarlo. Si la relevancia de las pruebas de parche no es aparente, entonces es necesario reevaluar el caso recordando la posibilidad de reacciones cruzadas.

Conclusión

Si bien la alergia de contacto oral a metales esta caracterizada por un cuadro clínico heterogéneo y que además constituye un diagnóstico de exclusión, es una posibilidad que difícilmente se considera en el abordaje de las enfermedades bucales secundarias al uso de aparatos dentales. Hay que recordar que la gran mayoría de las reacciones alérgicas a estos materiales están mediadas por un mecanismo de hipersensibilidad tipo IV o tardío, y que las pruebas de parche son el estándar de oro para su evaluación siempre y cuando se acompañen de manifestaciones clínicas. Las reacciones de hipersensibilidad cutánea y oral no siempre son superponibles, y esto se explica por el ambiente tolerogénico que predomina en la mucosa oral a pesar de la colonización bacteriana tan significativa y la frecuente exposición a alérgenos en este

sitio. Por tal motivo no está justificada ni la remoción ni la sustitución sistemática de estos aparatos sin antes haber sopesado la relevancia clínica de los resultados.

Consideraciones éticas

Los sujetos de investigación son pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez y por lo tanto su información se encuentra en un expediente clínico protegido por la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, por lo cual hay una obligación legal y ética para proteger su confidencialidad. Asimismo se seguirán los lineamientos establecidos por el Hospital Infantil de México para la consulta de expedientes.

Los datos necesarios se están recolectando en una base de datos que asigna a cada paciente un número de identificación único que no incorpora su nombre, sus iniciales, su fecha de nacimiento ni su registro hospitalario; y su acceso se restringe a las personas involucradas en la realización de esta tesis. Esto con base en lo dispuesto por el título sexto de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, en lo concerniente a la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud.

Si bien se está llevando a cabo un procedimiento (aplicación de pruebas de parche), éste se encuentra completamente indicadas dadas las manifestaciones clínicas referidas por los pacientes y por lo tanto forman parte de su abordaje diagnóstico. Todos fueron atendidos de manera gratuita dentro de las instalaciones del hospital y en los horarios establecidos para procedimientos y consultas. Asimismo se explicaron los pormenores del proyecto de investigación en una carta de asentimiento, se detallaron las posibles complicaciones de estas pruebas en un documento de consentimiento informado y se les proporcionó seguimiento de manera oportuna.

Se declara no tener conflicto de interés alguno ya que el propósito de este trabajo es meramente académico.

Limitaciones del estudio

Los estudios descriptivos son de gran utilidad para describir diferencias entre poblaciones e identificar factores responsables de tales diferencias, por lo que constituyen el primer paso para evaluar una posible asociación entre una causa y un efecto. Asimismo, tienen la importante ventaja de ser rápidos y económicos ya que utilizan información que ya ha sido recabada.

Sin embargo, como cualquier otro diseño tiene desventajas, siendo la imposibilidad de establecer la temporalidad entre exposición y efecto una de las limitaciones más importantes. Por otro lado, un tema que no debe obviarse es la reproducibilidad de las pruebas de parche la cual depende de múltiples factores relacionados con la técnica, las condiciones de los pacientes y su interpretación.

Finalmente se debe insistir en que debido a la situación actual de pandemia no se pudo conseguir una muestra representativa de pacientes ya que no tan sólo durante varios meses los servicios de consulta externa y procedimientos se encontraban suspendidos; sino también con el objetivo de evitar aglomeraciones, el número permitido de personas en estas áreas se encontraba limitado.

Bibliografía

1. García A, Conde-Salazar L, Giménez JM. Dermatitis por contacto. In: Tratado de Dermatosis Profesionales. Primera edición. Madrid: Ediciones de la Universidad Complutense; 1987.
2. Bruckner AL, Weston WL, Morelli JG. Does Sensitization to Contact Allergens Begin in Infancy? *Pediatrics* [Internet]. 2000;105(1). Available from: <http://www.pediatrics.org/>
3. Duarte I, Lazzarini R, Kobata C. Contact Dermatitis in Adolescents. *American Journal of Contact Dermatitis*. 2003 Jun 10;14(2):297–302.
4. Aguirre JD, Alonzo-Romero M de L, Álvarez R, Bernabé C, Peralta M. Diagnóstico y Tratamiento de Dermatitis por Contacto en Adultos [Internet]. 2010. Available from: www.cenetec.salud.gob.mx
5. Simonsen AB, Deleuran M, Johansen JD, Sommerlund M. Contact allergy and allergic contact dermatitis in children - A review of current data. Vol. 65, *Contact Dermatitis*. 2011. p. 254–65.
6. Roul S, Ducombs G, Taieb A. Usefulness of the European standard series for patch testing in children. *Contact Dermatitis*. 1999;40:232–5.
7. Hammonds LM, Hall VC, Yiannias JA. Allergic contact dermatitis in 136 children patch tested between 2000 and 2006. *International Journal of Dermatology*. 2009;48:271–4.

8. Bonitsis NG, Tatsioni A, Bassioukas K, Ioannidis JPA. Allergens responsible for allergic contact dermatitis among children: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2011 May;64(5):245–57.
9. Lerbaek A, Kyvik KO, Ravn H, Menné T, Agner T. Incidence of hand eczema in a population-based twin cohort: Genetic and environmental risk factors. *British Journal of Dermatology*. 2007 Sep;157(3):552–7.
10. Uter W, Geier J, Pfahlberg A, Effendy I. Clinical and Laboratory Investigations The Spectrum of Contact Allergy in Elderly Patients with and without Lower Leg Dermatitis [Internet]. 2002. Available from: www.karger.com
11. de Púdua CAM, Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Pfahlberg A, Uter W. Contact allergy to neomycin sulfate: Results of a multifactorial analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2005 Oct;14(10):725–33.
12. Peiser M, Tralau T, Heidler J, Api AM, Arts JHE, Basketter DA, et al. Allergic contact dermatitis: Epidemiology, molecular mechanisms, in vitro methods and regulatory aspects. Vol. 69, *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2012. p. 763–81.
13. Rees JL, Friedmann PS, Matthews JNS. Sex differences in susceptibility to development of contact hypersensitivity to dinitrochlorobenzene (DNCB). Vol. 120, *British Journal of Dermatology*. 1989.
14. McFadden JP, Puangpet P, Basketter DA, Dearman RJ, Kimber I. Why does allergic contact dermatitis exist? Vol. 168, *British Journal of Dermatology*. 2013. p. 692–9.
15. Martin SF. Contact dermatitis: From pathomechanisms to immunotoxicology. Vol. 21, *Experimental Dermatology*. 2012. p. 382–9.
16. Novak N, Baurecht H, Schäfer T, Rodriguez E, Wagenpfeil S, Klopp N, et al. Loss-of-function mutations in the Filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008;128(6):1430–5.
17. McFadden J, Puangpet P, Pongpairroj K, Thaiwat S, Shan L. Immunology of Allergic Contact Dermatitis. In: *Common Contact Allergens A Practical Guide to Detecting Contact Dermatitis*. First edition. Oxford: Wiley Blackwell; 2020.
18. Karlberg AT, Bergström MA, Börje A, Luthman K, Nilsson JLG. Allergic contact dermatitis - Formation, structural requirements, and reactivity of skin sensitizers. Vol. 21, *Chemical Research in Toxicology*. 2008. p. 53–69.

19. Divkovic M, Pease CK, Frank Gerberick G, Basketter DA. Hapten-protein binding: from theory to practical application in the in vitro prediction of skin sensitization. *Contact Dermatitis*. 2005;53:189–200.
20. Walter P, Ron D. The unfolded protein response: From stress pathway to homeostatic regulation. Vol. 334, *Science*. American Association for the Advancement of Science; 2011. p. 1081–6.
21. Murphy K, Weaver C. Allergy and Allergic Diseases. In: Janeway's Immunobiology. Ninth edition. Garland Science; 2017. p. 80–103.
22. Martin SF. Allergic contact dermatitis: Xenoinflammation of the skin. Vol. 24, *Current Opinion in Immunology*. 2012. p. 720–9.
23. Galbiati V, Papale A, Galli CL, Marinovich M, Corsini E. Role of ROS and HMGB1 in contact allergen-induced IL-18 production in human keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014 Nov 5;134(11):2719–27.
24. Erridge C. Endogenous ligands of TLR2 and TLR4: agonists or assistants? *Journal of Leukocyte Biology*. 2010 Jun;87(6):989–99.
25. Kim JE, Kim B, Kim H, Kim H, Lee JD, Kim HJ, et al. Retinyl retinoate induces hyaluronan production and less irritation than other retinoids. *Journal of Dermatology*. 2010;37(5):448–54.
26. Cumberbatch M, Dearman RJ, Kimber I. Langerhans cells require signals from both tumour necrosis factor- α and interleukin-1 β for migration. Vol. 92, *Immunology*. 1997.
27. Sandig H, McDonald J, Gilmour J, Arno M, Lee TH, Cousins DJ. Fibronectin is a TH1-specific molecule in human subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;124(3).
28. Bollyky PL, Evanko SP, Wu RP, Potter-Perigo S, Long SA, Kinsella B, et al. Th1 cytokines promote T-cell binding to antigen-presenting cells via enhanced hyaluronan production and accumulation at the immune synapse. *Cellular and Molecular Immunology*. 2010 May;7(3):211–20.
29. Rachmawati D, Bontkes HJ, Verstege MI, Muris J, von Blomberg BME, Scheper RJ, et al. Transition metal sensing by Toll-like receptor-4: Next to nickel, cobalt and

- palladium are potent human dendritic cell stimulators. *Contact Dermatitis*. 2013 Jun;68(6):331–8.
30. Martin SF, Dudda JC, Bachtanian E, Lembo A, Liller S, Dürr C, et al. Toll-like receptor and IL-12 signaling control susceptibility to contact hypersensitivity. *Journal of Experimental Medicine*. 2008 Sep 1;205(9):2151–62.
 31. le Borgne M, Etchart N, Goubier A, Lira SA, Sirard JC, van Rooijen N, et al. Dendritic cells rapidly recruited into epithelial tissues via CCR6/CCL20 are responsible for CD8+ T cell crosspriming in vivo. *Immunity*. 2006 Feb;24(2):191–201.
 32. Biedermann T, Kneilling M, Mailhammer R, Maier K, Sander CA, Kollias G, et al. Mast Cells Control Neutrophil Recruitment during T Cell-mediated Delayed-type Hypersensitivity Reactions through Tumor Necrosis Factor and Macrophage Inflammatory Protein 2 [Internet]. Vol. 192, *J. Exp. Med.* © The Rockefeller University Press; 2000. Available from: <http://www.jem.org/cgi/content/full/192/10/1441>
 33. Wakem P, Burns RP, Ramirez F, Zlotnick D, Ferbel B, Haidaris CG, et al. Allergens and irritants transcriptionally upregulate CD80 gene expression in human keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2000;114(6):1085–92.
 34. Dubois B, Chapat L, Goubier A, Papiernik M, Nicolas JF, Kaiserlian D. Innate CD4+CD25+ regulatory T cells are required for oral tolerance and inhibition of CD8+ T cells mediating skin inflammation. *Blood*. 2003 Nov 1;102(9):3295–301.
 35. Feller L, Khammissa RAG, Chandran R, Altini M, Lemmer J. Oral candidosis in relation to oral immunity. Vol. 43, *Journal of Oral Pathology and Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 563–9.
 36. Novak N, Haberstick J, Bieber T, Allam JP. The immune privilege of the oral mucosa. *Trends in Molecular Medicine*. 2008 May;14(5):191–8.
 37. Lü FX, Jacobson RS. Oral mucosal immunity and HIV/SIV infection. Vol. 86, *Journal of Dental Research*. 2007. p. 216–26.
 38. Brandtzaeg P, Pabst R. Let's go mucosal: Communication on slippery ground. *Trends in Immunology*. 2004;25(11):570–7.
 39. Iwasaki A. Mucosal dendritic cells. Vol. 25, *Annual Review of Immunology*. 2007. p. 381–418.

40. von Bubnoff D, Matz H, Frahnert C, Rao ML, Hanau D, de la Salle H, et al. FcεRI Induces the Tryptophan Degradation Pathway Involved in Regulating T Cell Responses. *The Journal of Immunology*. 2002 Aug 15;169(4):1810–6.
41. Novak N, Bieber T, Katoh N. Engagement of FcεRI on Human Monocytes Induces the Production of IL-10 and Prevents Their Differentiation in Dendritic Cells. *The Journal of Immunology*. 2001 Jul 15;167(2):797–804.
42. Samsom JN, van Berkel LA, van Helvoort JMLM, Unger WWJ, Jansen W, Thepen T, et al. FcγRIIB Regulates Nasal and Oral Tolerance: A Role for Dendritic Cells. *The Journal of Immunology*. 2005 May 1;174(9):5279–87.
43. Allam JP, Peng WM, Appel T, Wenghoefer M, Niederhagen B, Bieber T, et al. Toll-like receptor 4 ligation enforces tolerogenic properties of oral mucosal Langerhans cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(2).
44. Neutra MR, Kozlowski PA. Mucosal vaccines: The promise and the challenge. Vol. 6, *Nature Reviews Immunology*. 2006. p. 148–58.
45. Feller L, Wood NH, Khammissa RAG, Lemmer J. Review: allergic contact stomatitis. Vol. 123, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. Mosby Inc.; 2017. p. 559–65.
46. Islam SA, Luster AD. T cell homing to epithelial barriers in allergic disease. *Nature Medicine*. 2012 May;18(5):705–15.
47. Kimber I, Basketter DA, Gerberick GF, Dearman RJ. Allergic contact dermatitis. *International Immunopharmacology* [Internet]. 2002;2:201–11. Available from: www.elsevier.com/locate/intimp
48. Minciullo PL, Paolino G, Vacca M, Gangemi S, Nettis E. Unmet diagnostic needs in contact oral mucosal allergies. Vol. 14, *Clinical and Molecular Allergy*. BioMed Central Ltd.; 2016.
49. Raap U, Stiesch M, Kapp A. Contact allergy to dental materials. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2012;10(6):391–6.
50. Mallo L, Díaz C. Alergia de contacto intraoral a los materiales de uso odontoestomatológico. Una revisión crítica. *Med Oral*. 2003;8:334–47.

51. Torgerson RR, Davis MDP, Bruce AJ, Farmer SA, Rogers RS. Contact allergy in oral disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007 Aug;57(2):315–321
52. Collet E, Jeudy G, Dalac S. Cheilitis, perioral dermatitis and contact allergy. Vol. 23, *European Journal of Dermatology*. John Libbey Eurotext; 2013. p. 303–7.
53. Honarmand M, Mollashahi LF, Shirzaiy M, Sehhatpour M. Geographic Tongue and Associated Risk Factors among Iranian Dental Patients [Internet]. Vol. 42, *Iranian J Publ Health*. 2013. Available from: <http://ijph.tums.ac.ir>
54. McParland H, Warnakulasuriya S. Oral Lichenoid contact lesions to mercury and dental Amalgam- A review. Vol. 2012, *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012.
55. Jimson S, Rajesh E, Krupaa R, Kasthuri M. Burning mouth syndrome. Vol. 7, *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. Medknow Publications; 2015. p. S194–6.
56. Vivas APM, Migliari DA. Cinnamon-induced Oral Mucosal Contact Reaction. *The Open Dentistry Journal*. 2015;9:257–9.
57. de Waard-van der Spek FB, Darsow U, Mortz CG, Orton D, Worm M, Muraro A, et al. EAACI position paper for practical patch testing in allergic contact dermatitis in children. Vol. 26, *Pediatric Allergy and Immunology*. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 598–606.
58. Khamaysi Z, Bergman R, Weltfriend S. Positive patch test reactions to allergens of the dental series and the relation to the clinical presentations. *Contact Dermatitis*. 2006;55:216–8.
59. Schalock PC, Menné T, Johansen JD, Taylor JS, Maibach HI, Lidén C, et al. Hypersensitivity reactions to metallic implants - Diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. Vol. 66, *Contact Dermatitis*. 2012. p. 4–19.
60. Holmstrup P. Oral mucosa and skin reactions related to amalgam. *Advances in Dental Research*. 1992;6(1):120–4.
61. Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP. Contact Dermatitis. *New England Journal of Medicine*. 2011. 439–469.
62. Todd DJ, Handley J, Metwali M, Allen GE, Burrows D. Day 4 is better than day 3 for a single patch test reading. *Contact Dermatitis*. 1996;34:402–4.

63. Wilkinson DS, Fregert S, Magnusson B, Bnadmann HJ, Calnan CD, Cronin E, et al. Terminology of Contact Dermatitis. *Acta Dermatovener.* 1970;50:287–92.
64. Kim TW, Kim W il, Mun JH, Song M, Kim HS, Kim BS, et al. Patch testing with dental screening series in oral disease. *Annals of Dermatology.* 2015 Aug 1;27(4):389–93.
65. Nadim Hallab B, Merritt K, Jacobs JJ. Metal Sensitivity in Patients with Orthopaedic Implants. *The Journal of Bone and Joint Surgery.* 2001;83:428–36.
66. Thyssen JP, Menné T. Metal allergy-A review on exposures, penetration, genetics, prevalence, and clinical implications. Vol. 23, *Chemical Research in Toxicology.* 2010. p. 309–18.
67. McFadden J, Puangpet P, Pongpairroj K, Thaiwat S, Shan Xian L. Nickel. In: *Common Contact Allergens.* 2020. p. 129–44.
68. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Nickel Sensitization in Adolescents and Association with Ear Piercing, Use of Dental Braces and Hand Eczema. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis (TOACS). Vol. 82, *Acta Derm Venereol.* 2002.
69. McFadden J, Puangpet P, Pongpairroj K, Thaiwat S, Shan Xian L. Cobalt. In: *Common Contact Allergens.* 2020. p. 145–50.
70. Thyssen JP, Menné T, Lidén C, Julander A, Jensen P, Jakobsen SS, et al. Cobalt release from implants and consumer items and characteristics of cobalt sensitized patients with dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2012 Mar;66(3):113–22.
71. McFadden J, Puangpet P, Pongpairroj K, Thaiwat S, Shan Xian L. Chromate. In: *Common Contact Allergens.* 2020. p. 151–60.
72. Thomas P, Summer B. Diagnosis and management of patients with allergy to metal implants. Vol. 11, *Expert Review of Clinical Immunology.* Expert Reviews Ltd.; 2015. p. 501–9.
73. de Waard-van der Spek FB, Andersen KE, Darsow U, Mortz CG, Orton D, Worm M, et al. Allergic contact dermatitis in children: Which factors are relevant? (review of the literature). Vol. 24, *Pediatric Allergy and Immunology.* 2013. p. 321–9.
74. Fors R, Stenberg B, Stenlund H, Persson M. Nickel allergy in relation to piercing and orthodontic appliances - A population study. *Contact Dermatitis.* 2012 Dec;67(6):342–50.

75. Gölz L, Papageorgiou SN, Jäger A. Nickel hypersensitivity and orthodontic treatment: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2015 Jul 1;73(1):1–14.
76. Jensen CS, Lisby S, Baadsgaard O, Volund A, Menné T. Contact Dermatitis and Allergy Decrease in nickel sensitization in a Danish schoolgirl population with ears pierced after implementation of a nickel-exposure regulation. *British Journal of Dermatology*. 2006;636–42.
77. Fors R, Persson M, Bergström E, Stenlund H, Stymne B, Stenberg B. Nickel allergy-prevalence in a population of Swedish youths from patch test and questionnaire data. *Contact Dermatitis*. 2008;58:80–7.
78. Raap U, Stiesch M, Reh H, Kapp A, Werfel T. Investigation of contact allergy to dental metals in 206 patients. Vol. 60, *Dermatitis*. 2009.
79. Torgerson RR, Davis MDP, Bruce AJ, Farmer SA, Rogers RS. Contact allergy in oral disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007 Aug;57(2):315–21.
80. Vongyer GA, Green C. Allergic contact dermatitis in children; Has there been a change in allergens? *Clinical and Experimental Dermatology*. 2015 Jan 1;40(1):31–4.
81. Bonitsis NG, Tatsioni A, Bassioulas K, Ioannidis JPA. Allergens responsible for allergic contact dermatitis among children: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2011 May;64(5):245–57.
82. Rodrigues DF, Marcos EMA. Patch-test results in children and adolescents: Systematic review of a 15-year period. Vol. 91, *Anais Brasileiros de Dermatologia*. Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2016. p. 64–72.
83. Herro EM, Matiz C, Sullivan K, Hamann C, Jacob SE. Frequency of Contact Allergens in Pediatric Patients with Atopic Dermatitis. Vol. 4, *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011.
84. Hogeling M, Pratt M. Allergic contact dermatitis in children: The Ottawa hospital patch-testing clinic experience, 1996 to 2006. *Dermatitis*. 2008 Mar;19(2):86–9.

85. Admani S, Jacob SE. Allergic contact dermatitis in children: Review of the past decade. Vol. 14, *Current Allergy and Asthma Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2014.
86. Clayton TH, Wilkinson SM, Rawcliffe C, Pollock B, Clark SM. Allergic contact dermatitis in children: Should pattern of dermatitis determine referral? A retrospective study of 500 children tested between 1995 and 2004 in one U.K. centre. *British Journal of Dermatology*. 2006 Jan;154(1):114–7.
87. Smith VM, Clark SM, Wilkinson M. Allergic contact dermatitis in children: Trends in allergens, 10 years on. A retrospective study of 500 children tested between 2005 and 2014 in one UK centre. *Contact Dermatitis*. 2016 Jan 1;74(1):37–43.
88. Simonsen AB, Deleuran M, Johansen JD, Sommerlund M. Contact allergy and allergic contact dermatitis in children - A review of current data. Vol. 65, *Contact Dermatitis*. 2011. p. 254–65.
89. Beattie PE, Green C, Lowe G, Lewis-Jones MS. Which children should we patch test? *Clinical and Experimental Dermatology*. 2007 Jan;32(1):6–11.
90. Heine G, Schnuch A, Uter W, Worm M. Frequency of contact allergy in German children and adolescents patch tested between 1995 and 2002: results from the Information Network of Departments of Dermatology and the German Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis*. 2004 Jul 2;51:111–7.
91. Seidenari S, Giusti F, Pepe P, Mantovani L. Contact Sensitization in 1094 Children Undergoing Patch Testing over a 7-Year Period. *Pediatric Dermatology*. 2005;22(1):1–5.
92. Hamann CR, Hamann D, Egeberg A, Johansen JD, Silverberg J, Thyssen JP. Association between atopic dermatitis and contact sensitization: A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2017. p. 70–8.
93. Zafrir Y, Trattner A, Hodak E, Eldar O, Lapidoth M, ben Amitai D. Patch testing in Israeli children with suspected allergic contact dermatitis: A retrospective study and literature review. *Pediatric Dermatology*. 2018 Jan 1;35(1):76–86.
94. Aquino M, Rosner G. Systemic Contact Dermatitis. Vol. 56, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc.; 2019. p. 9–18.

95. Fabbro SK, Zirwas MJ. Systemic Contact Dermatitis to Foods: Nickel, BOP, and More. Vol. 14, Current Allergy and Asthma Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2014. p. 1–7.
96. Deb A, Ashimav S, Sharma D. Relationship between nickel allergy and diet. Vol. 73, Indian J Dermatol Venereol Leprol|September-October. 2007.
97. Pigatto PD, Brambilla L, Guzzi G. Systemic allergic contact dermatitis associated with allergy to intraoral metals. Dermatology Online Journal [Internet]. 2014;20(10). Available from: <http://escholarship.org/uc/item/74632201>
98. Goon A, Jin T, Teik A, Goon J, Goh C-L. Patch Testing of Singapore Children and Adolescents: Our Experience over 18 Years. Vol. 23, Pediatric Dermatology. 2006.
99. Peiser M, Tralau T, Heidler J, Api AM, Arts JHE, Basketter DA, et al. Allergic contact dermatitis: Epidemiology, molecular mechanisms, in vitro methods and regulatory aspects. Vol. 69, Cellular and Molecular Life Sciences. 2012. p. 763–81.
100. Warshaw EM, Aschenbeck KA, DeKoven JG, Maibach HI, Taylor JS, Sasseville D, et al. Piercing and Metal Sensitivity: Extended Analysis of the North American Contact Dermatitis Group Data, 2007-2014. Dermatitis. 2017 Nov 1;28(6):333–41.
101. Jacob SE, Brod B, Crawford GH. Clinically relevant patch test reactions in children - A United States based study. Pediatric Dermatology. 2008 Sep;25(5):520–7.
102. Daurte I, Lazzarini R, Kobata C. Contact dermatitis in adolescents. American Journal of Contact Dermatitis:Official Journal of The American Contact Dermatitis Society. 2003;14(2):108-undefined.
103. Sicilia A, Cuesta S, Coma G, Arregui I, Guisasola C, Ruiz E, et al. Titanium allergy in dental implant patients: A clinical study on 1500 consecutive patients. Clinical Oral Implants Research. 2008 Aug;19(8):823–35.
104. Pigatto PD, Guzzi G, Brambilla L, Sforza C. Titanium allergy associated with dental implant failure. Clin Oral Implants Res. 2009;20:857-undefined.
105. Bernard S, Baeck M, Tennstedt D, Haufroid V, Dekeuleneer V. Chromate or titanium allergy - The role of impurities? Contact Dermatitis. 2013 Mar;68(3):191–2.
106. Reed KB, Davis MDP, Nakamura K, Hanson L, Richardson DM. Retrospective Evaluation of Patch Testing Before or After Metal Device Implantation [Internet]. Vol. 144, Arch Dermatol. 2008. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/>

107. Schalock PC, Crawford G, Nedorost S, Scheinman PL, Atwater AR, Mowad C, et al. Patch Testing for Evaluation of Hypersensitivity to Implanted Metal Devices: A Perspective from the American Contact Dermatitis Society. Vol. 27, *Dermatitis*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 241–7.