

# Dermatitis alérgica por contacto a nitrofurazona

## Allergic contact dermatitis to nitrofurazone

Juan Francisco Palazzolo,<sup>1</sup> Juan Pedro Russo,<sup>2</sup> Evangelina Matamoros,<sup>3</sup> Amalia María Luna,<sup>4</sup> Gimena Bolomo<sup>5</sup> y Ana Chiavassa<sup>6</sup>

### RESUMEN

Los alérgenos causantes de dermatitis alérgica por contacto (DAC) a medicación tópica de mayor relevancia son los antibióticos locales, y es la nitrofurazona uno de los más frecuentes.

La nitrofurazona es utilizada como antibiótico tópico en pomadas o cremas para el tratamiento de úlceras, quemaduras e infecciones cutáneas.

A pesar de la evidencia que se comporta como potente sensibilizante, este fármaco sigue siendo ampliamente utilizado en nuestro medio. Presentamos 3 casos de dermatitis alérgica por contacto a nitrofurazona tópica y realizamos una revisión bibliográfica del tema. (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(4): 262-266).

### Palabras clave:

nitrofurazona, dermatitis por contacto, antibiótico tópico, eccemas.

### ABSTRACT

Allergens causing allergic contact dermatitis (ACD) to topical medication are mostly local antibiotics, among these nitrofurazone is one of the most frequent.

Nitrofurazone is commonly used as a topical antibiotic, presented as ointment or cream, for treating ulcers, burns and cutaneous infections.

Despite there is evidence that confirms it is a strong sensitizer, this drug is still widely used in our field. We present 3 cases of ACD due to topical nitrofurazone and a bibliographic review about this subject. (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(4): 262-266).

### Keywords:

nitrofurazone, contact dermatitis, topical antibiotic, eczema.

Fecha de recepción: 10/07/2013 | Fecha de aprobación: 04/10/2013

## Introducción

Los antibióticos tópicos son usados comúnmente para prevenir y tratar infecciones cutáneas, oculares y óticas externas. La DAC es un efecto adverso raro de estos tratamientos, pero bien documentado en la literatura. Si bien su prevalencia es baja, el reconocimiento de esta entidad es importante debido al amplio uso de los antibióticos tópicos.<sup>1</sup>

El principal grupo de alérgenos causantes de DAC por medicación tópica son los antibióticos, y entre estos la neomicina, la bacitracina y la nitrofurazona encabezan la lista.<sup>2</sup> Sin embargo, los resultados de estudios de sensibilidad varían en función del país, las costumbres de prescripción y el conocimiento del poder sensibilizante de fármaco, que hacen que a través del tiempo cambien los alérgenos más frecuentes.<sup>1</sup> En nuestro medio la nitrofurazona sigue teniendo un amplio uso. Por tal motivo presentamos tres casos de dermatitis alérgica por contacto a nitrofurazona tópica y realizamos una revisión bibliográfica del tema.

<sup>1</sup> Médico residente de segundo año

<sup>2</sup> Médico de planta

<sup>3</sup> Médica de la carrera de Especialista Universitario en Dermatología (UNLP)

<sup>4</sup> Médica residente de tercer año

<sup>5</sup> Médica residente de primer año

<sup>6</sup> Jefa del Servicio

Servicio de Dermatología, Hospital Interzonal de Agudos Gral. José de San Martín, La Plata, Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Juan Palazzolo. jfpalazzolo@hotmail.com

## Casos clínicos

En los tres casos se realizaron pruebas epicutáneas con la batería estándar del Grupo de Investigación de Dermatitis por Contacto Brasileiro (FDA Allergenic<sup>®</sup>) (tabla 2) y en dos con los productos de los pacientes. Se realizaron lecturas a las 48 y 96 horas utilizando como escala de medición la gradación preconizada por el Grupo Internacional de Diagnóstico de las Dermatitis de Contacto (ICDRG) (tabla 2).

### Caso 1

Paciente masculino de 60 años, bioquímico, sin antecedentes patológicos, que consultó por lesiones en su mano izquierda de una semana de evolución. Refería que las mismas habían comenzado a las 48 horas de la aplicación autoindicada de una pomada con nitrofurazona al 0,2% por una quemadura. Al examen físico presentaba placas eritematosas, con vesículas y costras compatibles con eccemas en ambas mano, región pectoral y brazo izquierdos (foto 1). Se realizó prueba de parche con resultado positivo para nitrofurazona al 1% (++) (foto 2) y (+) a la pomada implicada al 0,2% traída por el paciente. Ambas reacciones se interpretan como sensibilizaciones de relevancia actual.

### Caso 2

Paciente masculino de 53 años, desocupado, sin hogar, que consultó por presentar lesiones eccematosas en cara (foto 3), tronco y miembros (fotos 4 y 5) de un mes de evolución. Relataba que las mismas habían aparecido luego de que en un centro hospitalario le colocaran gasas con nitrofurazona al 0,2% en polietilenglicol por una quemadura en pierna derecha (foto 6). Las lesiones se interpretaron como una reacción generalizada al contactante. Como resultado de la prueba de parches se observó sensibilización (+) a nitrofurazona al 1% interpretada como relevante actual.

### Caso 3

Paciente masculino de 64 años, domador de caballos, que consultó por lesiones pruriginosas en miembros inferiores de 1 año de evolución. Las mismas se habían exacerbado durante el último mes luego de la aplicación de una pomada de uso veterinario que contenía nitrofurazona. Al examen físico presentaba pápulas y placas liquenificadas en muslo derecho, que correspondían al contacto con vestimenta y elementos de cuero y lesiones eccematosas subagudas en piernas (foto 7). Se realizó prueba del parche con sensibilización (+) a dicromato de potasio al 0,5% en vaselina, interpretado como relevante respecto de su contacto con montura y vestimenta de cuero; sensibilización (++) a nitrofurazona 1% (foto 8) y a crema tópica con nitrofurazona al 0,2% traída por el paciente, interpretadas como relevantes actuales.

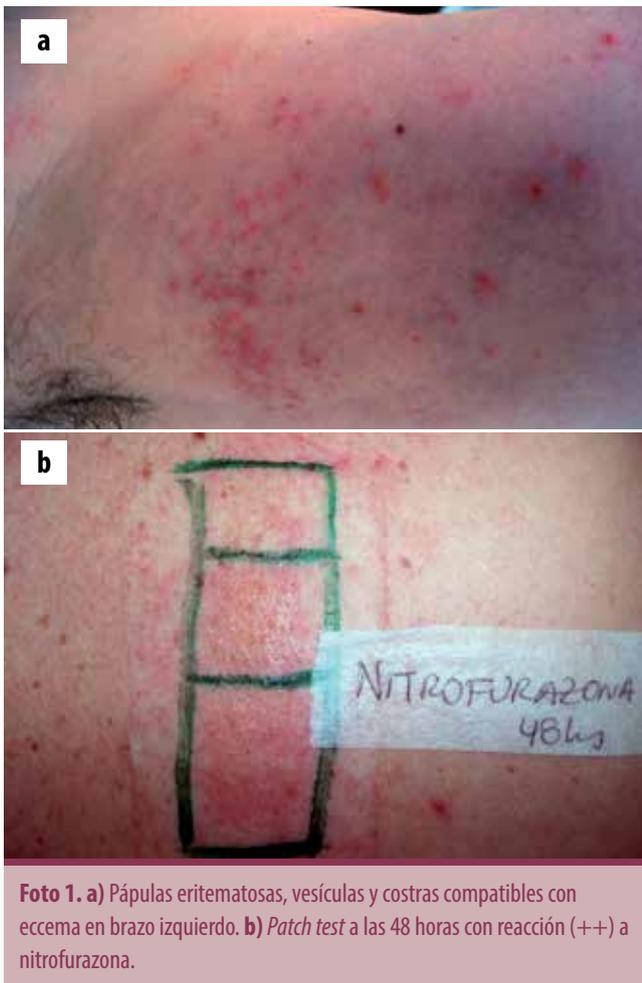
**TABLA 1. Batería estándar del Grupo de Investigación de Dermatitis por Contacto Brasileiro**

Antraquinona 2% vaselina.	Mezcla de tiuram 1% vaselina.
Bálsamo de Perú 25% vaselina.	Mezcla PPD 0,4% vaselina.
Benzocaína 5% vaselina.	Neomicina 20% vaselina.
Clorhidrato de cobalto 1% vaselina.	Nitrofurazona 1% vaselina.
Colofonia 20% vaselina.	Parabenos mezcla 15% vaselina.
Dicromato de potasio 0,5% vaselina.	Parafenilendiamina 1% vaselina.
Etilendiamina 1% vaselina.	Prometazina 1% vaselina.
Formaldehído 1% agua.	Propilenglicol 10% vaselina.
Hidroquinona 1% vaselina.	Quaternium 15 2% vaselina.
Irgasan 1% vaselina.	Quinolina mezcla 6% vaselina.
Kathon CG 0,5% vaselina.	Resina epoxy 1% vaselina.
Lanonina 30% vaselina.	Resina PTBF 1% vaselina.
Mezcla de carba 3% vaselina.	Sulfato de níquel 5% vaselina.
Mezcla de fragancias 7% vaselina.	Timerosal 0,05% vaselina.
Mezcla de mercaptos 2% vaselina.	Trementina 10% vaselina.

**TABLA 2. Gradación de la reacción del *patch test* del Grupo Internacional de Diagnóstico de las Dermatitis de Contacto**

Informe	Lectura	Interpretación	Precisión*
-	Ausencia de reacción.	Negativo.	
+?	Eritema débil dudoso.	Reacción dudosa.	1%
+	Eritema con algunas pápulas.	Reacción positiva débil.	20-50%
++	Eritema, pápulas, infiltración y vesículas.	Reacción positiva fuerte.	80-90%
+++	Intenso eritema, pápulas y edema.	Reacción positiva extrema.	95-100%
RI	Pápulas aisladas.	Reacción irritativa.	
NT	<i>Patch test</i> no realizado.	-	

\*El porcentaje de precisión (relación especificidad-sensibilidad de un test diagnóstico) varía de acuerdo con el antígeno.



**Foto 1. a)** Pápulas eritematosas, vesículas y costras compatibles con eccema en brazo izquierdo. **b)** Patch test a las 48 horas con reacción (++) a nitrofurazona.



**Foto 3.** Eccema en muslos y genitales.

## Discusión

La nitrofurazona (5-nitro-2-furaldehído semicarbazona) es un compuesto del grupo de los nitrofuranos, que junto con la nitrofurantoína y la furazolidona se utilizan en medicina humana y veterinaria desde hace más de 50 años.<sup>3</sup>

Es bacteriostática y bactericida según su concentración y es más activa contra anaerobios, un poco menos contra aerobios e ineficaz contra aquellas que no poseen mecanismos de nitrorreducción. Es útil contra cocos Gram (+) (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. faecalis*), bacilos Gram (+) (*Clostridium*), bacilos Gram (-) (*E.coli*, *H. influenzae*, salmonela, shigella, proteus) y hay resistencia en *P. aeruginosa* y klebsiella.<sup>3</sup>

Su mecanismo de acción depende de la toxicidad causada por liberación de radicales libres generados por enzimas nitrorreductasas de las bacterias, con destrucción de sus membranas, ADN y alteración de su metabolismo.<sup>3</sup>

En medicina se emplea como antibiótico tópico en pomadas o cremas al 0,2% para el tratamiento de úlceras, quemaduras e infecciones cutáneas.<sup>1,3,4</sup>

También se utiliza como aditivo para agua de acuarios y en alimentos para prevenir infecciones en ganadería, favorecer su crecimiento y engorde.<sup>4</sup>

No se absorbe sistémicamente, ni aun en quemados, por lo cual no suele generar toxicidad sistémica; su principal efecto adverso son las reacciones alérgicas por contacto y con menor frecuencia reacciones de hipersensibilidad inmediata. En ciertos casos el eccema puede ser generalizado o a distancia de las zonas de contacto, tal como en el caso número 2. Existen estudios donde se observó aumento de carcinogénesis en ratones medicados con nitrofurazona por vía oral.<sup>3</sup> La primera comunicación de DAC por nitrofurazona se realizó en 1948 por Downing y Brecker, quienes informaron un 6% de prevalencia de sensibilización en 233 pacientes con diversos tipos de dermatitis.<sup>5</sup>



**Foto 4. a)** Ecema exudativo en pierna derecha en sitio de colocación de gasas furacinadas. **b)** Vendaje con gasas furacinadas.

Durante las décadas del 70 y 80 hubo numerosos reportes de casos, entre los que se destaca el realizado por Bajaj y Gupta en la India, en donde encontraron que estaba sensibilizados a nitrofurazona el 36,2% de 390 pacientes con sospecha de dermatitis por contacto a antibióticos tópicos.<sup>6</sup> Algunas enfermedades están relacionadas con DAC a nitrofurazona y otros antibióticos tópicos como insuficiencia venosa crónica, otitis externa crónica, quemaduras, heridas posoperatorias y postraumáticas, eccemas crónicos y de contacto ocupacional. Se piensa entonces que la alteración de la barrera cutánea, el uso prolongado y la oclusión son los principales factores implicados.<sup>1,7-10</sup> Nuestros tres pacientes presentaron alteraciones de la barrera cutánea como factores de riesgo, dos quemaduras y uno eccemas crónicos.

A pesar de no conocer la real prevalencia de sensibilización a nitrofurazona presente en nuestro medio, estimamos que es alta debido a que la dermatitis alérgica por contacto a medicamentos tópicos observada en Brasil y España corresponde al 8 y al 22,1%



**Foto 5. a)** Presencia de ecema crónico en muslo y ecema subagudo en pierna derecha. **b)** Patch test a la semana persiste con reacción (++) a nitrofurazona.

respectivamente.<sup>2, 11</sup> La gran mayoría de las publicaciones sobre DAC a nitrofurazona corresponde a casos aislados.<sup>4-9,12</sup> En cuanto al uso veterinario, hay descripciones en trabajadores expuestos como criadores de ganado, aquellos que efectúan la alimentación de animales y el manejo de medicación.<sup>1,4,10</sup> Por otra parte se ha encontrado asociación de sensibilización entre nitrofurazona y polietilenglicol (PEG).<sup>7,9</sup> El PEG se utiliza como vehículo y facilita la penetración del producto en la piel, aumentando su biodisponibilidad. Por lo tanto el PEG debería tenerse en cuenta como un factor de riesgo para dermatitis alérgica por contacto a nitrofurazona tal cual nuestro caso 2.

**TABLA 3. Resumen de los casos clínicos**

	Datos clínicos	Dermatosis previa	Topografía de la DAC	Contactante sospechado	Patch test a las 48 y 96 hs
<b>Caso 1</b>	Masculino, 60 años	Quemadura en mano izquierda	Mano, brazo y pecho izquierdos	Ungüento de nitrofurazona 0,2%	(++) a nitrofurazona 1% y al ungüento del paciente
<b>Caso 2</b>	Masculino, 53 años	Quemadura e n pierna derecha	Generalizada	Gasas con nitrofurazona y PEG	(++) a nitrofurazona 1%
<b>Caso 3</b>	Masculino, 64 años	Ecema por contacto a cromo	Pierna derecha	Crema de nitrofurazona 0,2%	(++) a nitrofurazona 1% y a la crema del paciente

También se ha estudiado la existencia o no de reacciones cruzadas, sin embargo los resultados han sido inconsistentes.<sup>10</sup> Sólo pudo demostrarse que la sensibilidad primaria a nitrofurazona se asoció a reacciones cruzadas con nitrofurantoína y posiblemente a nifurprazina. Se desconoce si existe reactividad cruzada con otros fármacos con anillos furanos como furosemida, ranitidina y cefuroxima.<sup>4</sup>

## Conclusión

La nitrofurazona es un fármaco muy utilizado en nuestro medio y un potente alérgeno. Las recomendaciones de expertos indican evitar su colocación o prescribirlo en forma precavida, en especial a pacientes de riesgo para DAC a antibióticos tópicos, como son aquellas enfermedades con alteración de la barrera cutánea que requieran su uso prolongado y en ocasiones de forma oclusiva. Por otra parte, la DAC es uno de los posibles riesgos adicionales en el uso de medicaciones autoindicadas.

Estos tres casos presentados describen DAC a nitrofurazona y resaltan la necesidad de certificarla con las pruebas epicutáneas para evitar su recurrencia y la posibilidad de reacciones cruzadas con otros agentes nitrofuranos, entre ellos la nitrofurantoína.

## Bibliografía

1. Gehrig K., Warshaw E. Allergic contact dermatitis to topical antibiotics: epidemiology, responsible allergens, and management, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, 58: 1-21.
2. Gómez Vázquez M., Fernández Redondo V., Toribio J. Dermatitis alérgica de contacto a tratamientos médicos tópicos, *Actas Dermosiflogr.*, 2003, 94: 150-154.
3. Monasterios M., Avendaño M. Derivados del 5-nitrofurano: desde Dodd y Stillman hasta nuestros días, *Revista Facultad de Farmacia*, 2007, 70: 38-46.
4. Cabrerizo Ballesteros S., Sánchez I., Herrero T., De Barrio M. Hipersensibilidad a los nitrofuranos, *Alergol. Inmunol. Clin.*, 2005, 20: 81-83.
5. Downing J.G., Brecker F.W. Further studies in the use of furacin in dermatology, *N. Engl. J. Med.*, 1948, 239: 862.
6. Bajaj A.K., Gupta S.C. Contact hypersensitivity to topical antibacterial agents, *Int. J. Dermatol.*, 1986, 25: 103.
7. Prieto A., Baeza M., Herrero R., Barranco R. et al. Contact dermatitis to Furacin, *Contac. Dermatit.*, 2006, 54: 126.
8. Ballmer-Weber B., Elsner P. Contact allergy to nitrofurazone, *Contact Dermatit.*, 1994, 31: 274-275.
9. Moreno Escobosa M., Moya Quesada M., Cruz Granados S., Amat López J. Contact dermatitis to antibiotic ointments, *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2009, 19: 508-509.
10. De Groot A., Conemans J. Contact allergy to furazolidone, *Contact Dermatit.*, 1990, 22: 202-205.
11. Lazzarini R., Duarte I., Casagrande J., Ligabue S. Allergic contact dermatitis to topical drugs: a descriptive analysis, *An. Bras. Dermatol.*, 2009, 84: 30-34.
12. Conde-Salazar L., Guimaraens D., González M., Molina A. Occupational allergic contact dermatitis from nitrofurazone, *Contact Dermatit.*, 1995, 32: 307-308.

## DERMATÓLOGOS JÓVENES

### ✦ MITOS Y VERDADES Quimioprofilaxis de melanoma

Lucía Fiesta y Julia Lipovetzky

#### 1) La metformina induce procesos de autofagia y apoptosis en células de melanoma.

**VERDAD:** En un estudio experimental se trataron con metformina diferentes líneas celulares humanas de melanoma. Luego de 24 horas se indujo la detención del ciclo celular en fases G0/G1; a las 72 horas se observó autofagia y a las 96 horas, importante apoptosis de las mismas. Estas observaciones se confirmaron *in vivo* en ratones, con reducción significativa del volumen y peso tumoral luego de 20 días de tratamiento con metformina.

Tomic T., Botton T., Cerezo M., Robert G. et al. Metformin inhibits melanoma development through autophagy and apoptosis mechanisms, *Cell Death Dis.*, 2011, 2: e199.

#### 2) El uso de estatinas y fibratos para el tratamiento de dislipemias disminuye la incidencia de melanoma.

**MITO:** En una revisión sistemática de la literatura se incluyeron 16 ensayos clínicos randomizados y controlados, que evaluaron la incidencia de melanoma en pacientes bajo tratamiento con estatinas y fibratos por al menos 4 años. Si bien hubo una reducción en la incidencia de melanoma, la diferencia no fue estadísticamente significativa al compararla con el grupo placebo (estatinas: OR 0,90; IC 95%: 0,56-1,44 – fibratos: OR 0,58; IC 95%: 0,19-1,82).

Dellavalle R., Drake A., Graber M., Heilig L. et al. Statins and fibrates for preventing melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews. In *The Cochrane Library*, Issue 6, Art. No. CD003697. DOI: 10.1002/14651858.CD003697.pub4

#### 3) La asociación entre reducción de riesgo de melanoma y uso de aspirina u otros AINE, está avalada por un alto nivel de evidencia

**MITO:** Si bien numerosos estudios publicados sugieren dicha asociación, la evidencia actual es inconsistente. No se cuenta con ensayos clínicos controlados y aleatorizados en pacientes de alto riesgo con nevos atípicos o displásicos, que provean recomendaciones adecuadas sobre edad, dosis y duración del tratamiento para su uso en la quimioprofilaxis de melanoma.

Ally M.S., Swetter S., Tang J. The role of aspirin and non-aspirin NSAIDs in preventing melanoma, *Future Oncol.*, 2013, Jun 3.

Hu H., Xie Y., Yang G., Jian C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of melanoma: a meta-analysis, *Eur. J. Cancer Prev.*, 2013, Mar 30.