

J. M. Beitia, A. Moreno,
G. Mínguez, B. De la
Parte, M. Rubio y
M. De Barrio

Servicio de Alergología.
Hospital General Universitario.
Gregorio Marañón. Madrid

Caso clínico

Urticaria aguda por clorhexidina

La clorhexidina es un antiséptico ampliamente utilizado tanto en la vida diaria como en el medio hospitalario. En general es un compuesto bien tolerado, del que hay escasas reacciones alérgicas descritas en nuestro medio. Se presenta el caso de un varón de 34 años que, inmediatamente después de ducharse con gel *Hibbiscrub*® y de aplicarse *Betadine*® como preparación para una intervención quirúrgica, sufrió un cuadro de urticaria generalizada, que cedió con corticoides sistémicos en aproximadamente seis horas. Previamente había tolerado estos productos sin problemas y con posterioridad no ha vuelto a usar ni *Hibbiscrub*® ni *Betadine*®. Los *prick test* con *Hibbiscrub*® y clorhexidina gluconato en el paciente fueron positivos (10x5mm), mientras que fueron negativos con látex y povidona yodada. Los *prick test* con *Hibbiscrub*®, y clorhexidina fueron negativos en 11 controles sanos. La prueba de exposición controlada tópica con *Betadine*® fue tolerada perfectamente por el paciente y el ELISA para clorhexidina fue negativo. Se trata, pues, de un caso de urticaria aguda por clorhexidina ocurrido por un mecanismo de hipersensibilidad inmediata, probablemente mediada por IgE. Aunque se han comunicado casos de urticaria-angioedema y de anafilaxia por clorhexidina en la literatura internacional, en nuestro medio es poco frecuente.

Palabras clave: Clorhexidina. Pruebas cutáneas. Urticaria.

Acute urticaria due to chlorhexidine

The antiseptic chlorhexidine is widely used both in everyday life and in the hospital environment. It is usually well tolerated, and there are scarce reports of allergic reactions in our environment. We present the case of a 34-year-old male who, immediately after showering with *Hibbiscrub*® gel and of the application of *Betadine*® as preparation for a surgical intervention developed acute generalised urticaria, which reverted in approximately six hours with systemic steroids. He had previously tolerated both products without any problems, but has not use them again ever since. The *prick tests* with *Hibbiscrub*® gel and chlorhexidine were negative in eleven healthy control subjects. The patient tolerated with no incidences the controlled topical challenge test with *Betadine*®. The ELISA test with chlorhexidine was negative. The reported case is thus one of acute urticaria caused by chlorhexidine and triggered by an immediate, probably IgE-mediated hypersensitivity mechanism. Even though cases of chlorhexidine urticaria-angioedema and anaphylaxis have been reported in the international literature, this is infrequent in our environment.

Palabras clave: Chlorhexidine. Skin test. Urticaria.

Correspondencia:
Dr. Juan M^a Beitia Mazuecos
Villaverde 30, piso 3º D
28902 Getafe (Madrid)

La clorhexidina es un antiséptico, derivado cloro-fenilbiguanídico, que presenta un espectro antibacteriano (bacteriostático) relativamente amplio, con especial actividad contra grampositivos. Es esporostático y también fungistático frente a *Candida*. Su acción es relativamente lenta pero tiene una considerable persistencia y adherencia residual. Su utilización es muy amplia y en España forma parte de más de cincuenta especialidades de distintas formulaciones farmacológicas (soluciones, nebulizadores, cremas, aerosoles, tinturas, comprimidos, pomadas, pastas...) en un amplio margen de concentraciones y con diversas indicaciones. En el medio hospitalario se utiliza fundamentalmente como antiséptico tópico o en la desinfección de catéteres urológicos. En general, es un compuesto bien tolerado, aunque se han descrito en la literatura internacional cuadros de anafilaxia¹⁻⁶, dermatitis de contacto⁷, y conjuntivitis⁸. En nuestro medio se han comunicado al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, hasta abril de 2000, un total de 26 reacciones adversas en las que la clorhexidina aparecía como posible agente etiológico. En la mayoría de los casos se trataba de exantemas o erupciones de características morfológicas diferentes, incluidos algún caso de eritema exudativo multiforme y necrólisis epidérmica tóxica; se ha notificado también alguna urticaria con hipotensión y mareo. Sin embargo, en nuestro conocimiento, no hay casos publicados de reacciones alérgicas de tipo anafiláctico por clorhexidina, en el que se haya demostrado la responsabilidad etiológica de este antiséptico mediante alguna prueba diagnóstica.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 34 años, sin hábitos tóxicos, con antecedentes personales de herniorrafia inguinal. Como antecedentes familiares destacaba únicamente que su padre había sufrido un episodio de angioedema agudo, de etiología no filiada. Antes de ser intervenido en el servicio de traumatología, por una lesión ligamentosa en su rodilla izquierda, inmediatamente después de ducharse con gel *Hibbiscrub*® (clorhexidina, poloxánero, laurildimetilamina, ponceau, alcohol isopropil, herbacol, D-glucanólactona, agua purificada) y de aplicarse *Betadine*® (povidona yodada) en la zona quirúrgica, productos ambos previamente tolerados, sufrió un cuadro de habones generalizados que respetaba cabeza, sin otra sintomatología, lo que obligó a suspender la intervención. Antes de la cirugía no había recibido nin-

guna medicación preanestésica y clínicamente no existía otra sospecha etiológica. Los síntomas remitieron en 6 horas tras la administración de corticoides sistémicos y antihistamínicos. Con posterioridad no volvió a utilizar ninguno de estos dos productos.

ESTUDIO ALERGOLÓGICO

Se realizaron pruebas cutáneas, mediante técnica de *prick*, con preparado comercial de clorhexidina (*Hibbiscrub*®, Zeneca Farma), povidona yodada (*Betadine*®, Asta Médica), clorhexidina gluconato (0,05% en suero salino) y látex (ALK Abelló). Como controles negativo y positivo se emplearon, respectivamente, solución salina y fosfato de histamina. También se realizaron *prick test* en once controles normales.

Se determinó la IgE específica frente a clorhexidina mediante ELISA; explicado de forma somera el antígeno (clorhexidina al 1% unido a albúmina humana) se aplicó en pocillos de microtitulación (Costar); se bloqueó con albúmina bovina al 3% y se incubó posteriormente con suero del paciente y varios controles; se utilizó anticuerpo IgG anti IgE humana, se empleó OPD (ortofenildiamina) como sustrato y se leyó a 495 nM. Se realizó una exposición controlada tópica abierta con *Betadine*® mediante la aplicación en el antebrazo del paciente durante cinco minutos.

RESULTADOS

Los *prick test* con *Hibbiscrub*® y clorhexidina gluconato al 0,05 %, fueron positivos en ambos casos (fig. 1); fueron negativos a látex y *Betadine*®. Las pruebas cutáneas en los controles sanos resultaron negativas tanto con *Hibbiscrub*® como con clorhexidina. La determinación de Ig E frente a clorhexidina fue negativa. La exposición controlada tópica con *Betadine*® no causó ningún tipo de reacción en el paciente.

DISCUSIÓN

La clorhexidina es un antiséptico ampliamente utilizado. En la vida cotidiana se emplea formando parte de pastas dentífricas, enjuagues para la higiene bucal o en la limpieza de heridas superficiales. En el medio hospitalario



Fig. 1. Pruebas cutáneas con clorhexidina e *Hibbiscrub*® con un habón de aproximadamente 10x5 mm en ambos casos.

se usa fundamentalmente en jabones como antiséptico y en la desinfección de material quirúrgico, como catéteres urológicos. Existen varias preparaciones de clorhexidina en forma de acetato, gluconato o clorhidrato, a diversas concentraciones. En nuestro medio se utiliza en una solución acuosa al 2%, junto con povidona yodada, en la preparación del área quirúrgica.

En la literatura internacional se han publicado algunos casos de reacciones alérgicas relacionadas con clorhexidina en aplicación directa cutánea, en mucosas o a través de contacto mucoso indirecto por catéteres urológicos. Tras la aplicación tópica de clorhexidina se han descrito cuadros de anafilaxia¹⁻³, algunos graves que cursaron como shock anafiláctico¹. En todos ellos, el *prick*

test con clorhexidina fue positivo y es importante destacar que en el caso que se manifestó como shock anafiláctico se detectó IgE específica frente a clorhexidina mediante RAST¹. En otras ocasiones, la aplicación directa en mucosas^{4,5} o indirectamente, a través de catéteres urológicos que se habían desinfectado con clorhexidina⁶ ha dado lugar también a reacciones anafilácticas, en las que, aunque se documentaron pruebas cutáneas positivas, no se pudo demostrar la existencia de IgE específica frente al antiséptico.

El paciente de nuestro caso presentó, después de contactos repetidos con clorhexidina, una urticaria generalizada y el diagnóstico etiológico, como en la mayoría de los casos, se realizó mediante *prick test*. La sintomatología clínica junto con la positividad de las pruebas cutáneas con clorhexidina sugieren la existencia de un mecanismo de hipersensibilidad tipo I en su patogenia. La negatividad de la prueba en los controles descarta la posibilidad de un efecto irritante y confirma la especificidad de la respuesta cutánea en el paciente. Mediante las técnicas *in vitro* empleadas no se pudo demostrar la existencia de IgE específica frente a clorhexidina, como ha sucedido en la mayoría de los casos publicados²⁻⁶, lo cual podría obedecer al pequeño tamaño de la molécula, al uso de un reactivo inadecuado, a dificultades técnicas referidas a la unión del fármaco al disco, o bien, deberse a la menor sensibilidad diagnóstica de esta prueba.

La positividad de la prueba cutánea con el principio activo confirma por otra parte que la clorhexidina y no los excipientes de la formulación comercial, fue el agente responsable del cuadro clínico. En las reacciones adversas de tipo anafiláctico comunicadas al Centro de Farmacología, la sospecha clínica no se confirmó con pruebas cutáneas o exposición controlada en ningún caso. Además, en algunas de las reacciones notificadas existían, al margen de la clorhexidina, otros posibles agentes responsables (antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, anestésicos...) y no llegó a aclararse la etiología salvo en uno de los cuadros de dermatitis en el que se documentó una prueba cutánea positiva con clorhexidina al 1%.

En el caso comunicado por Terezawa et al⁶ el paciente había presentado dos cuadros de anafilaxia en el período perianestésico. En una primera cirugía se produjo un shock anafiláctico tras la administración de anestésicos y la inserción de un catéter venoso central. Las pruebas alergológicas realizadas con los fármacos empleados durante la anestesia resultaron negativas. Cuatro semanas

más tarde fue reintervenido; se utilizaron fármacos anestésicos diferentes y de nuevo presentó un cuadro de anafilaxia sistémica. Reevaluado el paciente se aclaró que, en ambas intervenciones, se habían insertado catéteres venosos centrales impregnados con clorhexidina; en el estudio alergológico ulterior se objetivó un *prick test* positivo a clorhexidina, lo que confirmó la responsabilidad etiológica de este agente en las reacciones anafilácticas padecidas por el enfermo. Este caso es ilustrativo y suscita la necesidad de considerar a otros fármacos diferentes a los anestésicos, como la clorhexidina, en la etiología de reacciones alérgicas durante el período perianestésico.

En resumen, se comunica el caso de un varón afecto de un cuadro de urticaria aguda por clorhexidina por mecanismo de hipersensibilidad inmediata. Aunque se ha descrito reacciones alérgicas a clorhexidina en la literatura internacional, en nuestro conocimiento, éste sería el primer caso de hipersensibilidad inmediata por este antiséptico documentado en nuestro medio.

AGRADECIMENTOS

A la Dra. Carmén Ibáñez Ruiz del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid por la informa-

ción proporcionada. Asimismo a las Dras A. Torres y P. Tornero, del H.G.U. Gregorio Marañón de Madrid, por su colaboración en el estudio alergológico del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ohtoshi T, Yamauchi N, Tadokoro K, Miyachi S, Suzuki S, Miyamoto T, et al. Ig E antibody-mediated shock reaction caused by topical application of chlorhexidine. *Clin Allergy* 1986; 16: 155-161.
2. Okano M, Nomura M, Hata S, Okada N, Sato K, Kitano Y, et al. Anaphylactic symptoms due to chlorhexidina gluconato. *Arch Dermatol* 1989; 125: 50-52.
3. Ebo DG, Stevens WJ, Bridts CH, Matthieu L. Contact allergic dermatitis and life-threatening anaphylaxis to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 128-129.
4. Stables GI, Turner WH, Prescott S, Wilkinson SM. Generalized urticaria after skin cleansing and urethral instillation with chlorhexidine-containing products. *Br J Urol* 1998; 82: 756-757.
5. Chisholm DG, Calder I, Peterson D, Powell M. Intranasal chlorhexidine resulting in anaphylactic circulatory arrest. *BMJ* 1998; 316: 441.
6. Terezawa E, Shimonaka H, Nagase K, Masue T, Dohi S, et al. Severe anaphylactic reaction due to a chlorhexidine-impregnated central venous catheter. *Anesthesiology* 1998; 89: 1296-1298.
7. Lasthein Andersen B, Brandrup F. Contact dermatitis from chlorhexidine. *Contact Dermatitis*. 1985; 13: 307-309.
8. Osmundsen P. Contact dermatitis to chlorhexidine. *Contact Dermatitis* 1982; 8: 81-83.