

S. L. Porcel Carreño,
E. Rodríguez Martín,
A. Rodríguez Trabado,
C. Fletes Peral,
S. Jiménez Timón,
F. J. Hernández Arbeiza,
R. Cobo López

Servicio de Alergia. Hospital
San Pedro de Alcántara.
Cáceres

Caso clínico

Dermatitis alérgica de contacto por el principio activo de un preparado de minoxidil

Introducción: Minoxidil tópico suele utilizarse para tratar la alopecia androgénica. Se calcula una incidencia de dermatitis alérgica de contacto (DAC) por preparados de minoxidil del 1-3,7%. Propilenglicol (usado como vehículo en preparados de minoxidil) es la causa en la mayoría de los casos. Existen muy pocos casos descritos de DAC debida al principio activo del preparado de minoxidil que presentan resultados positivos con los parches de minoxidil en solución acuosa o vaselina. **Material y métodos:** Mujer 40 años de edad, no atópica, con lesiones eccematosas en el cuero cabelludo tras una semana de tratamiento con una solución de minoxidil al 5% por alopecia. Se realizaron pruebas epicutáneas con la fórmula original (minoxidil al 5%, propilenglicol, alcohol de 60°, ácido retinoico al 0,05%), así como con minoxidil al 2% en propilenglicol, minoxidil al 2% en alcohol de 60°, minoxidil en solución acuosa al 2%, propilenglicol al 10, 20 y 50%, alcohol de 60° y ácido retinoico al 0,05%. **Resultados:** Se obtuvieron respuestas positivas (+++) con el preparado original, minoxidil al 2% en propilenglicol y en alcohol de 60°, así como con minoxidil al 2% en solución salina (++). No hubo respuesta con propilenglicol, alcohol ni ácido retinoico. **Conclusiones:** Presentamos un caso de DAC por el principio activo de un preparado de minoxidil con un estudio de hipersensibilidad retardada negativo con los vehículos utilizados en su formulación. La mayoría de los casos descritos en la literatura pueden definirse como DAC dependientes del vehículo, con un estudio positivo con minoxidil en diversos vehículos (propilenglicol o alcoholes) y negativo con cada uno de los componentes por separado.

Palabras clave: Dermatitis de contacto. Alergia. Minoxidil. Propilenglicol.

Allergic contact dermatitis due to minoxidil itself

Introduction: Topical minoxidil solution is used to treat androgenetic alopecia. Allergic contact dermatitis (ACD) has been reported in 1-3.7% of treated patients. Propylene glycol is the causative allergen involved in a majority of cases. There are very few reports of ACD due to minoxidil itself with positive patch tests reactions in aqueous solutions. **Materials and methods:** A 40-year-old woman, non atopic, with a history of scalp desquamative dermatitis one week after beginning 5% minoxidil solution treatment for baldness. She was patch tested to the original formulation (5% minoxidil, propylene glycol, alcohol 60°, retinoic acid 0.05%), and 2% minoxidil in propylene glycol, 2% minoxidil in

Correspondencia:
S. L. Porcel Carreño
Plaza Marrón 7, 2ºB
10002 Cáceres
E-mail: seporcel@yahoo.es

alcohol 60°, 2% minoxidil aqueous solution, propylene glycol (10, 20 and 50%), alcohol 60° and retinoic acid 0.05%. **Results:** We showed positive reactions (+++) to the original formulation, 2% minoxidil in propylene glycol, 2% minoxidil in alcohol 60°, and 2% minoxidil aqueous solution (++). No reactions to propylene glycol, alcohol 60° and retinoic acid 0.05% were observed. **Conclusions:** We report one case of ACD due to minoxidil itself. Most studies reported in the literature are unable to show any positive reactions to minoxidil in aqueous solutions, and these reactions may be included in vehicle-dependent ACD to minoxidil.

Key words: Contact dermatitis. Allergy. Minoxidil. Propylene glycol.

INTRODUCCIÓN

Minoxidil es un medicamento que se utilizó originalmente a finales de la década de los 70 como fármaco antihipertensivo en pacientes con hipertensión refractaria a otros tratamientos. Produce vasodilatación periférica al actuar directamente sobre el músculo liso de las arteriolas. Dentro de los efectos secundarios más frecuentes observados están la retención de líquidos con hiponatremia, las alteraciones electrocardiográficas y de la frecuencia cardíaca y el crecimiento anormal de pelo y el vello corporal. Este último efecto hizo pensar en su utilidad para el tratamiento de la alopecia y se prepararon fórmulas de minoxidil para su uso tópico en dermatología.

En 1988 la FDA aprobó su aplicación local en el cuero cabelludo y ha demostrado su eficacia en casos de alopecia androgénica¹ y alopecia areata² al reducir la caída del cabello y en algunos casos ayudar a su regeneración. Se desconoce su mecanismo de acción; puede deberse a la vasodilatación y el aumento del flujo sanguíneo en los folículos pilosos o a la disminución de la velocidad de crecimiento de los queratinocitos, lo que les hace recibir un mayor aporte nutricional.

Weiss y cols. describieron el primer caso de dermatitis alérgica de contacto (DAC) a un preparado de minoxidil en un estudio de 48 pacientes realizado para evaluar la eficacia de minoxidil en el tratamiento de la alopecia areata. A partir de ahí, son muchos los casos descritos y se calcula una incidencia de DAC a preparados de minoxidil en diversos estudios prospectivos del 1% al 3,7%¹⁻⁴.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 40 años de edad sin antecedentes personales de atopía remitida por su dermatólogo por presentar lesiones ecematosas en el cuero cabelludo mientras recibía tratamiento con una fórmula magistral de minoxidil por una alopecia.

Tras una semana de tratamiento con el preparado de minoxidil (minoxidil al 5%, propilenglicol, alcohol de 60° y ácido retinoico al 0,05%), aplicado mediante un masaje en el cuero cabelludo dos veces diarias, comienza a notar prurito local, eritema, descamación y empeoramiento progresivo con formación de vesículas, ampollas y exudación, que después se extienden a la zona frontal y palpebral con un edema en los dos párpados. La paciente requiere asistencia en varias ocasiones en un servicio de urgencias y tratamiento con corticoides parenterales que resuelven el cuadro de manera completa tras su suspensión en una semana aproximadamente.

Se realizó un estudio con una batería de pruebas epicutáneas con contactantes habituales del GEIDC con un resultado negativo.

Se obtuvieron muestras para realizar pruebas epicutáneas con la fórmula magistral de minoxidil aportada por nuestra paciente, así como con cada uno de sus componentes por separado, incluidos minoxidil al 2% en propilenglicol, minoxidil al 2% en alcohol de 60°, minoxidil en solución acuosa al 2%, propilenglicol al 10, 20 y 50%, alcohol de 60° y ácido retinoico al 0,05%.

Tras la lectura de las pruebas a las 48, 72 y 96 horas, se obtuvieron respuestas positivas (+++) frente a la fórmula magistral de minoxidil, minoxidil al 2% en propilenglicol, minoxidil al 2% en alcohol de 60° y minoxidil en solución acuosa al 2% (++). El estudio con propilenglicol a diferentes concentraciones, alcohol de 60° y ácido retinoico al 0,05% por separado fue negativo.

DISCUSIÓN

Las primeras manifestaciones cutáneas sugerentes de hipersensibilidad a minoxidil se describieron durante su uso como fármaco antihipertensivo por vía oral. Son casos de erupciones ampollosas, síndrome de Stevens-Johnson y exantema generalizado con queratosis actínica confirmados tras la reaparición del cuadro al intentar reintroducir el medicamento⁵⁻⁷.

A raíz de su uso en dermatología como tratamiento

tópico para la alopecia han aparecido diferentes casos de DAC por estos preparados. Los dermatólogos suelen recetar minoxidil tópico como fórmula magistral al 2% o al 5% en una base de propilenglicol, alcohol y agua destilada en la mayoría de los casos. Existen también preparados comercializados en España al 2% (20 mg minoxidil/ml) con el nombre de solución de Regaine®, Carexidil®, Lacin® y Dinaxil®.

La DAC por minoxidil suele deberse en la mayoría de los casos al propilenglicol usado como vehículo en estos preparados. Las soluciones de minoxidil al 5% contienen más cantidad de propilenglicol que las soluciones al 2% y una mayor incidencia de dermatitis en la zona de aplicación⁸. En estos casos, se ha demostrado una buena tolerancia a las fórmulas de minoxidil usadas con otro vehículo como la glicerina⁹, el polietilenglicol¹⁰ y el butilenglicol⁸.

Por otro lado existen numerosos casos descritos de DAC por minoxidil propiamente dicho, pero en muchos de ellos no se especifica la composición de los parches de prueba o no se llega a probar minoxidil en solución acuosa o en vaselina que confirme una verdadera respuesta al principio activo de minoxidil; así se engloban probablemente en la categoría de DAC por minoxidil dependiente del vehículo como comentaremos a continuación^{1-3, 11-14}.

Los casos bien estudiados reflejan respuestas positivas en las pruebas epicutáneas con las fórmulas magistrales utilizadas por los pacientes, así como con minoxidil probado en diferentes vehículos (propilenglicol o alcoholes), y observan respuestas negativas cuando se prueba minoxidil en vaselina o en solución acuosa, lo que Whitmore describe como DAC dependiente del vehículo¹⁵. En este supuesto se obtendrían respuestas positivas a la mezcla de minoxidil con los diferentes vehículos y no con cada uno de los componentes por separado^{4,16,17}. Se demuestra, por lo tanto, la importancia del vehículo para la aparición de la respuesta clínica en estos pacientes, lo que probablemente deriva de su capacidad para favorecer la penetración del antígeno en la dermis. A este respecto el propilenglicol se presenta como el vehículo ideal por su liposolubilidad y su capacidad para favorecer la permeabilidad del estrato córneo⁹.

Se puede decir que sólo existen dos casos clínicos aislados en los cuales se puede afirmar que existe una DAC al principio activo de minoxidil, con una respuesta positiva a minoxidil en solución acuosa^{18,19}. Además en uno de ellos se observa una respuesta negativa al parche de minoxidil en vaselina, lo que añade confusión a los resultados¹⁹.

En nuestro caso se observó una respuesta positiva a la fórmula magistral de minoxidil aportada por el paciente, así como a minoxidil en propilenglicol, alcohol y solución acuosa, con resultados negativos al probar los demás ingredientes por separado (propilenglicol, alcohol y ácido retinoico). Por ello, podemos afirmar que se trata de una DAC por el principio activo de minoxidil y no una DAC dependiente del vehículo. Podemos además observar en este caso cómo la respuesta en las pruebas epicutáneas es de mayor magnitud con minoxidil de la fórmula original, con propilenglicol o con alcohol que con minoxidil en solución acuosa. Esto confirma que dichos vehículos favorecen la penetración de minoxidil y pueden incrementar la respuesta alérgica en estos casos.

Según los estudios de Whitmore¹⁵, para el correcto diagnóstico de la DAC por preparados de minoxidil deben realizarse pruebas epicutáneas con el preparado responsable del problema y con propilenglicol al 10, 20 y 50% (en ocasiones se necesitan concentraciones del 50% para obtener un resultado positivo). Si el resultado es positivo con los dos, se le diagnosticaría de DAC debida a propilenglicol y podría utilizarse minoxidil en otro vehículo si fuera necesario. Si la respuesta es positiva con el preparado implicado en la reacción y negativa con propilenglicol, habría que realizar parches con minoxidil en propilenglicol, minoxidil en alcohol y minoxidil en agua o vaselina. El resultado positivo con minoxidil en solución acuosa o en vaselina nos dará el diagnóstico de una DAC debida al principio activo minoxidil y estaría contraindicado su uso en cualquier tipo de preparado. Por el contrario, un resultado negativo nos daría una DAC por minoxidil dependiente del vehículo propilenglicol (en la mayoría de los casos) o alcohol, lo que permitiría usar minoxidil con otro tipo de vehículo si fuera preciso.

En conclusión, presentamos uno de los pocos casos bien demostrados en la literatura de DAC debida al principio activo minoxidil con un estudio de hipersensibilidad retardada negativo con los vehículos utilizados en el preparado farmacéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rietschel RL, Susan H, Duncan BS. Safety and efficacy of topical minoxidil in the management of androgenic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 677-685.
2. Weis VC. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 745-748.
3. Weis VC, West DP, Fu TS, Robinson LA, Cook B, Cohen RL,

- Chambers DA. Alopecia areata treated with topical minoxidil. *Arch Dermatol* 1984; 120: 457-453.
4. Wilson C, Walkden V, Powel S, Shaw S, Wilkinson J, Dawber R. Contact dermatitis in reaction to 2% topical minoxidil solution. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 661-662.
 5. Rosenthal T, Teicher A, Swartz J, Boichis H. Minoxidil induced bullous eruption. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1856-1857.
 6. DiSantis DJ, Flanagan J. Minoxidil-induced Stevens-Johnson syndrome. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1515.
 7. Ackerman BH, Townsend WG, Bryan AB. Pruritic rash with actinic keratosis and impending exfoliation in a patient with hypertension managed with minoxidil. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22: 702-703.
 8. Friedman ES, Friedman PM, Cohen DE, Washenik K. Allergic contact dermatitis to topical minoxidil solution: Etiology and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 309-312.
 9. Fisher AA. Use of glycerin in topical minoxidil solutions for patients allergic to propylene glycol. *Cutis* 1990; 45: 81-82.
 10. Scheman AJ, West DP, Hordinsky MK, Osburn AH, West LE. Alternative formulation for patients with contact reactions to topical 2% and 5% minoxidil vehicle ingredients. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 241.
 11. Sánchez-Motilla JM, Pont V, Nagore E, Rodríguez-Serna M, Sánchez JL, Aliaga A. Pustular allergic contact dermatitis from minoxidil. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 283.
 12. Valsechi R, Cainelli T. Allergic contact dermatitis from minoxidil. *Contact Dermatitis* 1987; 17: 58-59.
 13. Tosti A, Bardazzi F, De Padova MP, Caponeri GM, Melino M, Veronesi S. Contact dermatitis to minoxidil. *Contact Dermatitis* 1985; 13: 275-276.
 14. Alomar A, Smandia JA. Allergic contact dermatitis from minoxidil. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 51-55.
 15. Whitmore E. The importance of proper vehicle selection in the detection of minoxidil sensitivity. *Arch Dermatol* 1992; 128: 653-656.
 16. Van Der Willigen AH, Dutrée-Meulenberg R, Stolz E, Geursen-Reitsma AM, Van Joost TH. Topical minoxidil sensitization in androgenic alopecia. *Contact Dermatitis* 1987; 17: 44-45.
 17. Suzuki K, Suzuki M, Akamatsu H, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis from minoxidil. Study of the cross-reaction to minoxidil. *Am J Contact Dermatitis* 2002; 13: 45-46.
 18. Veraldi S, Benelli C, Pigatto PD. Occupational allergic contact dermatitis from minoxidil. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 211.
 19. Ebner H, Müller E. Allergic contact dermatitis from minoxidil. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 316.