

ALERGIA A COSMETICOS

**Dr. Juan Honeyman
Profesor Titular de Dermatología
Universidad de Chile
Universidad Católica de Chile**

Los cosméticos pueden inducir reacciones de hipersensibilidad inmunológica o alergia, lo cual se constituye en un efecto adverso.

Se han descrito 5 variedades de alergia : Tipo I (hipersensibilidad inmediata mediada por IgE),; Tipo II (por anticuerpos o Citotóxica); Tipo III (Complejos inmunes con activación del complemento); Tipo IV (hipersensibilidad retardada o celular) y Tipo V (Hipersensibilidad granulomatosa). Con la excepción de las reacciones tipo II, los cosméticos pueden inducir todos estos mecanismos de alergia.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

Las manifestaciones clínicas pueden ser respiratorias tales como rinitis, fiebre de heno, asma alérgica o comprometer otros órganos originando conjuntivitis, alteraciones digestivas y en algunos casos con reacciones alérgicas severas como el shock anafiláctico. Las manifestaciones cutáneas se presentan con cuadros de urticaria aguda o crónica, urticarias de contacto o manifestaciones de atopia cutánea.

Las fragancias pueden provocar cuadros alérgicos de conjuntivitis y asma. (1) También se han descrito episodios asmáticos provocados por colorantes de las bases de maquillaje, como el Carmin, el cual puede incluso provocar asma ocupacional en carniceros que lo aspiran. (2,3)

Diversos estudios sobre asma ocupacional por cosméticos en peluqueras demuestran que esta es producida por persulfatos. Un paso más en esta línea ha sido la creación de un modelo animal para estudiar la sensibilidad a distintos productos que utilizan las peluqueras y que causan asma ocupacional en algunas de estas profesionales. Gracias a este modelo se pueden realizar pruebas de provocación para observar la respuesta pulmonar. (3, 4)

El shock anafiláctico con compromiso severo incluso con resultado de muerte se han descrito tintura de pelo. La parafenilendiamina es uno de los principales responsables de este tipo de reacciones. (6-10)

También se ha descrito con anestésicos y otros químicos incorporados a los pesticidas.(11)

Cosméticos capilares como los acondicionadores y tinturas pueden provocar urticaria de contacto. (12, 13) Se ha

descrito Urticaria de contacto con activación de IgE y estimulación de la liberación de histamina por los basófilos, con aceite de semilla de sésamo (incorporado a cosméticos), amonio cuaternario (Reacción cruzada con suxametonio). (14)

Un interesante trabajo en relación con reacciones alérgicas provocadas por la liberación de histamina por los mastocitos, es el hallazgo que un desodorante el 1,3-dimetoxi-5-metil benceno al 2% de Shiseido inhibe el prurito. El probable mecanismo es por la liberación de un neuropéptido, la sustancia P. Se establece de este modo una interrelación entre el estrés, prurito y un desodorante. (15)

REACCIONES ALÉRGICAS TIPO II Y III

Son excepcionales. Se han descrito un cuadro de enfermedad del suero caracterizado por angioedema provocado por activación de la cascada del complemento. (16) Experimentalmente se ha demostrado que los cosméticos que contienen aceites minerales pueden producir artritis experimental en ratas. (17)

REACCIONES ALÉRGICAS TIPO IV O DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDA

Son las más frecuentes, mientras que hace 20 años, la dermatitis de contacto por cosméticos representaba el 15%, en los últimos años, esta cifra ha alcanzado el 30%. Desodorantes, perfumes o fragancias, tintes de peluquería, maquillaje y cremas de uso diario son los principales productos de cosmética implicados en esta patología. (18-22)

El mecanismo de producción de la reacción alérgica tras la aplicación de un cosmético radica en su composición. En la mayor parte de los casos, estos productos contienen en su formulación sustancias antigénicas de bajo peso molecular (haptenos), capaces de penetrar fácilmente en la principal barrera de la piel (capa córnea) y, cuya actividad química es apta para unirse a los receptores de las células presentadoras de antígenos de la epidermis iniciando un proceso de sensibilización. Se activan los linfocitos T, los cuales liberan citoquinas Th-1 al contactar nuevamente con el hapteno.

Los agentes alérgenos que con mayor frecuencia producen una dermatitis de contacto son las fragancias, conservantes, colorantes de peluquería, resinas en cosméticos para uñas, filtros solares, emulsificantes, así como, los aceites derivados de las plantas y flores empleados en estos productos. Estas sustancias se encuentran en una medida u otra en todos los productos cosméticos, tales como cremas,

tintes de peluquería, colonias o perfumes, geles y lacas de uñas, maquillajes, protectores solares, desodorantes, etc. Numerosos otros componentes de los cosméticos pueden originar alergia de contacto Pueden ser producidos por preservantes, emulsiones, lubricantes, antioxidantes, humectantes, estabilizadores, pegamentos. (18- 22)

Las zonas del cuerpo en las que se produce con más frecuencia una dermatitis de contacto por cosméticos son la cara y, en especial, los párpados, pero también se pueden originar en el cuello, axilas, brazos, antebrazos y las manos. Mientras que en los labios se pueden dar casos de edema, eritema, descamación, y fisuras.

No sólo el contacto o aplicación directa sobre la piel puede originar eczema, sino también, las sustancias transportadas a través del aire pueden afectar las partes descubiertas de la cara y párpados, por ejemplo perfumes y las resinas de lacas de uñas. Además productos utilizados por la pareja u otro miembro de la familia pueden ser responsables de una dermatitis de contacto.

La dermatitis de contacto por cosméticos, es responsable de bajas laborales en sectores como la peluquería y enfermería o aquellos trabajadores en contacto con jabones conteniendo algunos conservantes alergénicos. La Tabla 1. resume los principales agentes cosméticos que pueden provocar una dermatitis de contacto. (18-22)

TABLA 1.-

Dermatitis de contacto alérgica por cosméticos

- a) Principales agentes causales :
- Acido Kojico (importante)
 - Parafenilendiamina
 - Preservantes de cosméticos
 - Filtros solares (Eusolex)
 - Antimicrobianos encosméticos
 - Timerosal
 - Cathon
- b) Dermatitis de contacto alérgica por fragancias Alergenos naturales frecuentes :
- Mezcla de fragancias.
 - Fragancias sintéticas
 - Hierbas
 - Aceite de coco
- c) Barníz ungüeval : El hipoalergénico puede producir eczema
- d) Toallas higiénicas femeninas :. Pueden contaminarse con estreptococos.
- e) Pastas dentales : Queilitis y estomatitis de contacto
- Aromatizantes (principales causantes)
 - Fragancias : terpeno cetona y L-carvona
 - Aceites mentolados

- f) **Hipersensibilidad a los materiales dentales**
- **Metales : Mercurio, Plata, Cobre, Zinc, Estaño (Amalgamas), Paladio, Platino, Aluminio, Oro.**
 - **Acrílicos : Metilmetacriato, etilenglicol metacrilato, etc.**
 - **Epoxi-resinas : Activadores e inhibidores.**
 - **Anestésicos locales : Tetracaína, lidocaína, etc.**
 - **Fragancias : Eugenol, Colofonia (Rosin) etc.**
 - **Antisépticos : Formaldehído, etc.**

Principales agentes causales.

El ácido Kojico es un importante agente sensibilizador.(23) Otro grupo importante son los preservantes de cosméticos y alimentos (24, 25) La Parafenilendiamina también produce dermatitis de contacto. (26) El Katon que es una mezcla de dos isotiazolinonas: clorometillisotiazolinona y metillisotiazolinona y se emplea en cosméticos como antimicrobiano en reemplazo de los parabenos, es otro agente frecuente. (27)

Al listado de agentes causales frecuentes se agregan el Timerosal (28) y el Eusolex, un importante ingrediente de los nuevos filtros solares. (29)

Dermatitis de contacto alérgica por fragancias.

La mayor sensibilización depende del vehículo en el cual las fragancias están incorporadas. La mayoría actúan por su capacidad sensibilizante y no como irritantes primarios. Esto se basa en el hecho que inducen alteración de las células de Langerhans con alteración de las caderinas E lo que permite que estas migren al ganglio y la expresión HLA-DR de las CL. (30)

Las mezclas de fragancias como por ejemplo las que contienen eugenol, isoeugenol, geraniol, oak moss de roble,, alfa-amil aldehído cinámico, alcohol cinámico e hidroxicitronela ,estimulan linfocitos T CD3(+), CD4(+), CD8 y HLA-DR(+).(31-33)

La alergia a las fragancias Aumenta con la edad Los perfumes pueden ser fotosensibilizantes y provocar reacciones alérgicas o de ftopigmentación. (34)

Los alergenos naturales frecuentes son las mezclas de fragancias y las hierbas. A las mezclas anteriormente mencionadas se agregan el moho de roble, el geraniol y los alfa amilos. Entre las hierbas fragantes que con mayor frecuencia producen eczema de contacto figura la familia compositae. De ellas hay 15 especies que dan alergia : arnica German y Manzanilla (Chamomilla recutita y Chamaemelum nobile), Calendula, Echinacea y elecampane (Inula helenium). (35-37) El

aceite de coco es otro producto aromatizante que incorporado a los perfumes origina con frecuencia alergia de contacto. (37)

Las fragancias sintéticas también pueden provocar eczema. El Lyrál , una fragancia sintética es muy sensibilizante. (38)

La sensibilización de las fragancias varía con el vehículo en el cual van incorporadas. La sensibilización potencial por el aldehído p-t-butil-alfa-metilhidrocinámico y el geraniol es mayor cuando el vehículo es etanol. Para el eugenol es el 3:1 etanol:dietil talato. El potencial de sensibilización de la hidroxicitronela es mayor con 1:3 etanol:dietil talate. (39)

Otras reacciones de contacto por cosméticos.

Entre una gran variedad de reacciones alérgicas, se han descrito casos de sensibilización al desodorante de las toallas higiénicas. (40)

Las pastas dentales causan con frecuencia reacciones alérgicas de contacto. Pueden producir no solo lesiones cutáneas sino que también manifestaciones sistémicas. Se han descrito Reacciones de hipersensibilidad inmediata como urticaria y angioedema. Pero con mayor frecuencia de observan las de hipersensibilidad retardada entre las cuales figuran dermatitis peribucal, de labios , facial , de los brazos y generalizada. En las mucosas pueden provocar estomatitis , glositis , aftas vecinas a zonas con amalgama , e incluso liquen plano. (41- 43)

Los aromatizantes son los que principalmente producen queilitis de contacto. (41)Fragancias (terpeno ketone y L-carvona)., aceites mentolados producen queilitis y estomatitis. (42)

Otra actividad que con frecuencia se producen alergias de contacto es la peluquería. En peluqueros atópicos y no atópicos la dermatitis de contacto de las manos producidas por cosméticos capilares es similar. (44- 46) El barníz ungüeoal puede producir dermatitis de contacto, incluso se ha descrito con barniz hipoalergénico. (47)

DIAGNOSTICO DE LAS ALERGIAS A COSMETICOS

Es útil recordar que muchas veces la reacción se debe a un mal uso del producto y no a una reacción de alergia, por ejemplo, la aplicación reiterada (varias veces en el mismo día) de desodorantes, dejarlo en contacto con la piel mas tiempo del debido (cremas depilatorias, tinturas para cabello) realizar masajes intensos después de la aplicación, o aplicarlo fuera del área de uso recomendado (crema de cara en párpados).

El diagnóstico en la mayoría de los casos se realiza con una buena historia clínica exámenes como el Prick test,

determinación de alérgenos por inmunoreacciones como la determinación de IgE específica al alérgenos, prueba del parche atópico y las pruebas de contacto.

En el estudio con pruebas de contacto con las cámaras Finn y el sistema TRUE test se ha observado discordancia entre ambos métodos, especialmente con las fragancias y los alérgenos de las gomas. Pueden existir casos de falsos negativos cuando se usa el test TRUE solamente. (48)

Por otra parte se ha demostrado que la sensibilización con perfumes aumenta en relación a la dosis, lo cual indica que con alérgenos débiles como las fragancias se puede provocar una alergia sub clínica, que no puede ser detectada con las pruebas de contacto. La manifestación clínica se produce solo cuando la cantidad de perfume utilizado es mayor. Esto explica que cuando para evaluar las fragancias con pruebas de contacto se emplean concentraciones mayores, aumenta la positividad del test sin que exista manifestaciones clínicas. En la práctica el número de exámenes positivos a las fragancias es mayor que la incidencia de alergia a perfumes. (49)

REACCIONES ALÉRGICAS TIPO V

Recientemente se ha descrito un quinto tipo de alergia. Se separa de la hipersensibilidad retardada tipo IV ya que esta última sería la responsable del desarrollo de lesiones granulomatosas. (50, 51)

Los cosméticos empleados en los implantes de diversas sustancias inducen como complicación lesiones granulomatosas en algunos pacientes. El ácido hialurónico entre otros materiales de implante puede favorecer la inflamación y provocar la formación de granulomas. (52)

MANEJO DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS A COSMÉTICOS

Una reacción alérgica confirmada por exámenes clínicos y de laboratorio debe ser tratada con medicamentos tópicos o sistémicos según el tipo y la gravedad del cuadro. Antiinflamatorios, antihistamínicos, corticoesteroides, inmunomoduladores químicos o biológicos son las armas terapéuticas que el especialista dispone en la actualidad.

En el manejo de estos casos se requiere como primera medida evitar los productos que contienen el alérgeno responsable de la alergia en forma permanente. En este sentido, en muchos países, todos los cosméticos están obligados a incluir todas las sustancias que lo componen en el embalaje. De esta manera, un paciente bien informado puede reconocer el alérgeno en un cosmético y de esta forma evitarlo

En cosmética se han desarrollado los cosméticos hipoalergénicos con el objeto de emplearlos en las personas alérgicas. Un producto sólo puede denominarse hipoalergénico si su composición no incluyera sustancias cosméticas alergénicas. Pero esto no siempre ocurre, en la mayoría de los casos sólo describen ciertos alérgenos específicos, nunca todos. Por ejemplo, las personas alérgicas sólo a fragancias si podrían utilizar un producto hipoalergénico libre de ellas.

En 1977, la Food Drugs Agency acordó que la definición de la FDA "hipoalergénico" o términos similares en cosméticos era inexistente, ya que los ingredientes básicos en los primeros son los mismos que en otros productos para el mismo uso. "La denominación no está legalmente protegida. En consecuencia cualquier producto puede atribuirse el término de hipoalergénico después de superar ciertas pruebas, no estandarizadas, sobre la piel. Por lo que, a juicio de los expertos, este término no tendría ningún valor científico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Millqvist E, Bengtsson U, Lowhagen O. Provocations with perfume in the eyes induce airway symptoms in patients with sensory hyperreactivity. *Allergy*. 1999; 54(5):495-9.
- 2.- Tabar AI, Acero S, Arregui C, Urdanoz M, Quirce S. Asma y alergia inducido por el colorante carmine. *An Sist Sanit Navar*. 2003;26 Suppl 2:65-73.
- 3.- Anibarro B, Seoane J, Vila C, Mugica V, Lombardero M. Occupational asthma induced by inhaled carmine among butchers. *Int J Occup Med Environ Health*. 2003;16(2):133-7.
- 4.- Muñoz X, Culebras M, Cruz MJ, Morell F. Occupational asthma related to aescin inhalation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Mar;96(3):494-6.
- 5.- Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D y cols. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet*. 2007 Jul 28;370(9584):336-41
- 6.- Goldberg BJ, Herman FF, Hirata I. Systemic anaphylaxis due to an oxidation product of p-phenylenediamine in a hair dye. *Ann Allergy*. 1987; 58(3):205-8.

- 7.- Belton AL, Chira T. Fatal anaphylactic reaction to hair dye. *Am J Forensic Med Pathol.* 1997; 18(3):290-2.
- 8.- Pasche-Koo F, French L, Piletta-Zanin PA, Hauser C. Contact urticaria and shock to hair dye. *Allergy.* 1998 Sep; 53(9):904-5. No abstract available.
- 9.- Niinimaki A, Niinimaki M, Makinen-Kiljunen S, Hannuksela M. Contact urticaria from protein hydrolysates in hair conditioners. *Allergy.* 1998; 53(11):1078-82.
- 10.- Goldberg BJ, Herman FF, Hirata I. Systemic anaphylaxis due to an oxidation product of p-phenylenediamine in a hair dye. *Ann Allergy.* 1987 58(3):205-8.
- 11.- Weston A, Assem ES. Possible link between anaphylactoid reactions to anaesthetics and chemicals in cosmetics and biocides. *Agents Actions.* 1994 ; 41 Spec No: C138-9
- 12.- Yamamoto A, Morita A, Tsuji T, Suzuki K, Matsunaga K. Contact urticaria from geraniol. *Contact Dermatitis.* 2002 ;46(1):52.
- 13.- Barbaud A. Contact urticaria. *Ann Dermatol Venereol.* 2001; 128 (10 Pt 2): 1161-5. Review.
- 14.- Kanny G, De Hauteclocque C, Moneret-Vautrin DA. Sesame seed and sesame seed oil contain masked allergens of growing importance. *Allergy.* 1996; 51(12): 952-7.
- 15.- Hosoi J, Tanida M, Tsuchiya T. Regulation of plasma substance P and skin mast cells by odorants. *J Cutan Med Surg.* 2003 Jul-Aug;7(4):287-91.
Shiseido Life Science Research Center, Yokohama 236-8643, Japan.
junichi.hosoi@to.shiseido.co.jp
- 16.- Kotowski KE. Serum sickness due to hair straightener. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982 Feb 13; 284(6314):470-1.
- 17.- Sverdrup B, Klareskog L, Kleinau S. Common commercial cosmetic products induce arthritis in the DA rat. *Environ Health Perspect.* 1998 ; 106(1):27-32.
- 18.- Vigan M. [Contact dermatitis due to cosmetics] *Ann Dermatol Venereol.* 2003

- Apr;130(4):467-71. French.
- 19.- Vigan M. New allergens in cosmetics. *Cosmetovigilance. Ann Dermatol Venereol.* 1997;124(8):571-5.
- 20.- Dooms-Goossens A. Cosmetics as causes of allergic contact dermatitis. *Cutis.* 1993 Nov;52(5):316-20. Review.
- 21.- Remaut K, Thune P. Occurrence of cosmetic allergy *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1992 Apr 10;112(10):1275-7.
- 22.- Kist JM, el-Azhary RA, Hentz JG, Yiannias JA. The contact allergen replacement database and treatment of allergic contact dermatitis. *Arch Dermatol.* 2004 ;140(12):1448-50. Cometarios en: *Arch Dermatol* 2004;140(12):1529-30.
- 23.- Nakagawa M, Kawai K, Kawai K. Contact allergy to kojic acid in skin care products. *Contact Dermatitis.* 1995 Jan;32(1):9-13.
- 24.- Sasseville D. Hypersensitivity to preservatives. *Dermatol Ther.* 2004; 17(3):251-63.
- 25.- Kiec-Swierczynska M, Krecisz B, Swierczynska-Machura D. Allergy to cosmetics. II. *Preservatives Med Pr.* 2004;55(3):289-92.
- 26.- Dawe SA, White IR, Rycroft RJ, Basketter DA, McFadden JP. Active sensitization to para-phenylenediamine and its relevance: a 10-year review. *Contact Dermatitis.* 2004 Aug;51(2):96-7.
- 27.- Ledieu G, Martin P, Thomas P. Contact hypersensitivity to Kathon CG. *Apropos of 35 cases among 977 tested subjects. Ann Dermatol Venereol.* 1991;118(3):181-9. Review.
- 28.- Suneja T, Belsito DV. Thimerosal in the detection of clinically relevant allergic contact reactions. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Jul;45(1):23-7.
- 29.- Roberts DL. Contact allergy to Eusolex 8021. *Contact Dermatitis.* 1988; 18(5):302-3.
- 30.- Verrier AC, Schmitt D, Staquet MJ. Fragrance and contact allergens in vitro modulate the HLA-DR and E-cadherin expression on human epidermal

- Langerhans cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999 Sep;120(1):56-62.
- 31.- Sieben S, Hertl M, Al Masaoudi T, Merk HF, Blomeke B. Characterization of T cell responses to fragrances. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2001;172(3):172-8.
- 32.- Johansen JD, Menne T. The fragrance mix and its constituents: a 14-year material. *Contact Dermatitis*. 1995 Jan;32(1):18-23.
- 33.- Piriou-Robaglia A, Robaglia JL, Bonerandi JJ. Dermatitis from contact with Perfume. *Allerg Immunol (Paris)*. 1990 Sep;22(7):274-9.
- 34.- Buckley DA, Rycroft RJ, White IR, McFadden JP. The frequency of fragrance allergy in patch-tested patients increases with their age. *Br J Dermatol*. 2003 Nov;149(5):986-9.
- 35.- Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Frosch PJ, Uter W; IVDK. Contact allergy to fragrances: frequencies of sensitization from 1996 to 2002. Results of the IVDK*. *Contact Dermatitis*. 2004 Feb; 50(2):65-76.
- 36.- Paulsen E. Contact sensitization from Compositae-containing herbal remedies and cosmetics. *Contact Dermatitis*. 2002 Oct;47(4):189-98
- 37.- Emmett EA, Wright RC. Allergic contact dermatitis from TEA-Coco hydrolyzed protein. *Arch Dermatol*. 1976 Jul;112(7):1008-9.
- 38.- Frosch PJ, Johansen JD, Menne T, Rastogi SC, Bruze M, Andersen KE, Lepoittevin JP, Gimenez Arnau E, Pirker C, Goossens A, White IR. Lyr al is an important sensitizer in patients sensitive to fragrances. *Br J Dermatol*. 1999 Dec;141(6):1076-83.
- 39.- Lalko J, Isola D, Api AM. Ethanol and diethyl phthalate: vehicle effects in the local lymph node assay. *Int J Toxicol*. 2004 May-Jun; 23(3):171-7.
- 40.- Borgatta L. Sensitivity to deodorant sanitary pads. *JAMA*. 1978 Sep 15;240(12):1239-40.
- 41.- Francalanci S, Sertoli A, Giorgini S, Pigatto P, Santucci B, Valsecchi R. Multicentre study of allergic contact cheilitis from toothpastes. *Contact Dermatitis*. 2000 Oct;43(4):216-22.

- 42.- Ophaswongse S, Maibach HI. Allergic contact cheilitis. Contact Dermatitis. 1995 Dec;33(6):365-70.
- 43.- Hausen BM. Toothpaste allergy. Dtsch Med Wochenschr. 1984 Feb 24;109(8):300-2.
- 44.- Sutthipisal N, McFadden JP, Cronin E. Sensitization in atopic and non-atopic hairdressers with hand eczema. Contact Dermatitis. 1993 Oct;29(4):206-9.
- 45.- Guerra L, Bardazzi F, Tosti A. Contact dermatitis in hairdressers' clients. Contact Dermatitis. 1992 Feb;26(2):108-11. 2004
- 46.- Reygagne A, Garnier R, Efthymiou ML, Gervais P. Glycerol monothioglycolate eczema in a hairdresser. Persistence of the allergen in the hair several weeks after the application of a permanent. J Toxicol Clin Exp. 1991 May-Jun;11(3-4):183-7.
- 47.- Shaw S. A case of contact dermatitis from 'hypoallergenic' nail varnish. Contact Dermatitis. 1989 May;20 (5):385.
- 48.- Sherertz EF, Fransway AF, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Maibach HI, Marks JG Jr, Mathias CG, Pratt MD, Rietschel RL, Taylor JS. Patch testing discordance alert: false-negative findings with rubber additives and fragrances. J Am Acad Dermatol. 2001 Aug;45(2):313-4.
- 49.- Hostynek JJ, Maibach HI. Thresholds of elicitation depend on induction conditions. Could low level exposure induce sub-clinical allergic states that are only elicited under the severe conditions of clinical diagnosis? Food Chem Toxicol. Nov;42(11):1859-65.
- 50.- Sandor M, Weinstock JV, Wynn TA. Granulomas in schistosome and mycobacterial infections: a model of local immune responses. Trends Immunol. 2003 Jan;24(1):44-52. Review.
- 51.- Hogan LH, Heninger E, Elsner RA, Vonderheid HA, Hulseberg P, Co D, Sandor M. Requirements for CD4(+) T cell levels in acute Mycobacterium bovis strain bacille Calmette Guerin (BCG)-induced granulomas differ for

optimal mycobacterial control versus granuloma formation. Int Immunol.

2007 May;19(5):627-33.

53.- Filion MC, Phillips NC. Pro-inflammatory activity of contaminating DNA in

hyaluronic acid preparations. J Pharm Pharmacol. 2001 Apr; 53(4):555-61.