

La química y los alérgenos más comunes

GIMENEZ-ARNAU Elena

Dermatochemistry
University of Strasbourg-CNRS UMR 7177
Institut le Bel
4 Rue Blaise Pascal
67081 Strasbourg
France

INTRODUCCION

El objetivo de este capítulo es el de familiarizar al lector con las estructuras químicas de los compuestos o moléculas más incriminados en la dermatitis alérgica de contacto (DAC).

La química juega un papel esencial en la DAC. Está presente a lo largo de todo el proceso biológico que va a conducir al paciente hacia un estado de hipersensibilidad retardada. La penetración del alérgeno en la epidermis está controlada por las propiedades físico químicas de éste. La formación del complejo hapteno-proteína está basada en la creación de *enlaces químicos*. Desde el punto de vista de la química, es una de las etapas esenciales de las fases aferente y eferente de la DAC. Este complejo, resultado de la interacción entre el hapteno (molécula pequeña de bajo peso molecular, < 1.000 Dalton) y una proteína cutánea, es fundamental para que el desencadenamiento de la DAC sea posible. En fin, los fenómenos de reconocimiento molecular entre el antígeno, las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad y los receptores de los linfocitos T son del dominio de la química supramolecular.

ESTRUCTURAS QUIMICAS DE LOS ALERGENOS MAS COMUNES

La Tabla I contiene las estructuras moleculares de los principales compuestos químicos responsables de DAC. Para cada compuesto el número de registro del *Chemical Abstract Service* (CAS) está indicado. Los principales *grupos químicos* (reactividad) presentes en estos alérgenos responsables de la formación del complejo hapteno-proteína están también indicados.

MECANISMOS DE REACCION

Los *enlaces químicos* representan interacciones electrónicas entre átomos. Pueden ser más o menos fuertes y se caracterizan por su energía de disociación, reflejo de su estabilidad.

En el caso de los metales, o sales de metales, se forman *enlaces de coordinación* con átomos ricos en electrones como el nitrógeno, el oxígeno, el azufre y el fósforo. Estos complejos de coordinación se caracterizan por el número de ligandos implicados y por una geometría marcada por el metal y por su grado de oxidación. Así, el cobalto Co^{++} tiene una geometría tetraédrica, el níquel Ni^{++} cuadrilátero, y el cromo Cr^{+++} octaédrica con seis ligandos.¹

En el caso de todos los otros alérgenos, la interacción hapteno-proteína se produce a través de la formación de *enlaces covalentes*. Se producen por la compartición de electrones entre dos átomos. Los pares de electrones compartidos están representados en la molécula por una línea. Los dos electrones necesarios para la creación del enlace pueden proceder de cada uno de los dos átomos implicados, hablándose entonces de *reacción de tipo radicalario*, o bien ser aportados por uno de los dos átomos, rico en electrones, para compartirlos con el otro átomo, pobre en electrones. Se habla entonces de la *reacción entre un nucleófilo* (rico en electrones) **y un electrófilo** (pobre en electrones). Estos dos términos, nucleófilo y electrófilo, denotan la capacidad de una molécula, o más bien, de un átomo de esta molécula, de dar o de recibir electrones para formar un enlace. Los centros nucleófilos son "ricos" en electrones y parcialmente cargados negativamente. Los centros electrófilos, al contrario, son deficitarios en electrones y parcialmente cargados positivamente.²

Los principales **mecanismos de formación de enlaces covalentes** de tipo nucleófilo-electrófilo implicados en la DAC pueden clasificarse en tres grandes tipos: la sustitución nucleófila sobre un centro saturado o insaturado y la adición nucleófila (Figura 1). La *sustitución nucleófila* sobre un centro saturado consiste en el ataque de un nucleófilo (Nu) sobre un carbono electrófilo que tiene cuatro enlaces simples. El

átomo de carbono, con cuatro electrones en su capa de valencia, puede compartir cada uno de estos electrones con otro átomo, formando cuatro enlaces covalentes. Lógicamente, un nuevo enlace sólo se puede crear si uno de los cuatro enlaces existentes inicialmente se rompe. El resultado global será el desplazamiento de uno de los grupos de la molécula inicial por el Nu. Una reacción de *substitución nucleófila* puede igualmente producirse sobre un centro insaturado (el carbono tiene uno o varios enlaces múltiples). Es el caso, por ejemplo, de los derivados halobencénicos que poseen grupos nitro (NO₂). El grupo nitro, fuertemente captador de electrones, estabiliza un intermediario que se forma por ataque del Nu en el carbono portador del halógeno. En una segunda etapa el halógeno se expulsa con regeneración del anillo aromático. El Nu ha substituido al halógeno en la molécula inicial. La *adición nucleófila* es la adición (sin desplazamiento de ningún grupo) de un Nu sobre un centro electrófilo insaturado. Es un mecanismo similar a la primera etapa de la substitución nucleófila sobre un centro insaturado, pero la ausencia de un grupo saliente no permite la creación de nuevo del enlace múltiple.

Existen muchos grupos químicos pobres en electrones, electrófilos, presentes en los alérgenos de contacto, capaces de reaccionar con los nucleófilos biológicos a través de la formación de enlaces covalentes. En la Tabla II se resumen los grupos químicos electrófilos encontrados con más frecuencia en la DAC. También se indica el tipo de mecanismo con el que reaccionan con grupos nucleófilos (i.e. cadenas laterales de amino ácidos como la cisteína, la lisina o la histidina entre otros), el tipo de aducto formado y un ejemplo concreto.

Existen también compuestos que no son alérgenos pero que adquieren un poder sensibilizador al aparecer en su estructura molecular un grupo químico reactivo después de una etapa de oxidación, por vía metabólica (**prohaptenos**) o bien por simple oxidación en contacto con el aire (**prehaptenos**).

Diversos procesos metabólicos se producen en la piel con el objetivo de eliminar por detoxificación las moléculas "extranjeras" al organismo que consiguen atravesar la capa córnea. Estos fenómenos de metabolización pueden en algunos casos transformar las moléculas en derivados con propiedades electrófilas y, en consecuencia, en alérgenos potenciales. Estos procesos de metabolización se basan principalmente en reacciones de oxidación por sistemas enzimáticos de hidroxilación como el citocromo P450. Pero también se encuentran en la piel las monoamino oxidasas, que convierten las aminas en aldehídos, y las peroxidasas, que pueden convertir los derivados aromáticos (aminados o hidroxilados) muy ricos en electrones en quinonas, muy ávidas de electrones. Los catecoles de cadena larga, responsables de la DAC por poison ivy (*Rhus radicans* L.) y por poison oak (*Rhus diversiloba* T.), son oxidados *in vivo* y convertidos en *orto*-quinonas altamente reactivas. Lo mismo ocurre con los derivados de la para-fenilendiamina o con las hidroquinonas responsables de la alergia por plantas de la especie *Phacelia crenulata* Torr., que son metabolizadas en *para*-quinonas electrófilas. Otro ejemplo de prohapteno son los tulipósidos A y B, presentes en los bulbos de tulipán (*Tulipa gesneriana* L.), que pueden hidrolizarse por vía enzimática para liberar las tulipinas A y B que son los alérgenos verdaderos.²

A su vez, algunas de las sustancias alergénicas han sido transformadas previamente siguiendo vías no enzimáticas. El oxígeno atmosférico puede ser imprescindible en el paso de la sustancia original al verdadero hapteno. Por ejemplo, muchos terpenos naturales se oxidan de forma espontánea cuando están en presencia de oxígeno dando lugar a derivados alergénicos. Es el caso del ácido abiético, principal componente de la colofonia, que se transforma en hidroperóxido alergénico. El *d*-limoneno, muy utilizado en la industria como fragancia, y el linalol, responsable del eccema de contacto al ylang ylang (*Cananga odorata* Hook. f. & Thoms.) y a la lavanda (*Lavandula latifolia* L.), también se oxidan muy fácilmente dando

lugar a hidroperóxidos alergénicos. Es interesante señalar que, durante los últimos diez años, se han realizado diversos estudios sobre el poder alergénico de los hidroperóxidos alílicos derivados de la auto-oxidación de los terpenos. Estos estudios sugieren la intervención de mecanismos de tipo radicalario para la interacción hapteno-proteína, diferentes de los aceptados clásicamente de tipo nucleófilo-electrófilo.^{3,4}


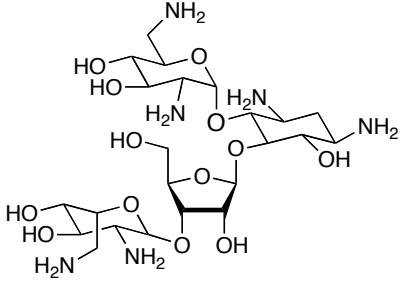
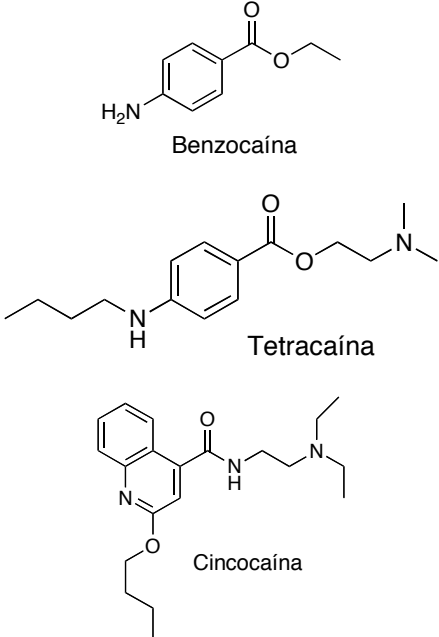
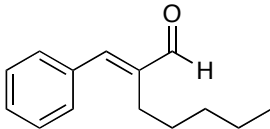
CONCLUSION

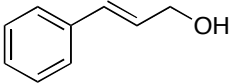
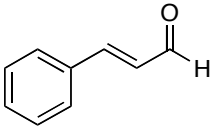
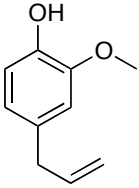
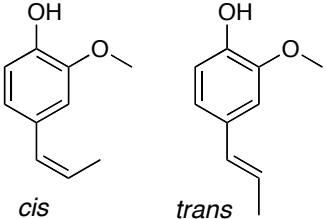
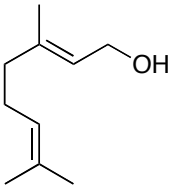
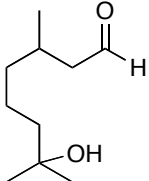
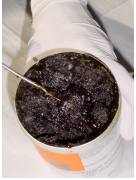
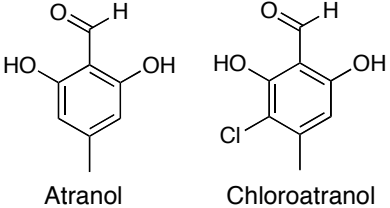
El conocimiento de la química aplicada a la DAC permite, en muchos casos, establecer relaciones de estructura-actividad entre los alérgenos y su poder sensibilizador. Estas relaciones de estructura-actividad pueden ser particularmente útiles para comprender y predecir los casos de alergia cruzada, que se dan cuando un paciente reacciona a moléculas diferentes de las que lo han sensibilizado. Los dos factores principales que controlan el reconocimiento molecular del antígeno por los receptores específicos de las células T son las funciones químicas y la compatibilidad de la geometría espacial. La identidad de la función química es muy importante pero no es suficiente para comprender todas las relaciones de estructura-actividad. Los receptores son también muy sensibles al volumen y a la forma de las moléculas. Estas deberán tener una talla y una geometría espacial vecinas para poder ser reconocidas. Así, moléculas como la tulipina A y la alantolactona, aunque ambas tienen en su estructura química una α -metilen- γ -butirolactona, ocupan un volumen espacial demasiado diferente para poder dar alergias cruzadas. Se dan casos de la alergia cruzada, sin embargo, entre la alantolactona y la isoalantolactona, ambas con la misma funcionalidad química y la misma estructura espacial. En definitiva, un conocimiento "químico" de la DAC es básico, tanto desde el punto de vista de la investigación fundamental, como desde el punto de vista clínico, puesto que permite indicar al paciente los compuestos que le causan alergia y por qué, e informarle de aquellos de estructura vecina que pueden ser candidatos alergénicos.

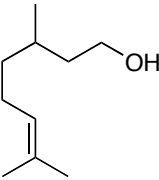
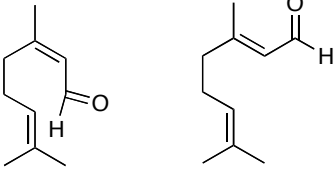
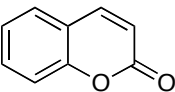
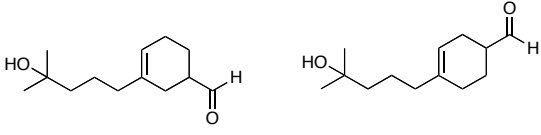
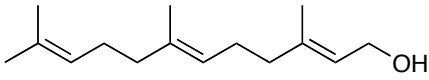
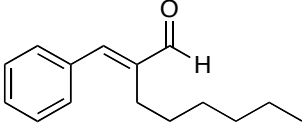
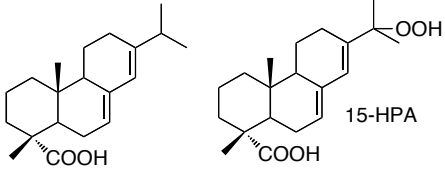
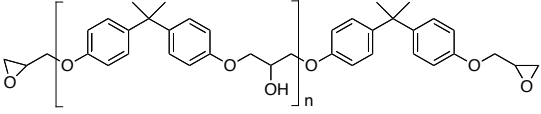
REFERENCIAS

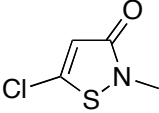
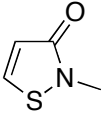
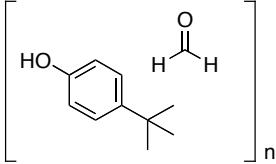
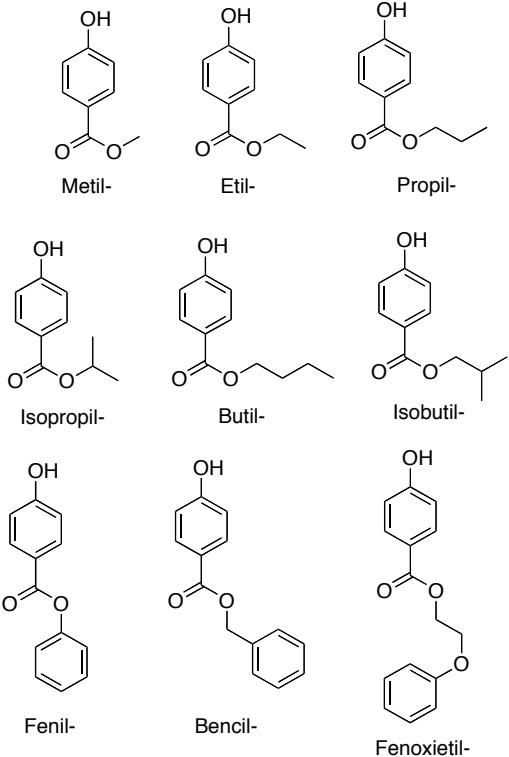
1. Lidén C, Bruze M, Thyssen JP, Menné T. Metals. En: Johansen JD, Frosch Pj, Lepoittevin JP, Eds. Contact Dermatitis 5ª ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. p. 643-679.
2. Lepoittevin JP. Molecular aspects in allergic and irritant contact dermatitis. En: Johansen JD, Frosch Pj, Lepoittevin JP, Eds. Contact Dermatitis 5ª ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. p. 91-110.
3. Kao D, Chaintreau A, Lepoittevin JP, Giménez-Arnau E. Mechanistic studies on the reactivity of sensitizing allylic hydroperoxides : investigation of the covalent modification of amino acids by carbon-radical intermediates. Toxicol Res. 2014; 3: 278-289.
4. Kao D, Chaintreau A, Lepoittevin JP, Giménez-Arnau E. Synthesis of allylic hydroperoxides and EPR spin-trapping studies on the formation of radicals in iron systems as potential initiators of the sensitizing pathway. J Org Chem. 2011; 76 (15): 6188-6200.

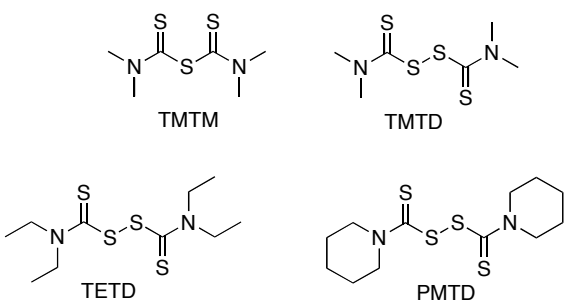
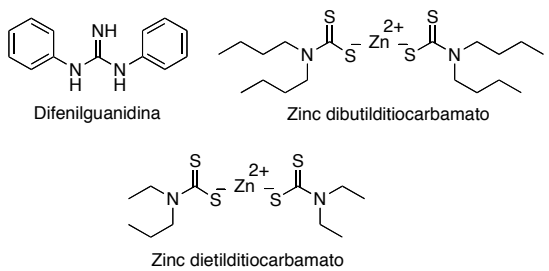
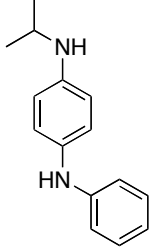

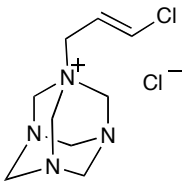
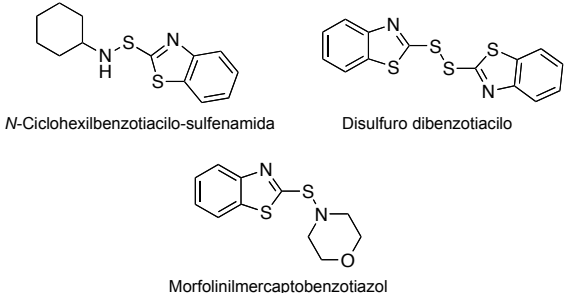
Tabla I. Estructuras moleculares de los alérgenos más comunes.

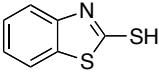
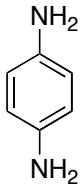
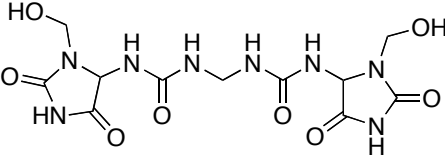
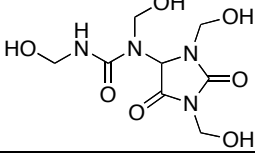
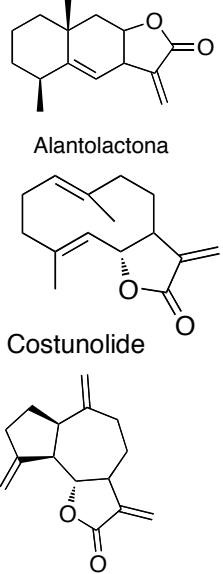
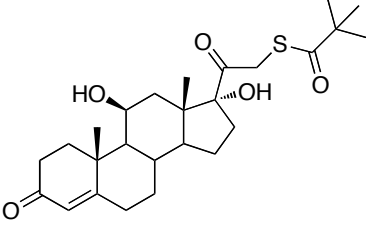
<p>Sulfato de níquel Número de registro CAS: [7786-81-4] Grupo químico: metal Sal que puede presentarse en forma hidratada (hexa- o heptahidratada)</p>	<p style="text-align: center;">NiSO_4</p>
<p>Lanolina Número de registro CAS: [8006-54-0] Cera natural, de textura similar a la de la vaselina. Abunda en la lana del ganado ovino en general. Se la considera un potente hidratante y emoliente.</p>	
<p>Sulfato de neomicina Número de registro CAS: [1404-04-2] Grupo químico: glicósido; amina</p> <p>Antibiótico de estructura compleja de la familia de los aminoglicósidos. Constituido de neomicina A (neamina) y de un isómero neobiosamina.</p>	
<p>Dicromato potásico Número de registro CAS: [1404-04-2] Grupo químico: metal Sal de color intenso anaranjado. Oxidante fuerte.</p>	<p style="text-align: center;">$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$</p>
<p>Mezcla de caínas Benzocaína Número de registro CAS: [94-09-7] Tetracaína Número de registro CAS: [94-24-6] Cincocaína Número de registro CAS: [85-79-0]</p> <p>Grupo químico: éster; amida; amina aromática oxidable</p> <p>Mezcla de anestésicos locales del grupo "para".</p>	 <p style="text-align: center;">Benzocaína</p> <p style="text-align: center;">Tetracaína</p> <p style="text-align: center;">Cincocaína</p>
<p>Amil cinamaldehído (aldehído α-amil cinámico) Número de registro CAS: [122-40-7] Grupo químico: aldehído α,β-insaturado Componente del Fragrance Mix I Derivado de oxidación del cinamaldehído.</p>	
<p>Alcohol cinámico (3-fenil-2-propenol) Número de registro CAS: [104-54-1] Grupo químico: alcohol oxidable Componente del Fragrance Mix I Se encuentra en forma esterificada en el estoraque, el bálsamo del Perú y las hojas de canela. Forma un sólido</p>	

<p>cristalino blanco cuando puro, o un aceite de color amarillo cuando incluso es ligeramente impuro. De origen sintético se obtiene por reducción del cinamaldehído o bien del diacetato de cinamaldehído. Olor característico descrito como dulce, balsámico, jacinto, picante y verde.</p>	
<p>Cinamalehído (3-fenil-2-propenal) Número de registro CAS: [104-55-2] Grupo químico: aldehído α,β-insaturado Componente del Fragrance Mix I Componente principal de la esencia de canela. Se obtiene por síntesis a partir de benzaldehído y acetaldehído, o por reducción del ácido cinámico.</p>	
<p>Eugenol Número de registro CAS: [97-53-0] Grupo químico: fenol oxidable Componente del Fragrance Mix I Compuesto aromático de la familia de los fenilpropenos. Presente esencialmente en el clavo. Muy usado en farmacia, en medicamentos y en dentistas por sus propiedades antisépticas y analgésicas.</p>	
<p>Isoeugenol Número de registro CAS: [97-54-1] <i>cis</i>-isoeugenol: [5912-86-7] <i>trans</i>-isoeugenol: [5932-68-3] Grupo químico: fenol oxidable Componente del Fragrance Mix I Mezcla de dos isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i>. Compuesto aromático de la familia de los fenilpropenos. Constituyente importante del aceite esencial ylang-ylang y otros. Puede obtenerse por isomerización del eugenol.</p>	
<p>Geraniol Número de registro CAS: [106-24-1] Grupo químico: alcohol oxidable; terpeno oxidable Componente del Fragrance Mix I Derivado terpénico, constituyente principal del aceite de rosa y de palmarosa. Se encuentra también en numerosos aceites esenciales como la citronela o el ylang-ylang.</p>	
<p>Hidroxicitronelal Número de registro CAS: [107-75-5] Grupo químico: aldehído Componente del Fragrance Mix I Derivado terpénico, líquido amarillo con olor dulce floral.</p>	
<p>Oak Moss – Musgo de Roble Componente del Fragrance Mix I Extracto natural vegetal, <i>Evernia Prunastri</i>, utilizado en perfumería. Los constituyentes alérgenos identificados en el extracto son el atranol y el cloroatranol. Atranol Número de registro CAS: [526-37-4] Cloroatranol Número de registro CAS: [57074-21-2] Grupo químico: aldehído; fenol oxidable</p>	 

<p>Citronelol Número de registro CAS: [106-22-9][26489-01-0] Grupo químico: alcohol oxidable, terpeno oxidable Componente del Fragrance Mix II Derivado terpénico presente en los aceites esenciales de rosa y de geranio.</p>	
<p>Citral Mezcla de neral y de geranial Número de registro CAS: [5292-40-5][141-27-5][106-26-3] Grupo químico: aldehído α,β-insaturado Componente del Fragrance Mix II Aldehído perfumado utilizado en perfumería y como agente de sabor.</p>	 <p style="text-align: center;">Neral Geranial</p>
<p>Cumarina Número de registro CAS: [91-64-5] Grupo químico: lactona Componente del Fragrance Mix II Lactona aromática presente en la haba tonka y otros vegetales. De agradable olor dulce y sabor amargo.</p>	
<p>Hidroxiimetilpentaciclohexeno carboxaldehído Hidroxiisohexil-3-ciclohexeno carboxaldehído; HICC; Lyrál® Número de registro CAS: [31906-04-4] Grupo químico: aldehído Componente del Fragrance Mix II Mezcla de dos isómeros y uno de los alérgenos mas frecuentes en los perfumes.</p>	
<p>Farnesol Número de registro CAS: [4602-84-0] Componente del Fragrance Mix II Grupo químico: alcohol oxidable; terpeno oxidable Presente en pequeña cantidad en Myroxylon pereirae y en los brotes de álamo. Es una mezcla de cuatro isómeros <i>cis/trans</i>.</p>	
<p>α-Hexil cinamaldehído Número de registro CAS: [101-86-0] Grupo químico: aldehído α,β-insaturado Componente del Fragrance Mix II Encontrado particularmente en la esencia de manzanilla</p>	
<p>Acido abiético Número de registro CAS: [514-10-3] Grupo químico: terpeno oxidable Diterpeno que se encuentra en una multitud de resinas de coníferas (pinos, abetos ...) y constituyente mayor de la colofonia. Forma parte de la familia de los ácidos resinicos y es la base de la familia de los abietanos. Se oxida en contacto con el aire para formar el ácido 15-hidroperoxiabiético (15-HPA) sensibilizador.</p>	 <p style="text-align: center;">COOH 15-HPA</p>
<p>Resinas epoxi del tipo bisfenol A Grupo químico: epóxido Resinas sintetizadas a partir de bisfenol A y de epiclorhidrina. Los endurecedores son aminas (etilendiamina, dietilentriamina, trietilentetramina, soforona diamina, trietilentriamina y 4,4'-diaminofenilmetano) o anhídridos de ácidos (anhídrido ftálico).</p>	

<p>Metilcloroisotiazolinona-MCI Número de registro CAS: [26172-55-4] Grupo químico: isotiazolinona; cetona α,β-insaturada Asociada a la metilisotiazolinona por sus propiedades bactericidas. Componente del Kathon® CG (Cosmetic Grade).</p>	
<p>Metilisotiazolinona-MI Número de registro CAS: [2682-20-4] Grupo químico: isotiazolinona; cetona α,β-insaturada Componente del Kathon® CG (Cosmetic Grade), mezcla 3:1 de MCI y de MI.</p>	
<p>Diclorhidrato de etilendiamina Número de registro CAS: [333-18-6] Grupo químico: amina oxidable</p>	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$
<p>Cloruro de cobalto Número de registro CAS: [7646-79-9] (anhidro) [16544-92-6] (dihidrato) [7791-13-1] (hexahidrato) Grupo químico: metal Se encuentra normalmente en la forma hexahidrato de color violeta, mientras que la forma pura anhídrica es de color azul cielo.</p>	CoCl_2
<p>Resina de <i>para-tert</i>-butil formaldehído Número de registro CAS: [25085-50-1] Grupo químico: aldehído; fenol oxidable Utilizada en la fabricación de pegamentos y en la construcción.</p>	
<p>Mezcla de parabenos Metilparabeno Número de registro CAS: [99-76-3] Etilparabeno Número de registro CAS: [120-47-8] Propilparabeno Número de registro CAS: [94-13-3] Isopropilparabeno Número de registro CAS: [4191-73-5] Butilparabeno Número de registro CAS: [94-26-8] Isobutilparabeno Número de registro CAS: [4247-02-3] Fenilparabeno Número de registro CAS: [17696-62-7] Bencilparabeno Número de registro CAS: [94-18-8] Fenoxietilparabeno Número de registro CAS: [55468-88-7]</p> <p>Grupo químico: éster; fenol</p> <p>Los parabenos son ésteres del ácido <i>para</i>-hidroxibenzoico usados como conservantes en los productos cosméticos, medicamentos y en la alimentación.</p>	

<p>Mezcla tiuram Tetrametil tiuram monosulfuro TMTM Número de registro CAS: [97-74-5] Tetrametil tiuram disulfuro TMTD Número de registro CAS: [137-26-8] Dipentametilén tiuram disulfuro PMTD Número de registro CAS: [94-37-1] Tetraetil tiuram disulfuro TETD Número de registro CAS: [97-77-8]</p> <p>Grupo químico: tiuram Productos químicos que se utilizan en la fabricación del caucho (aceleradores de vulcanización). Pueden encontrarse en gomas de todo tipo, tanto de uso industrial como doméstico.</p>	 <p>TMTM TMTD</p> <p>TETD PMTD</p>
<p>Mezcla carba Difenilguanidina Número de registro CAS: [102-06-7] Zinc dibutilditiocarbamato Número de registro CAS: [136-23-2] Zinc dietilditiocarbamato Número de registro CAS: [14324-55-1]</p> <p>Grupo químico: ditiocarbamato; guanidina</p> <p>Aceleradores en la manufacturación del caucho.</p>	 <p>Difenilguanidina Zinc dibutilditiocarbamato</p> <p>Zinc dietilditiocarbamato</p>
<p>N-Isopropil-N'-fenil-para-fenilendiamina IPPD Número de registro CAS: [101-72-4] Grupo químico: amina oxidable Derivado de <i>para</i>-fenilendiamina utilizado en la química del caucho. Actúa como antioxidante y antiozonante.</p>	
<p>Formaldehído CH₂O Número de registro CAS: [50-00-0] Grupo químico: aldehído El miembro más simple de la familia química de los aldehídos. A temperatura ambiente es un gas inflamable. Soluble en agua, forma la solución de formol. Polimeriza en el agua en forma de para formaldehído, de modo que el formol no contiene muchos monómeros de CH₂O.</p>	
<p>Quaternium 15 Dowicil 200 Número de registro CAS: [4080-31-3]/[103638-29-5]/[60789-82-4] Es un amonio cuaternario utilizado como liberador de formaldehído.</p>	
<p>Mezcla mercapto N-Ciclohexilbenzotiacilo-sulfenamida Número de registro CAS: [95-33-0] Disulfuro dibenzotiacilo Número de registro CAS: [120-78-5] Morfolinilmercaptobenzotiazol Número de registro CAS: [102-77-2] Grupo químico: mercapto</p> <p>Aceleradores de vulcanización del caucho</p>	 <p>N-Ciclohexilbenzotiacilo-sulfenamida Disulfuro dibenzotiacilo</p> <p>Morfolinilmercaptobenzotiazol</p>

<p>Mercaptobenzotiazol MBT Número de registro CAS: [149-30-4] Base química estructural de los derivados incluidos en la mezcla mercapto.</p>	 <p>MBT</p>
<p>para-Fenilendiamina PPD Número de registro CAS: [106-50-3] Grupo químico: amina aromática oxidable Diamina aromática que se oxida rápidamente en presencia de agua oxigenada y de amoniaco. Los productos de oxidación polimerizan en presencia de acopladores para formar compuestos coloreados. La PPD es un alérgeno clásico de los tintes capilares. Es también un marcador de sensibilización al grupo químico de las aminas en <i>para</i> como la benzocaína y ciertos colorantes azoicos.</p>	
<p>Imidazolidinil urea Número de registro CAS: [39236-46-9] Liberador de formaldehído, de estructura química próxima a la de la diazolidinil urea. Usada como agente antimicrobiano muy activo contra las bacterias Gram positivas y negativas.</p>	
<p>Diazolidinil urea Número de registro CAS: [78491-02-8] Liberador de formaldehído</p>	
<p>Mezcla de lactonas sesquiterpénicas Sustancias sensibilizadoras presentes en plantas de la familia de las compuestas. Contienen en la estructura química un grupo lactona, caracterizado por la presencia de un éster en un ciclo. Una lactona es pues un heterociclo oxigenado cetónico. La mezcla contiene tres compuestos.</p> <p>Alantolactona Número de registro CAS: [546-43-0] Posee una estructura eudesmanolide, extraída de <i>Inula helenium L.</i></p> <p>Costunolide Número de registro CAS: [553-21-9] Posee una estructura de germacranolide, extraída del aceite esencial de costus.</p> <p>Dehidrocostus lactona Número de registro CAS: [477-43-0] Posee una estructura de guaianolide, extraída de la resina de costus.</p> <p>Grupo químico: lactona</p>	 <p>Alantolactona</p> <p>Costunolide</p> <p>Dehidrocostus lactona</p>
<p>Pivalato de tixocortol Número de registro CAS: [55560-96-8] Grupo químico: cetona; éster Ester en posición 21 del tixocortol, muy usado en tratamientos tópicos. Es usado como marcador del grupo A de los corticosteroides alérgenos que contiene moléculas sin sustituciones importantes en el grupo D. Las moléculas principales del grupo A son el cloprednol, la cortisona, la fludrocortisona, la fluorometalona, la hidrocortisona, la metilprednisolona, la prednisolona, la prednisona, el tixocortol y sus ésteres en posición 21.</p>	

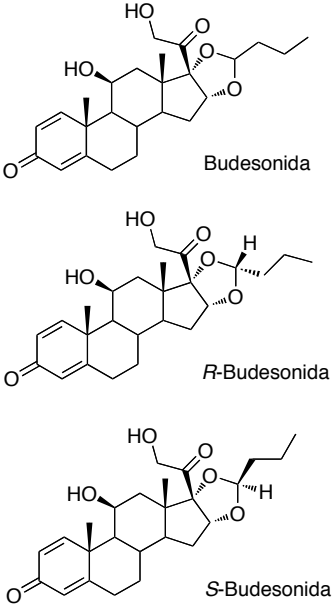
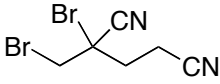
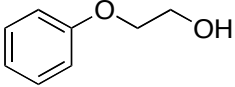
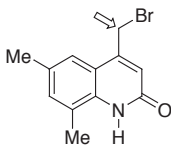
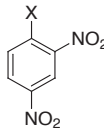
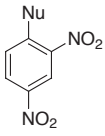
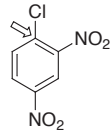


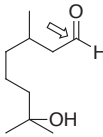


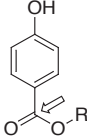




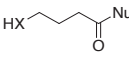
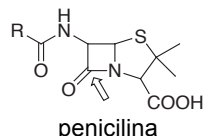
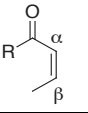
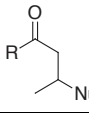

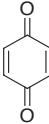
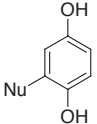
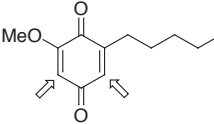
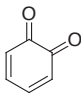
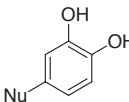
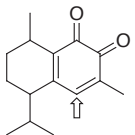
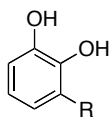
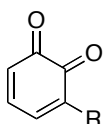
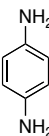
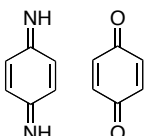
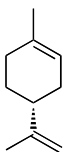
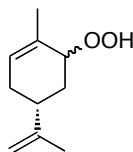
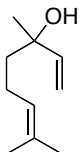
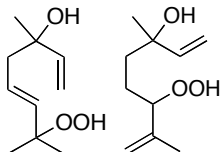
<p>Budesonida Número de registro CAS: [51333-22-3] (R)-Budesonida Número de registro CAS: [51372-29-3] (S)-Budesonida Número de registro CAS: [51372-28-2] La budesonida es un corticosteróide, mezcla a partes iguales de dos diastereoisómeros. La (R)-budesonida es un marcador de dermatitis de contacto a los corticosteróides del grupo B. Las moléculas de este grupo poseen una función <i>cis</i>-diol o una función acetal sobre el carbono C₁₆ y C₁₇ del ciclo D. El grupo B contiene amcinonida, budesonida, desonida o prednacinolona, flunisolide, fluocinolona, fluocinonida, fluclorolona, halcinonida, triamcinolona. La (S)-budesonida es un marcador para el grupo D2. Las moléculas de este grupo no están metiladas en C₁₆ y poseen una función éster en C₁₇. Comprenden el 17-butirato de hidrocortisona, el 17-valerato de hidrocortisona, el aceponato de hidrocortisona, el aceponato de metilprednisolona y el prednicarbato Grupo químico: cetona, alcohol oxidable</p>	 <p>Budesonida</p> <p>R-Budesonida</p> <p>S-Budesonida</p>
<p>Metildibromoglutaronitrilo Número de registro CAS: [35691-65-7] Grupo químico: nitrilo; haluro de alquilo Agente conservante. Prohibido en Europa en los cosméticos.</p>	
<p>Fenoxietanol Número de registro CAS: [122-99-6] Grupo químico: éter; alcohol Utilizado principalmente como agente conservante en combinación con el metildibromoglutaronitrilo (Euxyl® K 400) o con los parabenes. La alergia a esta molécula es rara.</p>	

Tabla II. Principales grupos químicos electrófilos en la DAC. Mecanismos de reacción y ejemplos.

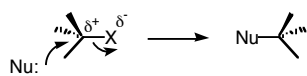
Nombre	Estructura química	Mecanismo de reacción	Aducto	Ejemplo ^a
Haluros de alquilo	R-CH ₂ -X X=Cl, Br, I	Substitución nucleófila sobre centro saturado	Nu-CH ₂ -R	 4-bromometil-6,8-dimetil-2-(1H)-quinolona
Haluros de arilo	 X=F, Cl, Br, I	Substitución nucleófila sobre centro insaturado		 2,4-dinitroclorobenceno
Aldehídos y cetonas	 Aldehídos: R'=H Cetonas: R'=alquilo o arilo	Adición nucleófila		 hidroxicitronelal
Esteres y amidas	 Esteres: R'=OR Amidas: R'=NHR	Substitución nucleófila sobre centro insaturado		 parabenos R=metilo, etilo, propilo, butilo
Epóxidos		Substitución nucleófila sobre centro saturado		 óxido de propileno
Lactonas y lactamas	 Lactonas: X=O Lactamas: X=NH	Substitución nucleófila sobre centro insaturado		 penicilina
Sistemas α,β-insaturados	 R=H,R,OR	Adición nucleófila		 tulipina A
Para-quinonas		Adición nucleófila		 primina
Orto-quinonas		Adición nucleófila		 mansonona A
PROHAPTENOS				
Catecoles		Oxidación a <i>orto</i> -quinona Adición nucleófila		poison ivy (<i>Rhus radicans</i> L.) poison oak (<i>Rhus diversiloba</i> T.)
Aminas aromáticas		Oxidación a diiminas y <i>para</i> -quinonas Adición nucleófila		<i>para</i> -fenilendiamina

PREHAPTENOS			
Terpenos			
Limoneno		Oxidación a hidroperóxido alílico Mecanismo radicalario	
Linalol		Oxidación a hidroperóxido alílico Mecanismo radicalario	

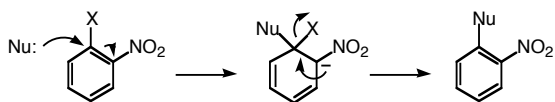
^a La posición reactiva está indicada con una flecha.

Figura 1. Principales mecanismos de formación de enlaces covalentes

SUBSTITUCION NUCLEOFILA SOBRE UN CENTRO SATURADO



SUBSTITUCION NUCLEOFILA SOBRE UN CENTRO INSATURADO



ADICION NUCLEOFILA

