



ULPGC

**Universidad de
Las Palmas de
Gran Canaria**

**Escuela de
Doctorado**

**DOCTORADO EN
Investigación en
Biomedicina**

ACTUALIZACIÓN Y ADECUACIÓN DE LA BATERÍA ESTÁNDAR ESPAÑOLA DE DERMATITIS ALÉRGICA DE CONTACTO

CARLOS PELAYO HERNÁNDEZ FERNÁNDEZ



**LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
NOVIEMBRE 2024**

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas
Línea de investigación: Oncología y toxicología ambiental

Título:

Actualización y adecuación de la batería estándar española de dermatitis alérgica de contacto

Memoria que para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria presenta D. **Carlos Pelayo Hernández Fernández**.

Dirigida por el Dr. **Leopoldo Borrego Hernando**.

El Director

El Doctorando

Las Palmas de Gran Canaria, en noviembre de 2024

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la realización de esta tesis doctoral.

En primer lugar, a mi tutor y director de tesis, el Dr. Leopoldo Borrego Hernando, que me alentó a la realización de la misma y cuyo apoyo y guía han sido fundamentales. Gracias por compartir su conocimiento, paciencia y dedicación, y ser una inspiración constante en este camino. Es admirable la predisposición que ha tenido siempre para sugerir ideas, revisar y corregir los borradores y, en general, estar pendiente en todo momento del desarrollo del proyecto. Le debo una disculpa por las interminables y agotadoras entrevistas telefónicas, a veces a horas intempestivas, que a lo largo de estos cinco años hemos mantenido para llevarlo a cabo. Su extraordinaria capacidad de organización, meticulosidad, esfuerzo, disposición e interés científico lo han hecho posible, y su contribución al mundo de la dermatitis de contacto en España es incalculable.

A mis familiares, quienes han sido mi sostén a lo largo de todo este proceso. A mi madre, Elena, por su amor incondicional, su apoyo y palabras de aliento, que siempre me motivaron a seguir adelante. A mi padre, José Luis, por todo ello también y también por ser el primero que me animó a realizar la tesis. Sin él, posiblemente nunca me habría atrevido a llevarla a cabo. Gracias a ambos por los sacrificios que han tenido que hacer para brindarnos a mi hermana y a mí la mejor formación y oportunidades que uno pudiera desear. A mi hermana, Paloma, que siempre ha estado a mi lado en los momentos de necesidad, incluso en la distancia, y que ha colaborado en la traducción de algunas secciones de los trabajos. Gracias a todos.

A todos los miembros del GEIDAC que colaboran con el registro de dermatitis de contacto, por proporcionar los datos necesarios para llevar a cabo éste y otros proyectos que han sido posibles gracias al mismo, así como por su contribución a la revisión de los trabajos de esta tesis. A los miembros de la Fundación Piel Sana de la AEDV, especialmente a los Dres. Ignacio García Doval y Miguel Ángel Gallego Descalzo, por sus conocimientos, su interés y la ayuda que me han brindado al llevar a cabo las descargas de datos y los análisis estadísticos que han sustentado la tesis, así como su inestimable contribución al ámbito estadístico y epidemiológico de la dermatología en España.

A mis compañeros, colegas y amigos, algunos de los cuales me han aportado su experiencia y entusiasmo, enriqueciendo mi aprendizaje. Gracias por compartir este viaje conmigo y por los debates, las risas y el apoyo mutuo en cada paso de este camino. Con su compañía y ánimos hicieron que los momentos de esfuerzo fueran más llevaderos. Gracias en especial a Gabriel y Mercè, que han llevado a cabo sus propias tesis doctorales, actuando como modelo e inspiración para la mía.

Finalmente, quiero agradecer a Isa el haber estado a mi lado en cada etapa del recorrido, apoyándome y ofreciéndome su amor incondicional. Gracias por su infinita paciencia, por estar siempre ahí, por su cariño, por compartir conmigo los buenos momentos y acompañarme en los no tan buenos. No tengo palabras para expresar lo apoyado y querido que me he sentido siempre a su lado y lo comprensiva que ha sido en los momentos más duros, incluso en la etapa final de la tesis, que ha venido marcada por la aventura más grande de todas, con una pequeña que viene en camino. Un millón de gracias.

ÍNDICE

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 Dermatitis alérgica de contacto	3
1.2 Isotiazolinonas	7
1.3 Mezcla de colorantes textiles	10
1.4 Hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído	12
2. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN	15
3. OBJETIVOS	17
4. MATERIAL Y MÉTODOS	19
4.1 Registro Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea	19
4.2 Métodos	21
4.3 Consideraciones éticas	22
5. RESULTADOS	23
5.1 Sensibilización a las isotiazolinonas en el Registro Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (REIDAC): situación epidemiológica 2019- 2021 / Sensitization to isothiazolinones in the Spanish Contact Dermatitis Registry (REIDAC): 2019-2021 epidemiological situation	23
5.2 Sensibilización a los colorantes textiles en España: situación epidemiológica 2019- 2022 / Sensitization to textile dyes in Spain: Epidemiological situation (2019–2022)	33
5.3 ¿Debe continuar el hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (Lyrál) en las baterías estándar de pruebas epicutáneas? / Should hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrál) still be part of the baseline series?	43
6. DISCUSIÓN INTEGRADORA	63
6.1 Discusión	63
6.2 Limitaciones	67
6.3 Medicina traslacional	68
7. CONCLUSIONES	69

8. REFERENCIAS	71
9. ANEXOS	77
9.1 Batería estándar europea 2023	77
9.2 Mezcla de colorantes textiles (MCT), composición	79
9.3 Batería textil de <i>Chemotechnique Diagnostics® Vellinge, Suecia</i>	80
9.4 Mezcla de Fragancias II (MF II), composición	81
9.5 Plataforma REDCap (<i>Research Electronic Data Capture</i>)	82
9.6 Resolución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el REIDAC	84
9.7 Informe del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil	87
9.8 Hoja de información a los participantes	89
9.9 Formulario de consentimiento informado	92
9.10 Alérgenos candidatos para ser incluidos en la serie estándar española a partir de los datos del Registro Español de Dermatitis de Contacto / <i>Candidate allergens for inclusion in the Spanish Standard Series based on data from the Spanish Contact Dermatitis Registry</i>	93

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ejemplo de pruebas epicutáneas	4
Figura 2. Lista de alérgenos de la batería estándar española 2022	6
Figura 3. Lista de alérgenos de la batería española ampliada 2024	7
Figura 4. Estructuras químicas tridimensionales de la metilisotiazolinona (MI), metilcloroisotiazolinona (MCI), benzisotiazolinona (BIT) y octilisotiazolinona (OIT)	8
Figura 5. Estructuras químicas del <i>Disperse Orange 3</i> (DO 3) y la parafenilendiamina (PPD)	11
Figura 6. Reacción química que genera los dos isómeros del hidroxiiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (HICC)	13
Figura 7. Lista de centros participantes en el Registro Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (REIDAC)	19
Figura 8. Diagrama que ilustra la sensibilización simultánea entre la metilisotiazolinona (MI), metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona (MCI/MI), benzisotiazolinona (BIT) y octilisotiazolinona (OIT)	64
Figura 9. Positividad simultánea a la mezcla de colorantes textiles (MCT), parafenilendiamina (PPD) y Disperse Orange 3 (DO 3) en 161 pacientes seleccionados parcheados con la batería textil	66
Figura 10. Positividad simultánea entre el hidroxiiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (HICC) y la mezcla de fragancias II (MF II) en todos los positivos (A) y en los positivos con relevancia presente (B)	67

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AEDV	Academia Española de Dermatología y Venereología
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
BEEs	Batería Estándar Española
BEEu	Batería Estándar Europea
BIT	Benzisotiazolinona
CCSC	Comité Científico de Seguridad de los Consumidores
DAC	Dermatitis Alérgica de Contacto
DIC	Dermatitis Irritativa de Contacto
DO 3	<i>Disperse Orange 3</i>
EMA	Agencia Europea del Medicamento (<i>European Medicines Agency</i>)
ESCD	Sociedad Europea de Dermatitis de Contacto (<i>European Society of Contact Dermatitis</i>)
ESSCA	Sistema Europeo de Vigilancia de Alergias de Contacto (<i>European Surveillance System on Contact Allergies</i>)
FPS	Fundación Piel Sana
GEIDAC	Grupo Español de Investigación en Dermatitis de contacto y Alergia Cutánea
HICC	Hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído
MCI/MI	Metilcloroisotiazolinona/Metilisotiazolinona
MCT	Mezcla de Colorantes Textiles
MF II	Mezcla de Fragancias II
MI	Metilisotiazolinona
MOAHLFA	<i>Male, Occupational dermatitis, Atopic dermatitis, Hand dermatitis, Leg dermatitis, Facial dermatitis, Age > 40 years</i>
OIT	Octilisotiazolinona
PPD	Parafenilendiamina
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
REIDAC	Registro Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea

RESUMEN

La Dermatitis Alérgica de Contacto (DAC) es una enfermedad cutánea frecuente con una importante repercusión poblacional en los ámbitos de la salud, laboral, social y económico. Para su diagnóstico es imprescindible la realización de pruebas epicutáneas con las sustancias sospechosas, o alérgenos. La importancia de determinados alérgenos hace conveniente la existencia de una batería estándar, de carácter nacional, la cual debe aplicarse a todos los pacientes estudiados, además de otras baterías específicas y los productos propios del paciente, según el contexto epidemiológico y la sospecha clínica.

Actualmente, en España se parchea la batería estándar española (BEEs) de 2022. El grupo encargado de la actualización periódica de la BEEs es el Grupo Español de Investigación en Dermatitis de contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC). Para ello, existe un registro prospectivo *online* que permite llevar a cabo la vigilancia epidemiológica de las sustancias involucradas, el Registro Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (REIDAC). El objetivo principal de esta tesis doctoral es establecer recomendaciones sobre las que llevar a cabo la actualización de la BEEs, para lo cual se han desarrollado tres trabajos que estudian varios alérgenos de interés durante diversos tramos del periodo 2018-2023.

El primer trabajo analizó la sensibilización a las isotiazolinonas, detectando una frecuencia alta a la metilisotiazolinona (MI) (6,8%), metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona (MCI/MI) (4,8%) y benzisotiazolinona (BIT) (3,5%), y baja a la octilisotiazolinona (OIT) (0,5%). La relevancia presente para las dos primeras fue alta (MI: 77%; MCI/MI: 68%), y moderada para las dos últimas (BIT: 39%; OIT: 39%). Ello indica que la MI y MCI/MI deben continuar en la BEEs, mientras que la BIT, por su menor relevancia, y la OIT, por su baja frecuencia de sensibilización, menor relevancia y que aún es objeto de estudio en el ámbito europeo, deben formar parte de la batería española ampliada.

El segundo trabajo investigó la positividad a la mezcla de colorantes textiles (MCT) y, de forma selectiva, a los colorantes de la batería textil. La frecuencia de positividad a la MCT fue alta (3,3%), con una moderada relevancia presente (34%), y el colorante individual más frecuente fue el *Disperse Orange 3* (16%). La TDM fue capaz de detectar al 83% de los positivos a cualquier alérgeno de la batería, lo cual refleja que es un buen marcador de la alergia textil en España.

El tercer trabajo estudió la sensibilización a la fragancia hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (HICC), o Lyrall®, y a la mezcla de fragancias II (MF II). La frecuencia de sensibilización al HICC fue baja (0,8%), mientras que a la MF II fue alta (3,3%). La relevancia presente fue alta para ambos (HICC: 53%; MF II: 64%). La MF II fue capaz de detectar a tres de cada cuatro pacientes sensibilizados al HICC. Estos hallazgos indican que el HICC debe permanecer fuera de la BEEs.

Los trabajos de esta tesis doctoral han sustentado la actualización de 2022 de la BEEs y aportado información relevante que apoyará futuras actualizaciones de la misma. Han demostrado la factibilidad de organizar la información de la DAC en un registro *online*, el REIDAC, y su importancia como herramienta de vigilancia epidemiológica de la DAC. Ratifican la elevada frecuencia de sensibilización a las isotiazolinonas que persiste en España pese a las medidas regulatorias europeas, indican que la MCT es un buen marcador de la alergia textil en nuestro país y corroboran la disminución de la sensibilización al HICC, señalándolo actualmente como marcador de fragancias poco rentable que no debe formar parte de la BEEs.

SUMMARY

Allergic Contact Dermatitis (ACD) is a common skin disease which significantly impacts the health, work, social and economic population spheres. Diagnosis of ACD requires epicutaneous patch testing with the suspicious substances, called allergens. The importance of certain allergens makes it convenient to organise them in national baseline series, which must be applied to all patients studied, in addition to other specific series and the patient's own products, according to the epidemiological context and clinical suspicion.

Currently, the 2022 version of the Spanish baseline series (SBS) is being patched in Spain. The group in charge of periodically updating the SBS is the Spanish Contact Dermatitis and Skin Allergy Research Group (GEIDAC). The update is based on a prospective online registry that allows carrying out the epidemiological surveillance of the substances involved in ACD, the so-called Spanish Registry of Research in Contact Dermatitis and Cutaneous Allergy (REIDAC). The main objective of this doctoral thesis is to establish recommendations on the update of the SBS. To this end, three works have been developed that study various interesting allergens during different sections of the period 2018-2023.

The first work analysed the sensitization to isothiazolinones, detecting a high frequency to methylisothiazolinone (MI) (6.8%), methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI) (4.8%) and benzisothiazolinone (BIT) (3.5 %), and low to octylisothiazolinone (OIT) (0.5%). The current relevance for the first two was high (MI: 77%; MCI/MI: 68%), whereas moderate for the last two (BIT: 39%; ILO: 39%). This suggests that the MI and MCI/MI should continue in the SBS, while the BIT, due to its lower relevance, and the OIT, due to its low sensitization frequency, lower relevance and which is yet being studied in Europe, should be part of the extended Spanish series.

The second work investigated the positivity to the textile dye mix (TDM) and, selectively, to the textile dye series. The frequency of positivity to the MCT was high (3.3%), while current relevance was moderate (34%). The most common individual dye was the Disperse Orange 3 (16%). The TDM was able to detect 83% of all the positives to any allergen of the textile dye series, highlighting it is a good marker of textile allergy in Spain.

The third work studied the sensitization to the fragrance hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (HICC), or Lyrall[®], and to the fragrance mix II (FM II). The frequency of sensitization to HICC was low (0.8%), while high to FM II (3.3%). Current relevance was high for both (HICC: 53%; FM II: 64%). FM II was able to detect three out of four patients sensitized to HICC. These findings support the exclusion of the HICC from the SBS.

This doctoral thesis has supported the 2022 update of the SBS and provided relevant information that will assist future updates thereof. It has demonstrated the feasibility of organizing ACD data in an online registry, the REIDAC, and its importance as a tool for epidemiological surveillance. It confirms the high frequency of sensitization to isothiazolinones that persists in Spain despite the European regulatory measures, indicates that the TDM is a good marker of textile allergy in our country and corroborates the decrease in sensitization to HICC, showing it is not worth keeping it within the SBS.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Dermatitis alérgica de contacto

El término “eccema” o “eczema” (<https://dle.rae.es/eccema?m=form>) deriva del griego “*ekzema*”, que significa “ebullición hacia afuera” (*ek* = fuera; *zema* = ebullición). Es un término sindrómico que engloba un grupo de enfermedades cutáneas de distinta etiología y patogenia, pero con características clínicas similares. El término “dermatitis” (<https://dle.rae.es/dermatitis?m=form>) significa literalmente “inflamación de la piel”, y en la actualidad se emplea generalmente de forma indistinta como equivalente del término “eccema” en el ámbito dermatológico, con la excepción de algunas enfermedades cutáneas concretas (p. ej., eccema *herpeticum*, dermatitis herpetiforme). A lo largo de las páginas del presente documento, ambos términos se utilizarán como sinónimos.

La manifestación clínica cardinal del eccema es el prurito, el cual se acompaña de lesiones eritematosas y edematosas, vesículas y costras en su fase aguda, lesiones descamativas en su fase subaguda y liquenificación en su fase crónica. La manifestación histológica fundamental del eccema es la espongiosis, o edema intraepidérmico, aunque pueden existir otras, en función del estadio evolutivo. Atendiendo a su origen, podemos distinguir entre el eccema exógeno o de contacto (irritativo o alérgico) y el eccema endógeno (principalmente atópico, numular, dishidrótico o asteatótico)¹.

La dermatitis irritativa de contacto (DIC) se debe a un daño físico o químico y es responsable del 80% de todas las dermatitis de contacto, mientras que la dermatitis alérgica de contacto (DAC) se debe a un mecanismo inmunológico y lo es del 20%. Esta última se ocasiona por una respuesta de hipersensibilidad tipo IV frente a un alérgeno específico, habitualmente una sustancia de bajo peso molecular, con una fase inicial de sensibilización que acontece cuando el paciente se expone por primera vez a la misma. Esta sustancia atraviesa la barrera cutánea y se combina con proteínas del huésped para actuar como un antígeno completo, o hapteno. Las células presentadoras de antígeno captan el hapteno, migran a los ganglios linfáticos regionales y lo presentan a linfocitos T vírgenes. Exposiciones sucesivas al mismo alérgeno, incluso a bajas concentraciones, ocasionan una respuesta inflamatoria mediada por los linfocitos T previamente sensibilizados, que da lugar a las manifestaciones clínicas de la dermatitis².

La DAC es una enfermedad cutánea frecuente que genera importante morbilidad sanitaria, socio-laboral y económica en la población. Las pruebas epicutáneas, de contacto o de parche, son pruebas de provocación que reproducen *in vivo* y de forma controlada un proceso de DAC. Se aplican unos parches, habitualmente en la espalda del paciente, que contienen cantidades estandarizadas de alérgenos, realizándose varias lecturas posteriores de su reactividad (Figura 1). Aunque estas pruebas son necesarias para el diagnóstico de sensibilización de contacto a un alérgeno, el abordaje clínico de un paciente con sospecha de DAC es un proceso mucho más complejo que abarca la realización de una anamnesis minuciosa, una exploración dermatológica adecuada y una interpretación clínica del resultado de las pruebas³.

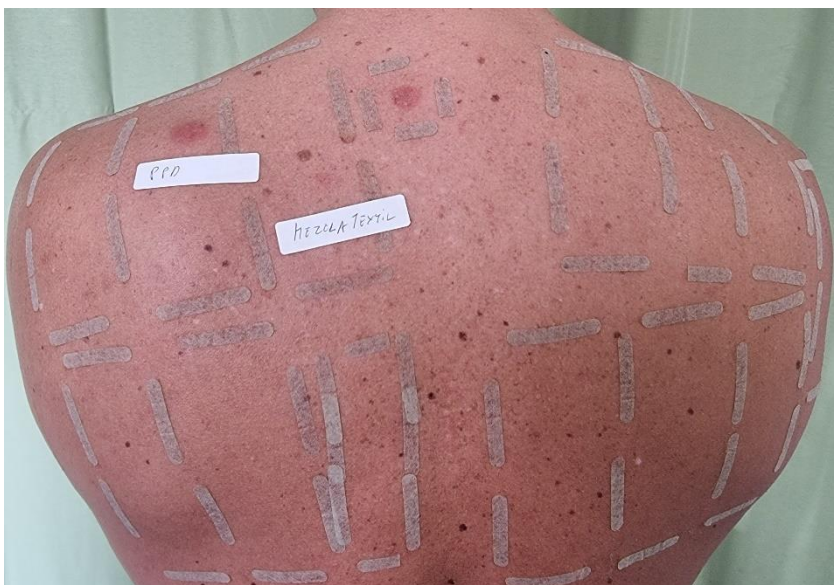
Figura 1. Ejemplo de pruebas epicutáneas



Situación basal en el momento de colocación de los parches que contienen los alérgenos



Situación a las 48 horas de aplicación de los parches, tras la retirada y primera lectura de los mismos



Situación a las 96 horas, durante la segunda lectura, con positividades a la parafenilendiamina (PPD, ++) y a la mezcla de colorantes textiles (mezcla textil, +), entre otros

Los alérgenos de las pruebas epicutáneas se organizan en baterías, que pueden ser estándar, ampliadas o específicas. El estudio de cualquier paciente con sospecha de DAC debe incluir una batería estándar de pruebas epicutáneas y, opcionalmente, baterías ampliadas y específicas, estas últimas según la sospecha clínica, junto con los productos propios del paciente⁴. Clásicamente, se considera que un alérgeno debe incluirse en una batería estándar si presenta una frecuencia de sensibilización mayor del 0,5-1% en las pruebas epicutáneas de pacientes no seleccionados. Además de este criterio, también se consideran otros, como que sea especialmente importante para un grupo de pacientes o ámbito de exposición, un alérgeno emergente en la literatura dermatológica o frecuente o en estudio en países colindantes⁵. Aunque la inclusión también debería guiarse por el hecho de que la sensibilización se considere relevante para la dermatitis por la que consulta el paciente, la variabilidad en la apreciación de esa relevancia origina que este parámetro solo se utilice en determinados casos. La relevancia de la sensibilización puede ser: a) presente, cuando la sensibilización ha generado o agravado la dermatitis; b) pasada, cuando la sensibilización ha generado o agravado una dermatitis previa, no relacionada con la actual; c) secundaria a reactividad cruzada, cuando se atribuye la dermatitis a otro alérgeno estructuralmente similar al estudiado; d) desconocida, cuando no está claro si la sensibilización está generando o agravando la dermatitis.

Además de las baterías estándar, algunos centros especialmente involucrados en la vigilancia epidemiológica parchean baterías ampliadas, que contienen determinados alérgenos de interés, bien por su carácter emergente, bien porque su relevancia aún no está bien establecida, bien porque están siendo estudiados en un contexto epidemiológico en otras zonas. El objetivo es evaluar, a lo largo del tiempo, si éstos deberían formar parte de las baterías estándar. Es evidente que los cambios continuos y dinámicos en la composición de los productos del mercado y en los hábitos de exposición de la población hacen necesaria una actualización periódica de cualquier batería, estándar o ampliada.

La DAC se debe a la sensibilización por contacto a sustancias a menudo ubicuas en el ambiente, si bien las circunstancias de exposición y las características propias de cada entorno originan diferencias continuas en la frecuencia de sensibilización y relevancia a las mismas entre países cercanos e incluso regiones del mismo país. Las características socioeconómicas, la geografía y el clima contribuyen a agravar estas diferencias. Los grupos nacionales e internacionales de dermatitis de contacto analizan todos estos factores, así como otros epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos, para actualizar las baterías de pruebas epicutáneas en cada momento e intentar minimizar la morbilidad que la DAC genera en la población. En España, el grupo de referencia es el Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC), integrado por varios centros de referencia distribuidos por el territorio nacional. En Europa, la vigilancia epidemiológica depende del Sistema Europeo de Vigilancia de Alergias de Contacto (*European Surveillance System on Contact Allergies*, ESSCA), un proyecto activo de la Sociedad Europea de Dermatitis de Contacto (*European Society of Contact Dermatitis*, ESCD), en el que se basa el grupo de trabajo de la *European Baseline Series* (EBS) para llevar a cabo la actualización periódica de la batería estándar europea (BEEu) (Anexo 9.1) y la batería europea ampliada⁶.

Los resultados de los estudios de investigación de todos estos grupos actúan como base sobre la que se asientan las autoridades nacionales y europeas, como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<https://www.aemps.gob.es>) y la Agencia Europea del

Medicamento (EMA) (<https://www.ema.europa.eu/en>), para emitir la normativa legal que limita el uso poblacional de aquellos productos de uso cotidiano, o contactantes, que actúan como fuente de sensibilización al contener los alérgenos responsables de la dermatitis.

La batería estándar española (BEEs) es una batería dinámica que se actualiza periódicamente por los miembros del GEIDAC⁷. Actualmente se parchea la versión de 2022⁸ (Figura 2), la cual sustituyó a la versión previa de 2016⁴. Para determinar qué alérgenos permanecen, se añaden o eliminan en cada actualización de la batería, además de considerar lo comentado anteriormente, se analiza de forma prospectiva la frecuencia de sensibilización y relevancia de los alérgenos que la componen y de otros posibles candidatos. Desde el 01 de junio de 2018, todos los centros participantes del GEIDAC recogen la información relativa a los casos de DAC en un registro prospectivo *online*, el Registro Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (REIDAC), que constituye la herramienta de vigilancia epidemiológica fundamental sobre la que sustentar cada actualización de la BEEs⁹. Asimismo, los centros que participan en el REIDAC parchean también la batería española ampliada, actualizada a una nueva versión en 2024⁸ (Figura 3).

Figura 2. Lista de alérgenos de la batería estándar española 2022

GEIDAC: Batería estándar española 2022		
1	Sulfato de níquel	5,0% vas
2	Alcoholes de lana (lanolina)	30,0% vas
3	Sulfato de neomicina	20,0% vas
4	Dicromato potásico (sales de cromo)	0,5% vas
5	Mezcla caínas	10% vas
6	Mezcla fragancias I	8,0% vas
7	Colofonia	20,0% vas
8	Mezcla parabenos	16,0% vas
9	Bálsamo del Perú	25,0% vas
10	Cloruro de cobalto (sales de cobalto)	1,0% vas
11	Resina p-ter-butilfenolformaldehído	1,0% vas
12	Resina epoxi	1,0% vas
13	Mezcla carbas	3,0% vas
14	IPPD/mezcla gomas negras	0,1% vas
15	Cl M-isotiazolinona/M-isotiazolinona	0,02% aq
16	Quaternium-15	1,0% vas
17	P-fenilendiamina	1,0% vas
18	Formaldehído 2%	2,0% aq
19	Mezcla mercapto	2,0% vas
20	Mezcla tiuram	1,0% vas
21	Diazolidinil urea (Germall II)	2,0% vas
22	Tixocortol-21-pivalato	0,1% vas
23	Imidazolidinil urea (Germall 115)	2,0% vas
24	Budesonida	0,01% vas
25	Mercaptobenzotiazol	2,0% vas
26	Metil isotiazolinona	0,2% aq
27	Mezcla fragancias II	14,0% vas
28	Hidroxi-etil-metacrilato	2,0% vas
29	Mezcla colorantes textiles	6,6% vas
30	Hidroperóxido de linalool	1,0% vas
31	Hidroperóxido de limoneno	0,3% vas

Adaptado de “Actualización de la batería estándar y batería ampliada de pruebas alérgicas de contacto por el Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC)”, por Navarro-Triviño FJ et al., 2024, *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 115(7), p. 712-21. doi: 10.1016/j.ad.2024.03.024. Licencia CC BY-NC-ND 4.0 por Elsevier España S.L.U.

Figura 3. Lista de alérgenos de la batería española ampliada 2024

Batería estándar española ampliada 2024		
1	Metildibromo glutaronitrilo	0,5% vas
2	Mezcla lactonas	0,1% vas
3	Hidroxisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído	5% vas
4	Propóleo	10% vas
5	Metabisulfito sódico	1% vas
6	2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol (bronopol)	0.5% vas
7	Mezcla compuestas 5	5% vas
8	Hidroperóxido de linalool 0,5%	0,5% vas
9	Hidroperóxido de limoneno 0,2%	0,2% vas
10	Bencisotiazolinona	0,1% vas
11	Octil-isotiazolinona	0,1% vas
12	Decil-glucósido	5% vas
13	Sorbitan sesquioleate 20%	20% vas
14	Sorbitan mono oleato 5%	5% vas

Adaptado de “Actualización de la batería estándar y batería ampliada de pruebas alérgicas de contacto por el Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC)”, por Navarro-Triviño FJ et al., 2024, Actas Dermo-Sifiliográficas, 115(7), p. 712-21. doi: 10.1016/j.ad.2024.03.024. Licencia CC BY-NC-ND 4.0 por Elsevier España S.L.U.

El objetivo principal de esta tesis doctoral es analizar las características epidemiológicas de la sensibilización a ciertos alérgenos de interés de la DAC en España, a partir de la información recogida en el REIDAC y, en su caso, establecer recomendaciones relativas a la necesidad de adecuación y/o actualización de la BEEs y de la BEEu. Los alérgenos estudiados fueron las isotiazolinonas, la mezcla de colorantes textiles (MCT) y el hidroxiiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (HICC).

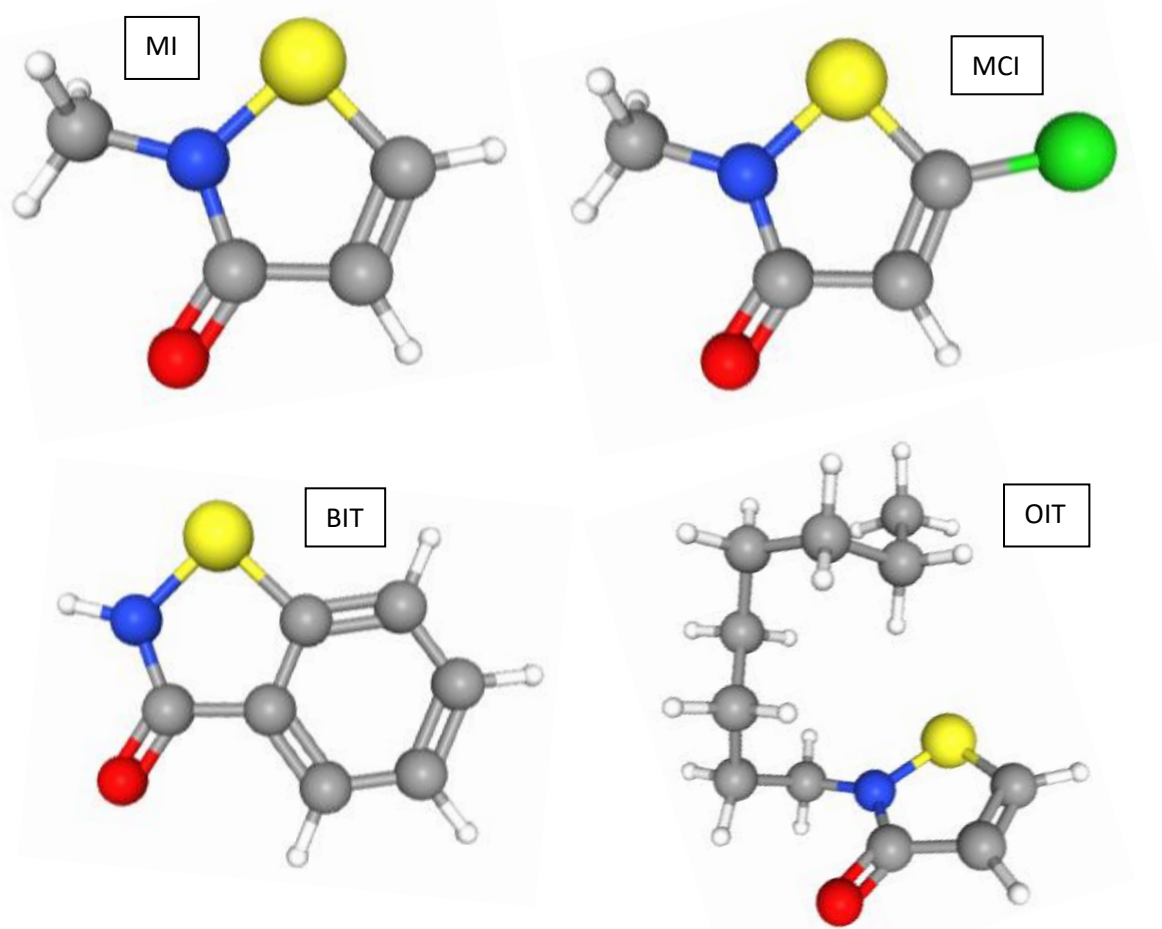
1.2 Isotiazolinonas

Los conservantes son sustancias empleadas ampliamente en la industria alimentaria, cosmética y de productos farmacéuticos e industriales, imprescindibles para dar estabilidad a los productos y evitar el crecimiento de microorganismos. La introducción de algunos conservantes en el mercado con una inadecuada evaluación de los riesgos previa a su comercialización, como algunos liberadores de formaldehído y derivados de las isotiazolinonas, ha generado numerosos casos de sensibilización y DAC a los mismos, a veces en forma de verdaderas epidemias¹⁰.

Las isotiazolinonas son compuestos heterocíclicos que comparten un anillo aromático de nitrógeno y azufre. La MI (CAS No. 2682-20-4) es un compuesto orgánico heterocíclico que presenta la fórmula química C₄H₅NOS. La MCI (CAS No. 26172-55-4), por su parte, se caracteriza por la fórmula

C₄H₄ClNOS. La benzisotiazolinona (BIT, CAS No. 2634-33-5) está representada por la fórmula C₇H₅NOS, mientras que la octilisotiazolinona (OIT, CAS No. 26530-20-1) lo está por la fórmula C₁₁H₁₉NOS (Figura 4). Cada una de ellas se clasifica en función de su capacidad sensibilizante, la cual puede ser leve, moderada o fuerte, acorde a su capacidad para generar inflamación en la piel y en los ganglios linfáticos en ratones y humanos sanos, aceptándose en la actualidad el siguiente orden, de mayor a menor potencial sensibilizante: MCI > MI > OIT > BIT¹¹⁻¹³. La similitud estructural conlleva un potencial teórico de reactividad cruzada entre las isotiazolinonas. Este concepto se refiere a la presencia de manifestaciones clínicas alérgicas como consecuencia de la existencia de una reactividad frente a una sustancia específica, sin que haya tenido lugar una exposición previa a la misma, sino a otra sustancia estructuralmente similar. En este sentido, la mayoría de los trabajos documenta una baja frecuencia de sensibilización simultánea y potencial de reactividad cruzada entre la MI y la BIT^{14,15}, mientras que entre la MI y la OIT la sensibilización simultánea es más frecuente y algunos autores han objetivado un mayor potencial de reactividad cruzada^{13,16,17}.

Figura 4. Estructuras químicas tridimensionales de la metilisotiazolinona (MI), metilcloroisotiazolinona (MCI), benzisotiazolinona (BIT) y octilisotiazolinona (OIT)



Adaptado de "<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>"

En la década de 1980 se comenzó a usar la mezcla de metilcloroisotiazolinona (MCI) y metilisotiazolinona (MI) como conservante en numerosos productos cosméticos, como champús, cremas y lociones, así como diversos productos industriales, como aceites de corte, sistemas de refrigeración, pinturas y pegamentos. La MCI/MI, más conocida por sus nombres comerciales Kathon® CG (*Cosmetic Grade*) o Euxil® K100, está compuesta por dos ingredientes, el *5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one* y el *2-methyl-4-isothiazolin-3-one*, en una proporción 3:1 a una concentración del 1,5% en solución acuosa de sal magnésica. Los primeros casos de DAC se describieron en 1984 y 1985, vinculados a su uso en cosméticos^{18,19}. Tras el aumento de casos de sensibilización a este conservante, se precisó establecer unos límites de uso “seguros” en productos cosméticos de 15 ppm en la Unión Europea, aunque ello no se tradujo en una disminución de la prevalencia de alergia de contacto. Dado que las propiedades sensibilizantes se atribuían a la MCI¹¹, después del año 2000 la mezcla MCI/MI se sustituyó por MI, introduciéndose ésta en solitario como conservante en numerosos productos industriales a unas concentraciones elevadas, dado su débil efecto biocida²⁰. Posteriormente, se permitió también su uso en productos cosméticos, a una concentración máxima de 100 ppm²¹. Estas elevadas concentraciones, unidas a un potencial de sensibilización moderado-fuerte que se demostró poco después¹², provocaron una rápida aparición de numerosos casos de DAC que se tradujeron en una verdadera epidemia en Europa. Aunque los casos iniciales fueron descritos en trabajadores de la industria de la pintura²², poco después se describieron numerosos casos vinculados a su presencia en cosméticos, como toallitas limpiadoras, productos capilares y faciales, desodorantes y fotoprotectores^{23,24}. La epidemia alcanzó su cénit en 2014-2015, con prevalencias de sensibilización del 6-15% para la MI y del 7-13% para la MCI/MI en pacientes parcheados de forma consecutiva²⁵⁻²⁷, y afectó también a España, alcanzándose incluso cotas más altas en algunas regiones, como el área sur de Gran Canaria²⁸. Ello dio lugar a la consideración de la MI como “alérgeno del año 2013” por la Sociedad Americana de Dermatitis de Contacto²⁹ y a su inclusión en la BEEu en el 2013³⁰.

Con objeto de reducir el alarmante número de casos, en 2015 el Comité Científico de Seguridad de los Consumidores (CCSC) de la Unión Europea recomendó la evitación del uso de MI en cosméticos de no aclarado y la reducción de su concentración a 15 ppm en cosméticos de aclarado³¹. Ello se tradujo en las normas regulatorias 1198/2016, relativa a la prohibición del uso de MI en cosméticos de no aclarado, y 1224/2017, relativa a la reducción de la concentración de MI al 0,0015% (15 ppm) en cosméticos de aclarado, adoptadas por el Parlamento Europeo y del Consejo de la Unión Europea^{32,33}, lo cual redundó en un descenso lentamente progresivo de la sensibilización a estos alérgenos en España^{34,35} y Europa³⁶⁻³⁹. No obstante, la sensibilización aún continúa siendo importante, con una prevalencia a la MI cercana al 3%^{36,40}, y en la actualidad la MI y la mezcla MCI/MI se siguen usando como conservantes en una gran cantidad de cosméticos de aclarado, productos de limpieza y pinturas al agua. La sensibilización ocurre tanto en el ámbito doméstico como, en menor medida, el industrial, especialmente tras la exposición a los productos de limpieza^{41,42}.

La BIT es otro derivado de las isotiazolinonas que se introdujo en el mercado europeo en 1960, publicándose el primer caso de DAC en 1976 en dos empleados que trabajaban con emulsiones de poliacrilatos en pinturas y ceras⁴³. Otro derivado de las isotiazolinonas, la OIT, también se describió

como causante de DAC en 1982, en dos empleados expuestos a pintura en una fábrica de techos⁴⁴. Aunque de forma menos exhaustiva, ambos alérgenos han sido estudiados en el contexto de la epidemia de sensibilización a MCI/MI y MI. La BIT es actualmente muy utilizada en detergentes, productos de limpieza doméstica, productos industriales, pinturas al agua y adhesivos^{41,45}, y la prevalencia de sensibilización en Europea se sitúa aproximadamente en el 3-5%^{37,46,47}. La OIT es utilizada con mayor frecuencia en productos industriales y de la industria peletera⁴¹, y su prevalencia de sensibilización es menor, en torno al 0,5-1%^{37,40}. Ambas isotiazolinonas están prohibidas en los cosméticos europeos⁴⁸.

Aunque existe información sobre la sensibilización a la MI y MCI/MI en España en los últimos años, ésta es muy limitada sobre la BIT y la OIT, así como los factores clínico-epidemiológicos vinculados a la misma y la sensibilización simultánea entre las diversas isotiazolinonas.

1.3 Mezcla de colorantes textiles

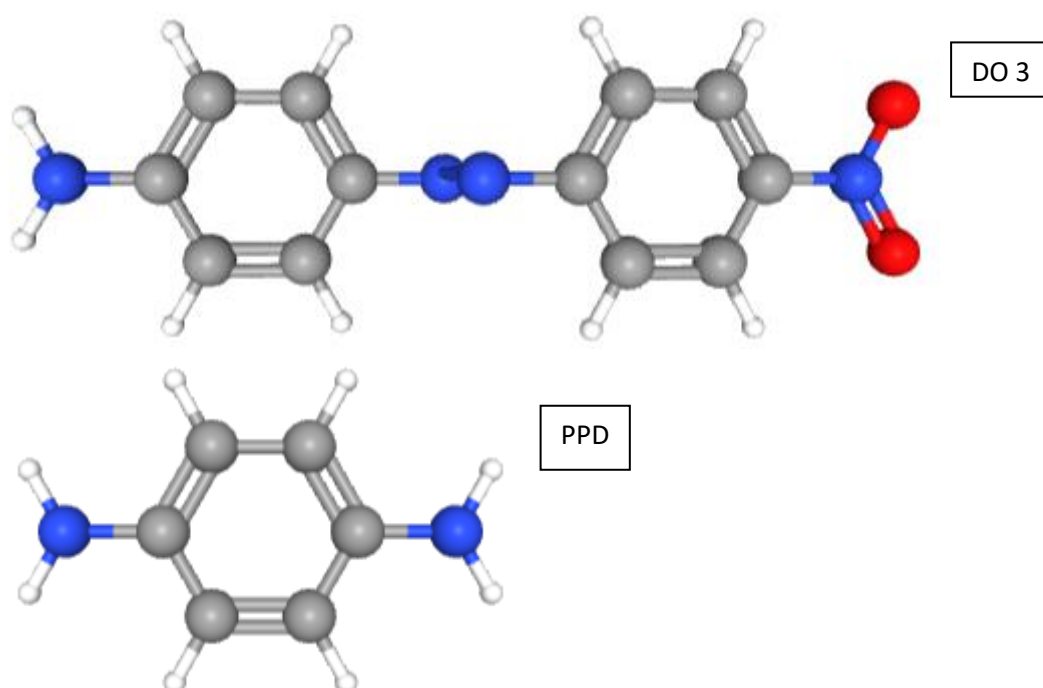
Los textiles juegan un papel importante en algunos tipos de eccema, como la dermatitis atópica, la DIC y la DAC. La fricción debida al carácter duro o áspero de algunas fibras, como las de lana y de estopa, causa una irritación mecánica que puede provocar DIC. Por otro lado, determinadas zonas del cuerpo sometidas a una mayor fricción y sudoración, como los pliegues corporales (cuello, axilas, abdomen, ingles, codos, poplíteos), la parte posterior del cuello y alta de la espalda, y los muslos, pueden desarrollar una DAC de origen textil⁴⁹. Los colorantes *disperse* se utilizan para teñir tejidos sintéticos, como el poliéster, nylon y acetatos, y son los alérgenos más importantes involucrados en la DAC textil. Comenzaron a utilizarse en la década de 1920, ante la necesidad de encontrar una forma rápida y sencilla para teñir el acetato de celulosa y otras fibras que componían las primeras prendas textiles sintéticas de la época, cuyo carácter hidrófobo impedía su tinción con los colorantes ácidos habituales⁵⁰.

Los colorantes *disperse* son tintes de base orgánica, no iónicos e insolubles en agua, cuyas partículas se dispersan en el agua, fijándose con rapidez a las fibras textiles mediante fuerzas de Van de Waals. Se trata de compuestos lipofílicos de bajo peso molecular, con una estructura basada en un grupo azo (R-N=N-R') o una antraquinona, no unidos covalentemente a las fibras textiles y capaces de penetrar la barrera cutánea en condiciones de fricción, calor y sudor⁵⁰. Otros alérgenos menos importantes que también están involucrados en la DAC textil son los colorantes reactivos, con un mayor poder tintante y estabilidad, usados en fibras de celulosa natural (algodón, seda, lino y lana), rayón y poliamida; las resinas liberadoras de formaldehído, como la dimetiloldihidroxietilenurea, usadas en las prendas de planchado fácil o "sin arrugas"; los retardantes de llama bromados y fosforados, usados en algunas prendas para mejorar su resistencia al fuego; y algunos biocidas con capacidad antimicrobiana, como el triclosán, el dimetilfumarato y las isotiazolinonas⁵¹.

Las técnicas de cromatografía en capa fina indican que una prenda textil, incluso aunque sea de un único color, habitualmente está teñida con diferentes tipos de colorantes. Las prendas más oscuras o negras son las que contienen un mayor número de tintes. Además, a menudo hay colorantes desconocidos, metabolitos o impurezas presentes en los colorantes textiles individuales. Todas estas sustancias pueden contribuir o agravar la DAC textil. Con frecuencia, la sensibilización primaria no se debe a las propias fibras textiles, sino a la reactividad cruzada con otros alérgenos, como la

parafenilendiamina (PPD), derivados de la goma negra y el formaldehído. En el caso de los colorantes *disperse*, la reactividad cruzada se debe principalmente a la similitud entre el grupo azo y otros grupos moleculares de los otros alérgenos, o bien a la presencia de grupos amino compartidos, como el grupo -NH_2 (Figura 5). La sensibilización puede acontecer en el ámbito laboral, por ejemplo en peluqueros y profesionales sanitarios, por este mecanismo de reactividad cruzada^{49,52}. Por otro lado, es frecuente que las etiquetas de las prendas textiles no detallen su composición, algo debido a la falta de una normativa textil reguladora en muchos países⁴⁹. Todo ello dificulta el abordaje de la DAC textil, incluyendo la valoración de relevancia de la sensibilización, en muchos pacientes.

Figura 5. Estructuras químicas del *Disperse Orange 3* (DO 3) y la parafenilendiamina (PPD)



Adaptado de "<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>"

La mezcla de colorantes textiles (MCT) incluye los ocho colorantes *disperse* más frecuentes (Anexo 9.2): *Disperse Blue 35* (DB 135) (CAS No. 12222-75-2), *Disperse Blue 106* (DB 106) (CAS No. 12223-01-7), *Disperse Blue 124* (DB 124) (CAS No. 61951-51-7), *Disperse Orange 1* (DO 1) (CAS No. 2581-69-3), *Disperse Orange 3* (DO 3) (CAS No. 730-40-5), *Disperse Red 1* (DR 1) (CAS No. 2872-52-8), *Disperse Red 17* (DR 17) (CAS No. 3179-89-3) y *Disperse Yellow 3* (DY 3) (CAS No. 2832-40-8). La MCT comenzó a investigarse como alérgeno marcador de la alergia textil en 1999, tras varios estudios que indicaban que la parafenilendiamina (PPD), que tradicionalmente se había utilizado como alérgeno de cribado de la alergia textil⁵³, tenía un bajo rendimiento diagnóstico como marcador de la misma^{54,55}. A lo largo de los años siguientes, la MCT fue parcheada a diferentes concentraciones para decidir cuál era la que ofrecía un mejor rendimiento diagnóstico. Dos estudios multicéntricos llevados a cabo en el ámbito internacional⁵⁴ y Suecia⁵⁶ demostraron que la TDM al 6,6% detectaba

a una elevada proporción de pacientes sensibilizados con una relevancia clínica lo suficientemente alta, motivo por el que la MCT fue incluida como marcador de la alergia a los colorantes textiles en la BEEu en 2015⁵⁵.

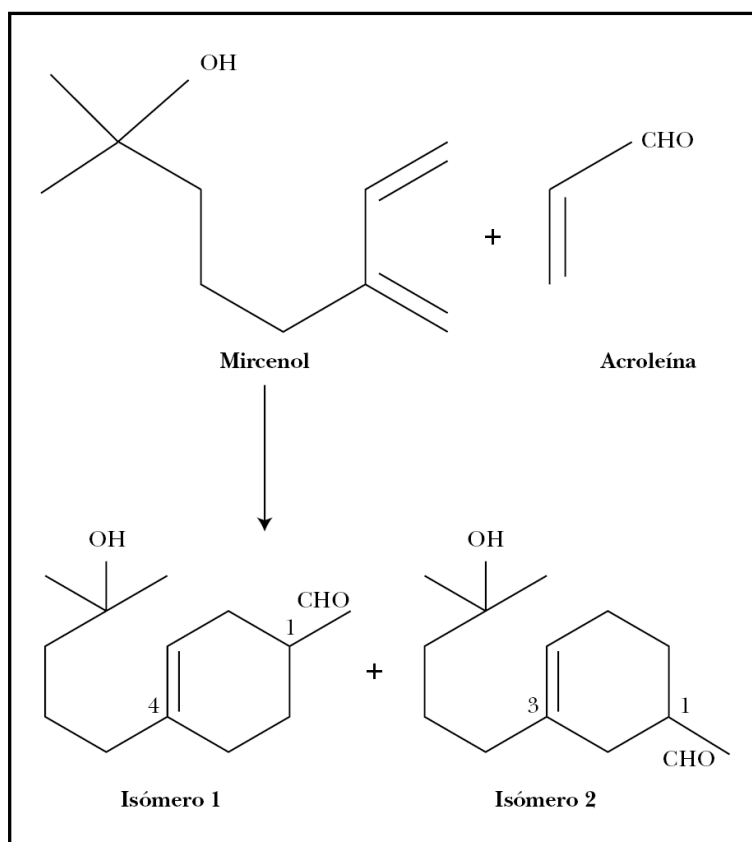
En la actualidad, la alergia a la MCT continúa siendo frecuente en Europa, con una prevalencia actual de en torno al 2-3%⁵⁶⁻⁵⁹. De especial interés resulta la sensibilización a uno de los ocho colorantes de la mezcla, el *Disperse Orange 3* (DO 3), que además de ser el colorante individual sensibilizante más frecuente en muchos trabajos^{56,59,60}, asocia una frecuente sensibilización simultánea con la parafenilendiamina (PPD), como consecuencia de la ya comentada reactividad cruzada. Varios autores han sugerido eliminar el DO 3 de la MCT^{56,61,62}, evitando así que los pacientes alérgicos a la PPD, pero no a los colorantes *disperse*, reaccionen como “falsos positivos” a la MCT como consecuencia de la reactividad cruzada con el DO 3. Existe poca información sobre la situación epidemiológica de la positividad a la MCT en la población española, incluyendo los factores asociados a la misma, la sensibilización simultánea con la PPD y el DO 3 y su rentabilidad como marcador en comparación con la batería textil (Anexo 9.3).

1.4 Hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído

Las fragancias son un grupo amplio y heterogéneo de compuestos químicos presentes de forma ubicua en muchos cosméticos, como perfumes, colonias y productos de higiene personal de todo tipo (champús, acondicionadores, jabones, desodorantes, toallitas húmedas, aceites corporales, cremas hidratantes, productos de maquillaje), incluidos aquellos denominados hipoalergénicos o incluso los etiquetados como “libres de fragancias” o “sin perfume”. También se encuentran en muchos productos de limpieza doméstica (detergentes, suavizantes, ambientadores, limpiadores, abrillantadores), productos industriales, medicamentos tópicos, productos de aromaterapia y algunos alimentos o especias⁶³. Algunas de las más empleadas en Europa son el linalol y el limoneno, cuyos hidroperóxidos son alérgenos de especial relevancia en la DAC por fragancias⁶⁴.

El hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (HICC) (CAS no. 51414-25-6/31906-04-4), más conocido por su nombre comercial, Lyrall®, es una fragancia sintética que se ha utilizado ampliamente como marcador de sensibilización a fragancias desde hace años, al igual que otros marcadores, como la Mezcla de Fragancias I (MF I), la Mezcla de Fragancias II (MF II), el Bálsamo del Perú (BP) y, en menor medida, la colofonia. El HICC es una fragancia de origen sintético que se obtiene como mezcla de dos aldehídos a partir de una reacción de Diels-Alder entre el mircenol y la acroleína (Figura 6). Su aroma es delicado y floral, a lirio y ciclamen, y es ampliamente utilizado como fragancia en numerosos cosméticos (jabones, champús, colonias, desodorantes, aftershaves) y productos de uso doméstico (productos para la limpieza del hogar, detergentes, suavizantes)⁶⁵.

Figura 6. Reacción química que genera los dos isómeros del hidroxiiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (HICC)



Adaptado de “Sensibilización al Lyrál®”, por Heras F, et al., 2006, *Actas Dermo-Sifiliográficas*;97(6), p. 374-78. doi: 10.1016/S0001-7310(06)73423-8.

Aunque el primer caso de DAC por HICC se comunicó en 1984⁶⁶, no se reconoció su importancia y se recomendó su parcheo rutinario hasta 1999⁶⁷, a raíz de un estudio multicéntrico europeo de Frosch et al. que evidenció una frecuencia de sensibilización del 2,7%. En 2008, el HICC fue incluido en la BEEu⁶⁸, junto a la MF II, que tres años antes había demostrado ser capaz de detectar a una proporción significativamente mayor de pacientes sensibilizados a fragancias en comparación con la MF I aislada⁶⁹. En España, el HICC y la MF II fueron añadidos a la BEEs en el 2012⁷⁰, documentándose una prevalencia de sensibilización del 1,1% y 3,3% durante el periodo 2011-2015⁷¹.

Con objeto de reducir la elevada prevalencia de sensibilización, en 2009 la *International Fragrance Association* (IFRA) recomendó reducir la concentración del HICC a un máximo del 0,2% en los cosméticos en general, bajando este límite al 0,02% en los cosméticos labiales, desodorantes y toallitas íntimas⁷². En 2017, la Comisión Europea emitió una norma regulatoria que prohibía su uso en cualquier cosmético, la cual tomó efecto en agosto de 2021⁷³. En consonancia, los estudios europeos de los últimos años han mostrado una disminución progresiva de la prevalencia de sensibilización al HICC, con prevalencias actuales cercanas al 1%⁷⁴⁻⁷⁶.

La MF II es una mezcla de 6 fragancias (Anexo 9.4), una de las cuales es el propio HICC, contenido en la mezcla a una concentración menor (2,5%) que a la que se parchea como alérgeno individual

(5%). Por lo tanto, el HICC individual tiene un mayor potencial para detectar pacientes sensibilizados. No obstante, varios estudios indican que la MF II es capaz de detectar a una proporción relativamente alta de los pacientes alérgicos al HICC, en torno al 80-85%⁷⁷⁻⁸¹. Este hecho, unido a las medidas regulatorias y la disminución de la prevalencia en Europa, actuó como base para que el *Swedish Contact Dermatitis Research Group* (SCDRG) eliminase el HICC de la batería estándar sueca en 2014⁷⁸, medida que adoptarían también el *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG) en 2020 en relación con la batería estándar internacional⁸², y el GEIDAC en 2022 en relación con la nueva versión de la BEEs, trasladándolo a la batería española ampliada⁸. Con todo, actualmente el HICC se sigue parcheando como marcador de fragancias independiente dentro de otras baterías estándar nacionales y de la BEEu.

Es necesario analizar la epidemiología de la sensibilización en España en los últimos años, así como la sensibilización simultánea con la MF II, datos que indicarían si el HICC debería permanecer fuera de la BEEs y podrían apoyar su exclusión de la BEEu.

2. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

Hipótesis

- La versión de 2016 de la batería estándar española (BEEs) de pruebas epicutáneas debe ser actualizada.

Justificación

Existe una necesidad periódica de actualización de cualquier batería estándar. Analizar las características epidemiológicas de la sensibilización a ciertos alérgenos de interés permitirá establecer las recomendaciones relativas a la necesidad de adecuación y/o actualización de la BEEs. En España, existe poca información en los últimos años sobre la sensibilización a las isotiazolinonas, la MCT y el HICC, así como los factores clínico-epidemiológicos asociados a la misma. Conocer estos datos permitiría analizar cuestiones de gran relevancia actual en DAC, como el perfil del paciente sensibilizado a cualquiera de estos alérgenos, la importancia actual de la alergia a las isotiazolinonas en nuestro país, la utilidad de la MCT en el cribado de la alergia de contacto textil en España y si el HICC debería permanecer excluido de la BEEs.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal

- Actualizar la batería estándar española (BEEs) de pruebas epicutáneas.

Objetivos secundarios

- Analizar la utilidad del REIDAC como herramienta de vigilancia epidemiológica de la dermatitis alérgica de contacto en España.
- Comparar y adecuar la BEEs con la batería estándar europea (BEEu).
- Investigar las características clínico-epidemiológicas de la sensibilización a la MI, MCI/MI, BIT y OIT en España.
- Estudiar la sensibilización simultánea entre las isotiazolinonas.
- Investigar las características clínico-epidemiológicas de la sensibilización a la MCT y a los colorantes textiles en España.
- Estudiar la sensibilización simultánea entre la MCT, la PPD y los colorantes textiles.
- Investigar las características clínico-epidemiológicas de la sensibilización al HICC y a la MF II en España.
- Estudiar la sensibilización simultánea entre el HICC y la MF II.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Registro Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea

Esta tesis doctoral se sustenta en la información recogida en el Registro Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (REIDAC), un registro prospectivo activo *online* de dermatitis de contacto que comenzó el 01 de junio de 2018 y en el que participan actualmente 26 centros sanitarios del GEIDAC que cumplen con los criterios legales de su puesta en marcha (Figura 7). El REIDAC es un proyecto de investigación propuesto por el GEIDAC cuyo promotor es la Fundación Piel Sana (FPS) de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV). La unidad de investigación de la FPS da soporte estructural y de explotación al registro.

Figura 7. Lista de centros participantes en el Registro Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (REIDAC)

Complejo Asistencial Universitario de León (León)
Complejo Hospitalario Universitario de Toledo (Toledo)
Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (Las Palmas de Gran Canaria)
Hospital Clínico Universitario de Santiago (Galicia)
Hospital Clínico Universitario San Cecilio (Granada)
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia)
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)
Hospital del Mar – IMIM (Barcelona)
Hospital General Universitario de Alicante (Alicante)
Hospital General Universitario de Valencia (Valencia)
Hospital General Universitario Germans Trias i Pujol (Badalona)
Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia)
Hospital Universitario Arnau de Vilanova (Lérida)
Hospital Universitario de Araba (Vitoria)
Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)
Hospital Universitario de Fuenlabrada (Fuenlabrada)
Hospital Universitario de Guadalajara (Guadalajara)
Hospital Universitario de La Princesa (Madrid)
Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda)
Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)
Hospital Universitario Infanta Sofía (San Sebastián de los Reyes)
Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia)
Hospital Universitario Rey Juan Carlos (Móstoles)
Hospital Universitario Sagrat Cor (Barcelona)
Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada)
Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)

Adaptado de “<https://aedv.es/investigacion-registro-espanol-dermatitis-alergia-contacto-centros-participantes/>”

El REIDAC es un proyecto financiado parcialmente por el Ministerio de Sanidad, a través de un convenio con la AEMPS. Recibe también apoyo financiero de Sanofi y de donaciones no condicionadas por la industria farmacéutica. La obtención, gestión, análisis, interpretación, publicación y revisión de los datos generados en el registro es independiente de sus fuentes de financiación⁹.

En el REIDAC se incluyen de forma consecutiva y prospectiva todos aquellos pacientes a los que se les han practicado pruebas epicutáneas de contacto en alguno de los centros que lo componen, en condiciones de práctica clínica habitual y bajo la supervisión de un investigador del estudio. A fecha de 31 de diciembre de 2023, se han incluido en el registro 12 029 pacientes. El único criterio de exclusión del registro es la negativa del paciente a ser incluido en el mismo, lo cual se anota en un registro de pacientes excluidos.

El registro incluye información relativa a los datos básicos anonimizados de los pacientes, alérgenos evaluados, resultado de las pruebas alérgicas de contacto y diagnóstico final. Estos datos clínicos son los mismos y de las mismas categorías que los establecidos en el conjunto mínimo de datos del ESSCA, lo que permite su exportación a otras bases de datos con idénticas categorías. La estructura de la base de datos es modular, permitiendo realizar estudios prospectivos, en los que se recogen datos específicos durante un periodo de tiempo establecido. Los datos del registro se comparten a nivel internacional con el ESSCA para la realización de estudios epidemiológicos de manera conjunta con otros países.

Los datos recogidos se compilan en índices según la naturaleza cuantitativa o cualitativa de cada variable (media, desviación estándar, frecuencia, mediana, proporción, etc.). De cada paciente se recogen los datos correspondientes al índice MOAHLFA (*Male, Occupational dermatitis, Atopic dermatitis, Hand dermatitis, Leg dermatitis, Facial dermatitis, Age > 40 years*), localización de la dermatitis, ocupación laboral y fuentes de sensibilización.

Como diagnóstico principal se establece el que tiene cada paciente en el momento de realización de las pruebas epicutáneas. No obstante, a cada paciente se le pueden realizar pruebas epicutáneas en momentos diferentes del tiempo, por lo que es posible añadir diagnósticos adicionales futuros. Las hojas de registro de pacientes incluidos y excluidos del estudio quedan en posesión del médico investigador de cada centro, pudiendo ser utilizadas para revertir el anonimato de los datos y añadir nuevas pruebas/diagnósticos a un mismo paciente.

A partir de la información contenida en el registro, el doctorando ha desarrollado un estudio preliminar y tres trabajos de investigación de carácter transversal y descriptivo-analítico, para comprobar los objetivos propuestos. El marco temporal de los mismos abarca el periodo comprendido entre la fecha de inicio del registro, esto es, el 01 de junio de 2018, o, en su caso, el 01 de enero de 2019, y el 31 de diciembre del último año de interés de cada trabajo.

4.2 Métodos

Las pruebas epicutáneas practicadas por el GEIDAC se llevan a cabo según la guía de la ESCD³. Las baterías empleadas por cada centro se obtienen comercialmente de Chemotechnique Diagnostics® (Vellinge, Suecia), allergEAZE® (SmartPractice, Calgary, Canadá) y True Test® (SmartPractice, Hillerød, Dinamarca), según la disponibilidad en cada centro. Cuando existe indicación médica, se emplean adicionalmente baterías de productos propios. En caso de aparición de nuevos contactantes (fuentes de sensibilización) futuros, estos pueden añadirse a las baterías existentes u organizarse en nuevas baterías.

Cada centro participante es responsable de volcar los datos relativos a sus pacientes en un sistema de recogida de datos *online*. Dicho volcado se intenta llevar a cabo inmediatamente tras la última lectura de las pruebas epicutáneas. Para la recogida de datos del periodo comprendido entre el 01 de junio de 2018 y el 31 de junio de 2022, se utilizó la plataforma OpenClinica (OpenClinica LLC, Waltham, Massachusetts, EE. UU., RRID: SCR_019223). Para la recogida de datos del periodo comprendido entre el 01 de julio de 2022 y el 31 de diciembre de 2023, se utilizó la plataforma web REDCap (*Research Electronic Data Capture*) de la AEDV (Anexo 9.5). La recogida de datos es auditada mediante monitorización *online* continuada. La pérdida de más de un 10% de los datos epidemiológicos básicos de un centro supone la exclusión del mismo del registro durante ese año.

La metodología específica de cada trabajo de la tesis doctoral se encuentra explicada en su apartado correspondiente de “Material y Métodos”. La unidad de investigación de la FPS ha sido la encargada de llevar a cabo los análisis estadísticos durante el desarrollo de los trabajos.

4.3 Consideraciones éticas

La AEMPS ha catalogado el REIDAC como un estudio observacional no posautorización (Anexo 9.6), con dictamen posterior favorable del Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) y ratificación de la Dirección Gerencia del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI) de Las Palmas de Gran Canaria (CEIm ID: 2017/964) (Anexo 9.7). Para desarrollar la tesis, el doctorando ha precisado únicamente de información relativa a la práctica clínica habitual, no siendo necesaria la puesta en marcha de ningún plan diagnóstico o terapéutico. El funcionamiento del registro cumple con la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, octubre de 2008) y los estudios derivados del mismo se ajustan a la legislación vigente en España, con arreglo a lo establecido en la orden ministerial SAS/3470/2009 relativa a la realización de estudios observacionales.

A todos los pacientes se les proporciona una hoja informativa (Anexo 9.8) y todos firman un consentimiento informado (Anexo 9.9) relativos a su inclusión en el registro, que incluyen la posibilidad de comparar sus datos con los de registros internacionales. Para garantizar el anonimato de los datos, éstos son anonimizados en origen y cada paciente es identificado mediante un Código de Referencia Documental (CRD). El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajusta a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

5. RESULTADOS

5.1 Sensibilización a las isotiazolinonas en el Registro Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (REIDAC): situación epidemiológica 2019-2021

Título: *Sensitization to isothiazolinones in the Spanish Contact Dermatitis Registry (REIDAC): 2019-2021 epidemiological situation*

Autores: Carlos Pelayo Hernández Fernández, Leopoldo Borrego, Pedro Mercader García, Ana María Giménez Arnau, Javier Sánchez Pérez, Juan Francisco Silvestre Salvador, Ricardo González Pérez, Tatiana Sanz Sánchez, Araceli Sánchez Gilo, Gemma Melé Ninot, Violeta Zaragoza Ninet, Francisco Javier Miquel Miquel, José Manuel Carrascosa Carrillo, Susana Córdoba Guijarro, María Elena Gatica Ortega, Inmaculada Ruiz González, Esther Serra Baldrich, Fátima Tous Romero, Mercedes Rodríguez Serna, María Antonia Pastor Nieto, Patricia Pérez Feal, Marcos Hervella Garcés, Marina de Vega Martínez, Ignacio García Doval.

Referencia: *Contact Dermatitis*. Mar 2023;88(3):212-19.

DOI: 10.1111/cod.14251.

PMID: 36403138.

Acceso web: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cod.14251>

Índices de calidad:

- Revista: *Contact Dermatitis*. ISSN: 0105-1873 (escrita) / 1600-0536 (online).
- Factor de impacto JCR (2023): 4,8.
- Cuartil (2024): pendiente; (2023): Q1.
- Citas del artículo (Scopus): 5 (última visita 21 de octubre de 2024)
- *Altmetric Attention Score* (Pubmed): 2 (última visita 21 de octubre de 2024)

ORIGINAL ARTICLE

Sensitization to isothiazolinones in the Spanish Contact Dermatitis Registry (REIDAC): 2019–2021 epidemiological situation

Carlos Pelayo Hernández Fernández¹ | Leopoldo Borrego² |
 Pedro Mercader García³ | Ana María Giménez Arnau⁴ |
 Javier Sánchez Pérez⁵ | Juan Francisco Silvestre Salvador⁶ |
 Ricardo González Pérez⁷ | Tatiana Sanz Sánchez⁸ | Araceli Sánchez Gilo⁹ |
 Gemma Melé Ninot¹⁰ | Violeta Zaragoza Ninet¹¹ |
 Francisco Javier Miquel Miquel¹² | José Manuel Carrascosa Carrillo¹³ |
 Susana Córdoba Guijarro¹⁴ | María Elena Gatica Ortega¹⁵ |
 Inmaculada Ruiz González¹⁶ | Esther Serra Baldrich¹⁷ |
 Fátima Tous Romero¹⁸ | Mercedes Rodríguez Serna¹⁹ |
 María Antonia Pastor Nieto²⁰ | Patricia Pérez Feal²¹ |
 Marcos Hervella Garcés²² | Marina de Vega Martínez²³ | Ignacio García Doval²³

Correspondence

Carlos Pelayo Hernández Fernández,
 Department of Dermatology, Hospital
 Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín,
 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria,
 Barranco de la Ballena S/N, 35019, Las Palmas
 de Gran Canaria, Spain.
 Email: pelaezeleven@gmail.com

Funding information

Agencia Española de Medicamentos y
 Productos Sanitarios; Sanofi

[The copyright line for this article was changed
 on 25 August 2023 after original online
 publication]

Abstract

Background: Current frequency and risk factors for sensitization to methylisothiazolinone (MI), methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI), benzisothiazolinone (BIT) and octylisothiazolinone (OIT) in Spain are not well known.

Objectives: To study the frequency of sensitization, risk factors and simultaneous sensitization between the four isothiazolinones.

Materials and Methods: We analysed all 2019–2021 consecutive patients patch-tested with MI (0.2% aq.), MCI/MI (0.02% aq.), BIT (0.1% pet.) and OIT (0.1% pet) within the Spanish Contact Dermatitis Registry (REIDAC).

Results: A total of 2511 patients were analysed. Frequencies of sensitization were: any isothiazolinone 15.7%, MI 6.8%, MCI/MI 4.8%, BIT 3.5% and OIT 0.5%. MI and MCI/MI sensitization was associated with being occupationally active, hand dermatitis, detergents and age over 40. BIT sensitization was associated with leg dermatitis and age over 40. About one in nine MI-positive patients were positive to BIT, whereas one in five BIT-positive patients were positive to MI.

For affiliations refer to page 217

Conclusions: Sensitization to MI, MCI/MI and BIT is still common in Spain, while sensitization to OIT is rare. Currently, sensitization to MI and MCI/MI seems to be occupationally related. Although its origin is unknown, sensitization to BIT is more frequent in patients aged over 40 years. Simultaneous sensitization between MI and BIT is uncommon.

KEYWORDS

benzothiazolinone, contact dermatitis, methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone, methylisothiazolinone, octylisothiazolinone, patch tests, Spain, standard series

1 | INTRODUCTION

Methylisothiazolinone (2-methyl-4-isothiazolin-3-one, MI) (CAS no. 2682-20-4) and the mixture methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one/2-methyl-4-isothiazolin-3-one, MCI/MI) (CAS no. 55965-84-9) are two derivatives of isothiazolinones widely used as preservatives in rinse-off cosmetics, household detergents, water-based paints and industrial products. Sensitization to both isothiazolinones takes place both in the domestic sphere, mainly due to exposure to cosmetics and household detergents, and in the workplace, especially in cleaning workers.¹ The epidemic of allergic contact dermatitis (ACD) by MI and MCI/MI has been improving in Europe in recent years, because of European regulatory measures, but sensitization is still significant.²

The role of ACD elicited by other isothiazolinones, such as benzothiazolinone (1,2-benzisothiazol-3(2H)-one, BIT) (CAS no. 2634-33-5) and octylisothiazolinone (2-octyl-2H-isothiazol-3-one, OIT) (CAS no. 26530-20-1), is currently being evaluated. BIT is widely present in household detergents, water-based paints, adhesives and industrial products, whereas OIT can be found in leather and industrial products.¹ There is little information concerning the current frequency of sensitization to these isothiazolinones and risk factors linked to sensitization.³⁻⁶

The objectives of this study were to determine the frequency, relevance and risk factors for sensitization to MI, MCI/MI, BIT and OIT, as well as risk factors for sensitization and the frequency of simultaneous sensitization between the four isothiazolinones, in a 2019–2021 multi-centre Spanish registry (REIDAC).

2 | MATERIALS AND METHODS

The Spanish Contact Dermatitis Registry (REIDAC) prospectively recruits all consecutive patients patch-tested in participating centres in Spain. From January 1, 2019 to December 31, 2021, all patients were tested with the Spanish standard series plus the extension/recommended additions to the European baseline series.^{7,8} We analysed patients simultaneously patch-tested with the following allergens: MI (0.2% aq.), MCI/MI (0.02% aq.), BIT (0.1% pet.) and OIT (0.1% pet.).

The allergens were commercially obtained from Chemotechnique (Chemotechnique MB, Vellinge, Sweden) and allergEAZE (SmartPractice, Calgary, Canada), based on availability at each centre. Patch tests were

performed following the ESCD guidelines; (+), (++) or (+++) were considered to be positive.⁹ Relevance was considered after clinical examination and evaluation of patient's history of possible exposure to every isothiazolinone. Current relevance was presumed when sensitization could explain or contribute to the dermatitis.

REIDAC collects online data using the OpenClinica platform (OpenClinica LLC and collaborators, Waltham, MA, USA, RRID: SCR_019223), as previously described.¹⁰ Positive, irritant and doubtful reactions were collected, as well as relevance (current, past, unknown), age, gender, occupation-related dermatitis, atopic dermatitis, site(s) affected, occupations and sources of sensitization.

2.1 | Statistics

Continuous variables (age) are reported as means (standard deviations), and categorical variables are reported as numbers (proportions). Factors associated with sensitization were expressed as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95%CI). Significance was calculated with Fisher's exact test. Results were considered significant when the *p*-value was 0.05 or lower. For data analysis, the statistical package Stata 16 (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC, RRID: SCR_012763) was used.

3 | RESULTS

A total of 2511 patients were patch-tested with the four allergens and included in this analysis. Table 1 describes the clinical-demographic characteristics of the population and the odds ratio of each variable studied for sensitization. The frequency of global sensitization to any isothiazolinone was 15.7% (394/2511). The number of patients sensitized to each was: MI 172 (6.8%), MCI/MI 120 (4.8%), BIT 89 (3.5%) and OIT 13 (0.5%). The frequency of current relevance for the four allergens was: MI 77%, MCI/MI 68%, BIT 39% and OIT 38.5%.

As factors associated with a higher risk for sensitization (risk factors), we identified that MI was significantly associated with being occupationally active (OR: 2.3; 95%CI: 1.6–3.3), hand dermatitis (OR: 2.4; 95%CI: 1.7–3.3) and the use of detergents (OR: 3.8; 95%CI: 2–6.8). As factors significantly associated with a lower risk for sensitization (protective factors), we identified female sex (OR: 0.7; 95%CI:

TABLE 1 Clinical-demographic characteristics of the population and odds ratio for sensitization.

	MI (%)	OR (95%CI)	MCI/MI (%)	OR (95%CI)	BIT (%)	OR (95%CI)	OIT (%)	OR (95%CI)	Total (n: 2511) (%)
<i>Reactions</i>									
Positive (any)	172 (6.8)		120 (4.8)		89 (3.5)		13 (0.5)		394 (15.7)
Positive (+)	39 (22.7)		31 (25.8)		52 (58.4)		5 (38.5)		127 (32.2)
Positive (++)	73 (42.4)		60 (50)		27 (30.3)		7 (53.8)		167 (42.4)
Positive (+++)	60 (34.9)		29 (24.2)		10 (11.2)		1 (7.7)		100 (25.4)
Irritative	4		3		0		0		
Doubtful (-/+)	9		5		22		3		
<i>Relevance</i>									
Current	132 (76.7)		82 (68.3)		35 (39.3)		5 (38.5)		
Past	17 (9.9)		12 (10)		4 (4.5)		0 (0)		
Unknown	23 (13.4)		26 (21.7)		50 (56.2)		8 (61.5)		
<i>Demographics</i>									
Age (years), mean (SD)	47.9 (18.2)		50.9 (15.2)		55.3 (16)		54.1 (10.7)		48.5 (18.4) ^a
Female sex	106 (61.6)	0.7 (0.5–0.95)	78 (65)	0.8 (0.5–1.2)	49 (55.1)	0.5 (0.3–0.8)	7 (53.8)	0.5 (0.1–1.8)	1750 (69.7) ^a
Occupational	47 (27.3)	2.3 (1.6–3.3)	38 (31.7)	2.8 (1.9–4.3)	16 (18)	1.3 (0.7–2.2)	3 (23.1)	1.7 (0.3–6.7)	372 (14.8) ^a
Atopic dermatitis	32 (18.6)	1.2 (0.8–1.7)	22 (18.3)	1.1 (0.7–1.8)	6 (6.7)	0.4 (0.1–0.8)	4 (30.8)	2.3 (0.5–8.2)	417 (16.6) ^a
Hand dermatitis	80 (46.5)	2.4 (1.7–3.3)	58 (48.3)	2.5 (1.7–3.7)	20 (22.5)	0.7 (0.4–1.2)	4 (30.8)	1.1 (0.3–4.1)	700 (27.9) ^a
Leg dermatitis	8 (4.7)	0.9 (0.4–1.8)	6 (5)	0.9 (0.3–2.2)	12 (13.5)	3 (1.5–5.8)	0 (0)	0	132 (5.3) ^a
Facial dermatitis	29 (16.9)	0.6 (0.4–0.97)	17 (14.2)	0.5 (0.3–0.9)	13 (14.6)	0.5 (0.3–0.99)	2 (15.4)	0.6 (0.1–2.7)	593 (23.6) ^a
Age over 40 years	119 (69.2)	1.1 (0.8–1.6)	96 (80)	2 (1.2–3.3)	75 (84.3)	2.6 (1.5–5.1)	12 (92.3)	5.8 (0.6–247.3)	1686 (67.1) ^a
<i>Occupations</i>									
Retiree	21 (12.2)	0.6 (0.3–0.9)	17 (14.2)	0.7 (0.4–1.2)	22 (24.7)	1.4 (0.8–2.4)	2 (15.4)	0.8 (0.1–3.6)	
Office worker	20 (11.6)	1.1 (0.7–1.8)	16 (13.3)	1.3 (0.7–2.3)	8 (9)	0.8 (0.3–1.7)	2 (15.4)	1.6 (0.2–7.1)	
Cleaning worker/ housekeeper	18 (10.5)	0.7 (0.4–1.2)	15 (12.5)	0.9 (0.5–1.6)	12 (13.5)	1 (0.5–1.9)	3 (23.1)	2 (0.3–7.7)	
Health worker	20 (11.6)	1.5 (0.9–2.5)	16 (13.3)	1.8 (0.96–3.1)	5 (5.6)	0.6 (0.2–1.6)	0 (0)	0 (0–3.2)	
Student	19 (11)	1.1 (0.6–1.8)	7 (5.8)	0.5 (0.2–1.1)	3 (3.4)	0.3 (0.1–0.9)	0 (0)	0 (0–2.6)	
Others	74 (43)	1.2 (0.9–1.7)	49 (40.8)	1.1 (0.7–1.6)	39 (43.8)	1.2 (0.8–2)	6 (46.2)	1.3 (0.4–4.8)	
<i>Possible sources of allergen exposure</i>									
Leave-on cosmetics	35 (20.3)	1.2 (0.8–1.8)	27 (22.5)	1.4 (0.9–2.2)	16 (18)	1 (0.6–1.8)	4 (30.8)	2.1 (0.5–7.6)	
Rinse-off cosmetics	23 (13.4)	1.3 (0.8–2)	17 (14.2)	1.4 (0.8–2.3)	6 (6.7)	0.6 (0.2–1.3)	0 (0)	0 (0–2.4)	
Detergents	16 (9.3)	3.8 (2–6.8)	18 (15)	7 (3.7–12.5)	5 (5.6)	1.9 (0.6–4.7)	0 (0)	0 (0–9)	
Others	89 (51.7)	0.9 (0.6–1.2)	52 (43.3)	0.6 (0.4–0.9)	50 (56.2)	1.1 (0.7–1.7)	8 (61.5)	1.3 (0.4–5.1)	
Unknown	9 (5.2)	0.3 (0.2–0.7)	6 (5)	0.3 (0.1–0.7)	12 (13.5)	1 (0.5–1.9)	1 (7.7)	0.5 (0–3.6)	

Note: Statistically significant variables highlighted in bold. Those acting as risk factors are highlighted in red, whereas those acting as protective factors are highlighted in green.

Abbreviations: BIT, benzisothiazolinone; MCI/MI, methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone; MI, methylisothiazolinone; OIT, octylisothiazolinone.

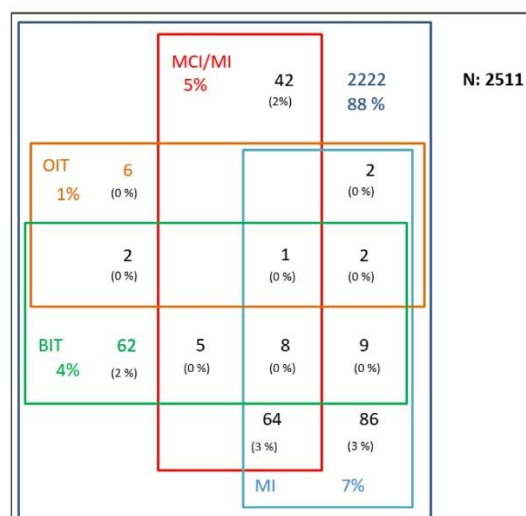
^aData from the whole population (n: 2511).

0.5–0.95), facial dermatitis (OR: 0.6; 95%CI: 0.4–0.97) and being retired (OR: 0.6; 95%CI: 0.3–0.9). MCI/MI was significantly linked to being occupationally active, (OR: 2.8; 95%CI: 1.9–4.3), hand dermatitis (OR: 2.5; 95%CI: 1.7–3.7), age over 40 years (OR: 2; 95%CI: 1.2–3.3) and the use of detergents (OR: 7; 95%CI: 3.7–12.5), while, as a significant protective factor, facial dermatitis (OR: 0.5; 95%CI: 0.3–0.9).

Sensitization to BIT was significantly associated with leg dermatitis (OR: 3; 95%CI: 1.5–5.8) and age over 40 years (OR: 2.6;

95%CI: 1.5–5.1), whereas female sex (OR: 0.5; 95%CI: 0.3–0.8), atopic dermatitis (OR: 0.4; 95%CI: 0.1–0.8), facial dermatitis (OR: 0.5; 95%CI: 0.3–0.99) and being a student (OR: 0.3; 95%CI: 0.1–0.9) acted as significant protective factors. No factors were associated to OIT sensitization.

Figure 1 describes the concomitant sensitization frequencies between the four isothiazolinones. In the group of MI-positive patients, 11.6% (20/172) were also positive to BIT and 2.9% (5/172)



MI: Methylisothiazolinone
 MCI/MI: Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone
 BIT: Benzisothiazolinone
 OIT: Octylisothiazolinone

FIGURE 1 Diagram illustrating simultaneous sensitization between the four isothiazolinones. BIT, benzisothiazolinone; MCI/MI, methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone; MI, methylisothiazolinone; OIT, octylisothiazolinone

to OIT. In the group of BIT-positive patients, 22.5% (20/89) were also positive to MI and 5.6% (5/89) to OIT. In the group of OIT-positive patients, 38.5% (5/13) were also positive to MI and 38.5% (5/13) to BIT.

4 | DISCUSSION

Overall, in our population we have found a high frequency of sensitization to any isothiazolinone (15.7%). Separately, the frequencies of sensitization to MI (6.8%), MCI/MI (4.8%) and BIT (3.5%) were high, while the frequency of sensitization to OIT (0.5%) was much lower. In addition, we found a high frequency of current relevance for MI (77%) and MCI/MI (68%), while low for BIT (39%) and OIT (38.5%).

4.1 | Methylisothiazolinone and methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone

In the context of the MI sensitization epidemic, multiple studies have evaluated the frequency of sensitization to MI and MCI/MI in consecutive patients. Most recent European studies^{2-4,11-13} have observed slightly lower frequencies of sensitization than ours (3%–5% for MI and 4% for MCI/MI). Minding the findings of studies from previous years,^{5,14-19} there is an apparently progressive epidemic increase in

the frequency of sensitization to MI and MCI/MI from 2007 to 2014–2015, when the peak of maximum prevalence is reached (6%–15% for MI and 7%–13% for MCI/MI). From then on, a slower decline is observed until now. On the contrary, the most recent study of the North American Contact Dermatitis Group (NACDG)²⁰ recorded the highest prevalence to date, analysing a 2017–2018 population in which 15.3% of patients were sensitized to MI and 11% to MCI/MI. This is probably due to the absence of regulation regarding the use of isothiazolinones in cosmetics in the United States. In Europe, the 2015 recommendation of the Scientific Committee on Consumer Safety,²¹ according to which for leave-on cosmetics no safe concentrations of MI for induction of contact allergy or elicitation have been adequately demonstrated, whereas for rinse-off cosmetics a concentration of 15 ppm is considered safe, and the following measures adopted by the European Parliament and of the Council on cosmetic products²²⁻²⁴ have resulted in a slowly progressive decline in sensitization. However, the pre-epidemic epidemiological situation has not yet been reached, as corroborated by our work.

With regard to the factors associated with sensitization to MI and MCI/MI, we identified being occupationally active, hand dermatitis and the use of detergents as significant risk factors; age over 40 years was also a risk factor for sensitization to MCI/MI. On the other hand, female sex, facial dermatitis and being retired were significant protective factors.

Several studies have studied the risk factors linked to sensitization to MI and MCI/MI.^{4-6,15,17,25} The reports in Danish consecutive patients by Schwensen et al.⁵ who studied a 2009–2013 multi-centre sensitized population, and Havmose et al.,⁴ who studied a 2005–2019 uni-centre sensitized group, identified female sex, being occupationally active, facial dermatitis, hand dermatitis and age over 40 years as risk factors. Havmose's study indicates that leave-on cosmetics have been losing importance as a source of exposure to MI, in favour of rinse-off cosmetics. The authors also observed a lower frequency of current relevance, work-related ACD, hand dermatitis and facial dermatitis. Uter et al. identified the same variables, as well as atopic and anogenital dermatitis, as risk factors in a 2009–2012 MI patch-tested population of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK).⁶ In these studies, occupations at risk of sensitization were housekeeper, cleaning worker, beautician/cosmetology, painter, tile setter/terrazzo worker, industrial operator and welding–blacksmith.

These data are partially consistent with ours. In line with previous findings, we identified being occupationally active, hand dermatitis, age over 40 and the use of detergents as risk factors. Both leave-on and rinse-off cosmetics were the most frequent sources of sensitization to every isothiazolinone, but association was not significant. It should be noted that, despite European regulations, leave-on cosmetics still are a possible source of sensitization to MI and MCI/MI in Spain, differing from the experience in others countries, such as Belgium.¹² In addition, opposite to previous studies, female sex and facial dermatitis were protective factors. This indicates that, at present, maintenance of sensitization to MI and MCI/MI in Spain is probably work-related, while cosmetics have seemingly lost importance as a source of sensitization in favour of hidden sources. Although we did

not identify a significant risk association with any specific occupation, we found a higher frequency of sensitization in health workers, whereas being retired significantly protected against it. Surprisingly, contrary to aforementioned studies, working as cleaning worker/housekeeper was not a risk factor in our research, even though the use of detergents was linked to sensitization. Probably, the wide range of occupations made it difficult to identify specific occupations at risk for sensitization. A list of occupations and sources of allergen exposure can be found in Tables S1 and S2, respectively.

4.2 | Benzisothiazolinone and octylisothiazolinone

The frequency of sensitization and relevance of the BIT and OIT in Europe has been less studied.^{3,10,13,26} We documented similar results in a previous study analysing a partial 2019–2020 sample of the present population, supporting the inclusion of the BIT in the extended Spanish series.¹⁰ Uter et al. have conducted a multi-centre study in a 2019–2020 European group, which showed a frequency of sensitization to BIT of 4.7%, so that the authors conclude that its inclusion in the European standard series appears suitable.²⁶ Also noteworthy is the study of Soriano et al. in a 2019 UK sample, which observed frequencies of sensitization to BIT and OIT of 4% and 1%, respectively,³ similar to ours. King et al. reported a gradual increase in the prevalence of contact allergy to BIT in another UK group, from 0.3% in 2014 to 3.4% in 2019, probably as a consequence of increased use in household products.¹³

Very few studies have investigated risk factors related to BIT and OIT sensitization. The report of Schwensen et al. did not identify any significant risk factors associated with sensitization to BIT.⁵ In our study, we identified leg dermatitis and age over 40 years, while female sex, atopic dermatitis, facial dermatitis and student occupation were significant protective factors. Although we have not been able to identify the origin of sensitization, our data indicate that sensitization to BIT is possibly a consequence of continued exposure to the allergen and appears in more advanced stages of adulthood. While most cases of contact allergy to BIT are unknown, it is worth stressing that cosmetics were identified as a possible sensitization source in 22/89 (25%) of the cases (Table 1), despite the European regulations forbidding the use of BIT in cosmetics.²⁷ Since these data is based on clinical signs, not labelling, these cases may be related to MI and BIT concomitant sensitization. On the other hand, OIT sensitization was not associated with any of the variables studied, probably due to the low sample size of OIT-positives. In fact, exposure to OIT in Spain may be lower than in other countries.²⁸

It should be noted that the proportion of weak positives (+) was high in the group of patients patch-tested with BIT (58.4%), and to a lesser extent in that of patch-tested with OIT (38.5%). In the BIT group, 69.2% (36/52) of weak positives were not considered currently relevant (data not given in Table 1). Similarly, the proportion of doubtful reactions (−/+) was high in both groups, affecting almost one in every four patients, albeit we did not find irritant reactions. Although

several authors have recommended patching both allergens at 0.1% in petrolatum,^{1,8,18} we found a high proportion of weak positives, most of which were not currently relevant, and doubtful reactions, which indicate the need for further research on the optimal concentration and vehicle for patching BIT and OIT.

4.3 | Simultaneous sensitization

In our study, approximately only one in nine (11.6%) MI-positive patients were also positive to BIT and one in five (22.5%) BIT-positive patients were also positive to MI. On the other hand, only 3% of MI-positive patients were also positive to OIT and almost two in five (38.5%) OIT-positive patients were also positive to MI. Concerning MCI/MI and simultaneous sensitization to BIT and OIT, our findings are comparable to those of MI (Figure 1).

Concomitant sensitization between MI, BIT and OIT has been reported,^{3,12,29–34} with findings similar to ours. In general, in MI-sensitized patients, concomitant sensitization to BIT or OIT is uncommon, less than 10%–20% of cases. In BIT-sensitized patients, simultaneous sensitization to MI is also low, standing at around 20%–25%, while in OIT-positive patients, simultaneous sensitization to MI is much higher and occurs in 60%–80%. In addition, these reports have studied the presence of BIT and OIT in the products that act as source of sensitization to MI in MI-sensitized patients, which is high and low, respectively. Taking into account the lower structural similarity between MI and BIT, all these data indicate that the most likely mechanism of concomitant sensitization between MI and BIT is simultaneous exposure. The report of Schwensen et al.³³ is the only one that defends the potential cross-reactivity between MI and BIT, as long as exposure to sufficient concentration of the allergen is reached. Our data are scarce to determine whether concomitant sensitization between MI and OIT is due to simultaneous exposure or cross-reactivity.

4.4 | Strengths and limitations

This research is a multi-centre REIDAC study with a large and recent sample of consecutive patients, which can be considered representative of the Spanish population attending hospitals for ACD. The main limitation of the study is the low number of patients sensitized to OIT, which may explain why we have not identified any factor associated with sensitization.

4.5 | Conclusions

At present, there is a high frequency of sensitization to MI, MCI/MI and BIT in Spain, while sensitization to OIT is rare. Sensitization to MI and MCI/MI is associated with being occupationally active, hand dermatitis, the use of detergents and the age over 40 years, so it seems to be occupationally related. We have not found the origin of sensitization to BIT, although it is associated

with leg dermatitis and age over 40 years. Simultaneous sensitization between MI and BIT is rare.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Carlos Pelayo Hernández Fernández: Conceptualization; investigation; writing – original draft; methodology; validation; supervision; data curation; project administration; formal analysis; software; visualization; resources. **Leopoldo Borrego:** Conceptualization; investigation; funding acquisition; writing – original draft; methodology; validation; visualization; resources; supervision; data curation; project administration; formal analysis; software. **Pedro Mercader García:** Methodology; investigation. **Ana María Giménez Arnau:** Investigation; methodology. **Javier Sánchez Pérez:** Investigation; methodology. **Juan Francisco Silvestre Salvador:** Methodology; investigation. **Ricardo González Pérez:** Investigation; methodology. **Tatiana Sanz Sánchez:** Methodology; investigation. **Araceli Sánchez Gilo:** Investigation; methodology; resources. **Gemma Melé Ninot:** Methodology; investigation; resources. **Violeta Zaragoza Ninet:** Investigation; methodology. **Francisco Javier Miquel Miquel:** Investigation; methodology. **José Manuel Carrascosa Carrillo:** Investigation; methodology. **Susana Córdoba Guijarro:** Methodology; investigation. **María Elena Gatica Ortega:** Methodology; investigation. **Inmaculada Ruiz González:** Investigation; methodology. **Esther Serra Baldrich:** Methodology; investigation. **Fátima Tous Romero:** Methodology; investigation. **Mercedes Rodríguez Serna:** Methodology; investigation. **María Antonia Pastor Nieto:** Investigation; methodology. **Patricia Pérez Feal:** Methodology; investigation. **Marcos Hervella Garcés:** Investigation; methodology. **Marina de Vega Martínez:** Investigation; funding acquisition; methodology; resources; project administration; software; formal analysis; data curation. **Ignacio García Doval:** Investigation; funding acquisition; resources; supervision; data curation; project administration; formal analysis; software; methodology; conceptualization; validation; visualization.

AFFILIATIONS

¹Department of Dermatology, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

²Department of Dermatology, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

³Department of Dermatology, Hospital General Universitario José María Morales Meseguer, Murcia, Spain

⁴Department of Dermatology, Hospital del Mar, Instituto Municipal de Investigación Médica, Barcelona, Spain

⁵Department of Dermatology, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain

⁶Department of Dermatology, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain

⁷Department of Dermatology, Hospital Universitario Araba, Universidad del País Vasco, Vitoria, Spain

⁸Department of Dermatology, Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, Spain

⁹Department of Dermatology, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Spain

¹⁰Department of Dermatology, Hospital Universitario Sagrat Cor, Barcelona, Spain

¹¹Department of Dermatology, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain

¹²Department of Dermatology, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Valencia, Spain

¹³Department of Dermatology, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

¹⁴Department of Dermatology, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, Spain

¹⁵Department of Dermatology, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo, Spain

¹⁶Department of Dermatology, Complejo Asistencial Universitario de León, León, Spain

¹⁷Department of Dermatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

¹⁸Department of Dermatology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

¹⁹Department of Dermatology, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain

²⁰Department of Dermatology, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, Spain

²¹Department of Dermatology, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

²²Department of Dermatology, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain

²³Unidad de Investigación, Fundación Piel Sana, Madrid, Spain

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to the following REIDAC collaborators for data contribution and technical assistance: Virginia Fernández Redondo (Hospital Universitario de Santiago), Francisco Javier Ortiz de Frutos (Hospital Universitario 12 de Octubre), Claudia Cecilia Olmos Nieva (Complejo Hospitalario Asistencial de León) and Mariana Lacentra (Hospital del Mar, IMAS). This work is part of the PhD degree of Carlos Pelayo Hernández Fernández at Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Spain.

FUNDING INFORMATION

The Spanish Registry of Contact Dermatitis (REIDAC) is promoted by the Fundación Piel Sana (Academia Española de Dermatología y Venereología), which has received financial support from the Spanish Medicines and Health Products Agency (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://www.boe.es/boe/dias/2022/04/11/pdfs/BOE-A-2022-5975.pdf>) and Sanofi. The funders were not involved in the design and conduct of the study, collection, management, analysis and interpretation of data, preparation, review,

approval of the manuscript, or decision to submit the manuscript for publication.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ORCID

Carlos Pelayo Hernández Fernández  <https://orcid.org/0000-0002-4832-5483>

Leopoldo Borrego  <https://orcid.org/0000-0002-0199-2756>

Pedro Mercader García  <https://orcid.org/0000-0002-8309-9725>

Ana María Giménez Arnau  <https://orcid.org/0000-0001-5434-7753>

Javier Sánchez Pérez  <https://orcid.org/0000-0003-1240-1015>

Juan Francisco Silvestre Salvador  <https://orcid.org/0000-0002-8532-6338>

Ricardo González Pérez  <https://orcid.org/0000-0001-5238-215X>

Tatiana Sanz Sánchez  <https://orcid.org/0000-0002-5796-7680>

Araceli Sánchez Gilo  <https://orcid.org/0000-0003-4941-6405>

Gemma Melé Ninot  <https://orcid.org/0000-0003-0365-0634>

Francisco Javier Miquel Miquel  <https://orcid.org/0000-0002-1780-4481>

José Manuel Carrascosa Carrillo  <https://orcid.org/0000-0003-4266-0771>

Susana Córdoba Guíjarro  <https://orcid.org/0000-0002-1809-4821>

María Elena Gatica Ortega  <https://orcid.org/0000-0002-8203-5834>

Inmaculada Ruiz González  <https://orcid.org/0000-0002-5101-466X>

Esther Serra Baldrich  <https://orcid.org/0000-0001-7603-0300>

Fátima Tous Romero  <https://orcid.org/0000-0002-3904-3396>

Mercedes Rodríguez Serna  <https://orcid.org/0000-0002-2690-3668>

María Antonia Pastor Nieto  <https://orcid.org/0000-0001-8382-5419>

Patricia Pérez Feal  <https://orcid.org/0000-0002-3906-5026>

Marcos Hervella Garcés  <https://orcid.org/0000-0001-5238-9562>

Ignacio García Doval  <https://orcid.org/0000-0002-6881-5260>

REFERENCES

- Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):267-276. doi:10.1111/jdv.15267
- Uter W, Aalto-Korte K, Agner T, et al. The epidemic of methylisothiazolinone contact allergy in Europe: follow-up on changing exposures. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):333-339. doi:10.1111/jdv.15875
- Soriano LF, Chowdhury MMU, Cooper SM, et al. Current prevalence and relevance of positive patch test reactions to cosmetic and non-cosmetic isothiazolinones in the UK. *Br J Dermatol*. 2021;185(1):223-225. doi:10.1111/bjd.19898
- Havmose M, Thyssen JP, Zachariae C, Menné T, Johansen JD. The epidemic of contact allergy to methylisothiazolinone-an analysis of Danish consecutive patients patch tested between 2005 and 2019. *Contact Dermatitis*. 2021;84(4):254-262. doi:10.1111/cod.13717
- Schwensen JF, Menné T, Andersen KE, Sommerlund M, Johansen JD. Occupations at risk of developing contact allergy to isothiazolinones in Danish contact dermatitis patients: results from a Danish multicentre study (2009-2012). *Contact Dermatitis*. 2014;71(5):295-302. doi:10.1111/cod.12286
- Uter W, Geier J, Bauer A, Schnuch A. Risk factors associated with methylisothiazolinone contact sensitization. *Contact Dermatitis*. 2013;69(4):231-238. doi:10.1111/cod.12123
- Wilkinson M, Gallo R, Goossens A, et al. A proposal to create an extension to the European baseline series. *Contact Dermatitis*. 2018;78(2):101-108. doi:10.1111/cod.12918
- Wilkinson M, Goncalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis*. 2019;80(1):1-4. doi:10.1111/cod.13155
- Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73(4):195-221. doi:10.1111/cod.12432
- Hernández-Fernández CP, Mercader-García P, Silvestre Salvador JF, et al. Candidate allergens for inclusion in the Spanish standard series based on data from the Spanish Contact Dermatitis Registry. *Actas Dermosifilogr*. 2021;112(9):798-805. doi:10.1016/j.adengl.2021.07.013
- Magdaleno-Tapia J, Valenzuela-Oñate C, Ortiz-Salvador JM, et al. Contact allergy to isothiazolinones epidemic: current situation. *Contact Dermatitis*. 2020;82(2):83-86. doi:10.1111/cod.13396
- Herman A, Aerts O, Jacobs MC, et al. Evolution of methylisothiazolinone sensitization: a Belgian multicentric study from 2014 to 2019. *Contact Dermatitis*. 2021;85(6):643-649. doi:10.1111/cod.13956
- King N, Latheef F, Wilkinson M. Trends in preservative allergy: benzisothiazolinone emerges from the pack. *Contact Dermatitis*. 2021;85(6):637-642. doi:10.1111/cod.13968
- Uter W, Amario-Hita JC, Balato A, et al. European surveillance system on contact allergies (ESSCA): results with the European baseline series, 2013/14. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(9):1516-1525. doi:10.1111/jdv.14423
- Isaksson M, Ale I, Andersen KE, et al. Multicenter patch testing with methylisothiazolinone and methylchloroisothiazolinone/-methylisothiazolinone within the International Contact Dermatitis Research Group. *Dermatitis*. 2017;28(3):210-214. doi:10.1097/der.0000000000000272
- Schwensen JF, Uter W, Bruze M, et al. The epidemic of methylisothiazolinone: a European prospective study. *Contact Dermatitis*. 2017;76(5):272-279. doi:10.1111/cod.12733
- Lundov MD, Opstrup MS, Johansen JD. Methylisothiazolinone contact allergy -growing epidemic. *Contact Dermatitis*. 2013;69(5):271-275. doi:10.1111/cod.12149
- Holden C, Sabroe R. The frequency of contact allergy to four isothiazolinones in a general patch-test population, including a pilot study to determine the optimum patch-test concentrations of benzisothiazolinone and octylisothiazolinone. ESCD abstracts: free communications. *Contact Dermatitis*. 2016;75(1):37-59. doi:10.1111/cod.12636
- Urwin R, Craig S, Latheef F, Wilkinson M. Methylisothiazolinone: the epidemic is declining - but not gone. *Contact Dermatitis*. 2017;76(5):301-302. doi:10.1111/cod.12750
- DeKoven JG, Silverberg JI, Warshaw EM, et al. North American contact dermatitis group patch test results: 2017-2018. *Dermatitis*. 2021;32(2):111-123. doi:10.1097/der.0000000000000729
- Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), European Commission. Opinion on methylisothiazolinone (P94) submission III (sensitization only), 2013. Accessed March 26, 2022. https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_178.pdf.

22. European Commission. Regulation (EC) no. 1003/2014 of 18 September 2014. *Off J Eur Union*. 2014;L282:1-4. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R1003&from=FR>
23. European Commission. Regulation (EC) no. 2016/1198 of 22 July 2016 amending Annex V to regulations (EC) No. 1223/2009 of the European parliament and of the Council on cosmetic products. *Off J Eur Union*. 2016;L198:10 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32016R1198&qid=1627208847259>
24. European Commission. Regulation (EC) no. 2017/1124 of 6 July 2017 amending Annex V to regulations (EC) No. 1223/2009 of the European parliament and of the Council on cosmetic products. *Off J Eur Union*. 2017;L174:16 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R1124&qid=1627208847259>
25. Marrero-Alemán G, Saavedra Santana P, Liuti F, Hernández N, López-Jiménez E, Borrego L. The role of cleaning products in epidemic allergic contact dermatitis to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone. *Dermatitis*. 2018;29(2):77-80. doi:10.1097/der.0000000000000352
26. Uter W, Wilkinson SM, Aerts O, et al. European patch test results with audit allergens as candidates for inclusion in the European baseline series, 2019/20: joint results of the ESSCA(a) and the EBS(B) working groups of the ESCD, and the GEIDAC(C). *Contact Dermatitis*. 2022;86:379-389. doi:10.1111/cod.14059
27. European Commission. Regulation (EC) no. 1223/2009 of 30 November 2009 on cosmetic products. *Off J Eur Union*. 2009;L342:59 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32009R1223&qid=1627208847259>
28. Marrero-Alemán G, Borrego L, Antuña AG, Macías Montes A, Pérez LO. Isothiazolinones in cleaning products: analysis with liquid chromatography tandem mass spectrometry of samples from sensitized patients and market. *Contact Dermatitis*. 2020;82(2):94-100. doi:10.1111/cod.13430
29. Isaksson M, Gruvberger B, Bruze M. Patch testing with serial dilutions of various isothiazolinones in patients hypersensitive to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. 2014;70(5):270-275. doi:10.1111/cod.12184
30. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Concomitant reactivity to methylisothiazolinone, benzisothiazolinone, and octylisothiazolinone. International network of departments of dermatology data, 2009-2013. *Contact Dermatitis*. 2015;72(5):337-339. doi:10.1111/cod.12347
31. Aalto-Korte K, Suuronen K. Patterns of concomitant allergic reactions in patients suggest cross-sensitization between octylisothiazolinone and methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. 2017;77(6):385-389. doi:10.1111/cod.12855
32. Craig S, Urwin R, Latheef F, Wilkinson M. Patch test clinic experience of potential cross-reactivity of isothiazolinones. *Contact Dermatitis*. 2017;76(5):299-300. doi:10.1111/cod.12741
33. Schwensen JF, Menné Bonefeld C, Zachariae C, et al. Cross-reactivity between methylisothiazolinone, octylisothiazolinone and benzisothiazolinone using a modified local lymph node assay. *Br J Dermatol*. 2017;176(1):176-183. doi:10.1111/bjd.14825
34. Russo JP, Aerts O. In vivo demonstration of immunologic cross-reactivity to octylisothiazolinone in patients primarily and strongly sensitized to methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. 2020;83(5):391-397. doi:10.1111/cod.13661

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Hernández Fernández CP, Borrego L, Mercader García P, et al. Sensitization to isothiazolinones in the Spanish Contact Dermatitis Registry (REIDAC): 2019–2021 epidemiological situation. *Contact Dermatitis*. 2023; 88(3):212-219. doi:10.1111/cod.14251

5.2 Sensibilización a los colorantes textiles en España: situación epidemiológica 2019-2022

Título: *Sensitization to textile dyes in Spain: Epidemiological situation (2019-2022).*

Autores: Carlos Pelayo Hernández Fernández, Leopoldo Borrego, Ana María Giménez Arnau, Violeta Zaragoza Ninet, Tatiana Sanz Sánchez, Francisco Javier Miquel Miquel, Ricardo González Pérez, Juan Francisco Silvestre Salvador, Susana Córdoba Guijarro, José Manuel Carrascosa Carrillo, María Elena Gatica Ortega, Inmaculada Ruiz González, Pedro Mercader García, Fátima Tous Romero, Esther Serra Baldrich, María Antonia Pastor-Nieto, Mercedes Rodríguez Serna, Javier Sánchez Pérez, Araceli Sánchez Gilo, Gemma Melé Ninot, Paloma Sánchez-Pedreño Guillén, Marina de Vega Martínez, Miguel Ángel Gallego Descalzo, Ignacio García Doval.

Referencia: *Contact Dermatitis*. May 2024;90(5):486-94.

DOI: 10.1111/cod.14513.

PMID: 38348533.

Acceso web: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.14513?af=R>

Índices de calidad:

- Revista: *Contact Dermatitis*. ISSN: 0105-1873 (escrita) / 1600-0536 (online).
- Factor de impacto JCR (2024): pendiente; (2023): 4,8.
- Cuartil (2024): pendiente; (2023): Q1.
- Citas del artículo (Scopus): 1 (última visita 21 de octubre de 2024)
- *Altmetric Attention Score* (Pubmed): 2 (última visita 21 de octubre de 2024)

Comunicaciones en congresos:

- 68ª Reunión del Grupo Español de Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC) de la AEDV, Valencia. 28-30 de septiembre de 2023.
Formato: comunicación oral.
Título: Sensibilización a los colorantes textiles en España en el periodo 2019-2022.
Autores: Carlos Pelayo Hernández Fernández, Leopoldo Borrego, Ana María Giménez Arnau, Violeta Zaragoza Ninet, Tatiana Sanz Sánchez, Francisco Javier Miquel Miquel, Ricardo González Pérez, Juan Francisco Silvestre Salvador, Susana Córdoba Guijarro, José Manuel Carrascosa Carrillo, María Elena Gatica Ortega, Inmaculada Ruiz González, Pedro Mercader García, Fátima Tous Romero, Esther Serra Baldrich, María Antonia Pastor-Nieto, Mercedes Rodríguez Serna, Javier Sánchez Pérez, Araceli Sánchez Gilo, Gemma Melé Ninot, Paloma Sánchez-Pedreño Guillén, Marina de Vega Martínez, Miguel Ángel Gallego Descalzo, Ignacio García Doval.

Sensitization to textile dyes in Spain: Epidemiological situation (2019–2022)

Carlos Pelayo Hernández Fernández¹ | Leopoldo Borrego² |
 Ana María Giménez Arnau³ | Violeta Zaragoza Ninet⁴ | Tatiana Sanz Sánchez⁵ |
 Francisco Javier Miquel Miquel⁶ | Ricardo González Pérez⁷ |
 Juan Francisco Silvestre Salvador⁸ | Susana Córdoba Guijarro⁹ |
 José Manuel Carrascosa Carrillo¹⁰ | María Elena Gatica Ortega¹¹ |
 Inmaculada Ruiz González¹² | Pedro Mercader García¹³ |
 Fátima Tous Romero¹⁴ | Esther Serra Baldrich¹⁵ |
 María Antonia Pastor-Nieto¹⁶ | Mercedes Rodríguez Serna¹⁷ |
 Javier Sánchez Pérez¹⁸ | Araceli Sánchez Gilo¹⁹ | Gemma Melé Ninot²⁰ |
 Paloma Sánchez-Pedreño Guillén²¹ | Marina de Vega Martínez²² |
 Miguel Ángel Gallego Descalzo²² | Ignacio García Doval²²

¹Department of Dermatology, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

²Department of Dermatology, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

³Department of Dermatology, Hospital del Mar, Instituto Municipal de Investigación Médica, Barcelona, Spain

⁴Department of Dermatology, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain

⁵Department of Dermatology, Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, Spain

⁶Department of Dermatology, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Valencia, Spain

⁷Department of Dermatology, Hospital Universitario Araba, Universidad del País Vasco, Vitoria, Spain

⁸Department of Dermatology, Hospital General Universitario de Alicante Doctor Balmis, Alicante, Spain

⁹Department of Dermatology, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, Spain

¹⁰Department of Dermatology, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

¹¹Department of Dermatology, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo, Spain

¹²Department of Dermatology, Complejo Asistencial Universitario de León, León, Spain

¹³Department of Dermatology, Hospital General Universitario José María Morales Meseguer, Murcia, Spain

¹⁴Department of Dermatology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

¹⁵Department of Dermatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

¹⁶Department of Dermatology, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, Spain

¹⁷Department of Dermatology, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain

¹⁸Department of Dermatology, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain

¹⁹Department of Dermatology, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Spain

²⁰Department of Dermatology, Hospital Universitario Sagrat Cor, Barcelona, Spain

²¹Department of Dermatology, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain

²²Research Unit, Fundación Piel Sana, Academia Española de Dermatología y Venereología, Madrid, Spain

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](#) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.
 © 2024 The Authors. *Contact Dermatitis* published by John Wiley & Sons Ltd.

Correspondence

Carlos Pelayo Hernández Fernández,
Department of Dermatology, Hospital Doctor
Negrín, Barranco de la Ballena S/N, 35019,
Las Palmas de Gran Canaria, Spain.
Email: cphefer@gobiernodecanarias.org

Funding information

Agencia Española de Medicamentos y
Productos Sanitarios; Sanofi

[Correction added on 4 April 2024, after first
online publication: All instances of
'sensitisation' and 'sensitised' have been
modified to 'sensitization' and 'sensitized'
throughout the text in this updated version of
the article.]

Abstract

Background: Current frequency and features for positivity to textile dye mix (TDM) in Spain are unknown.

Objectives: To study the frequency, clinical features and simultaneous positivity between TDM, para-phenylenediamine (PPD) and specific disperse dyes.

Materials and Methods: We analysed all consecutive patients patch-tested with TDM from the Spanish Contact Dermatitis Registry (REIDAC), from 1 January 2019 to 31 December 2022. Within this group, we studied all selected patients patch-tested with a textile dye series.

Results: Out of 6128 patients analysed, 3.3% were positive to the TDM and in 34% of them, the sensitization was considered currently relevant. TDM positivity was associated with working as a hairdresser/beautician and scalp, neck/trunk and arm/forearm dermatitis. From TDM-positive patients, 57% were positive to PPD. One hundred and sixty-four patients were patch-tested with the textile dye series. Disperse Orange 3 was the most frequent positive dye (16%). One of every six cases positive to any dye from the textile dye series would have been missed if patch-tested with the TDM alone.

Conclusions: Positivity to TDM is common in Spain and often associated with PPD sensitization. TDM is a valuable marker of disperse dyes allergy that should be part of the Spanish and European standard series.

KEYWORDS

contact dermatitis, disperse dyes, patch tests, Spain, standard series, textile dye mix, textile dye series

1 | INTRODUCTION

Disperse dyes (DDs), used for dyeing synthetic fabrics (polyester, acetate, nylon, or their blend with other fibre types), are considered to be the most important and common allergens in textile allergic contact dermatitis (ACD).^{1,2} Most are azo dyes, which are cheap and easy to apply.²

Textile dye mix (TDM) 6.6% pet. was added to the European baseline series in 2015,³ and to the Spanish baseline series in January 2022.⁴ The mix contains eight DDs, namely Disperse Blue 35 (DB 135) (CAS no. 12222-75-2), Disperse Blue 106 (DB 106) (CAS no. 12223-01-7), Disperse Blue 124 (DB 124) (CAS no. 61951-51-7), Disperse Orange 1 (DO 1) (CAS no. 2581-69-3), Disperse Orange 3 (DO 3) (CAS no. 730-40-5), Disperse Red 1 (DR 1) (CAS no. 2872-52-8), Disperse Red 17 (DR 17) (CAS no. 3179-89-3), and Disperse Yellow 3 (DY 3) (CAS no. 2832-40-8).

Contact allergy to TDM is widespread in Europe^{2,5-11} and clinical relevance of positive reactions ranges widely.^{9,11} Data concerning both frequency of positivity and relevance, as well as variables linked to positivity, is scarce within the Spanish population.

Simultaneous contact allergy to para-phenylenediamine (PPD) and DDs is common.^{12,13} Although it was in the past, nowadays PPD is not considered to be a good screening allergen for textile dye dermatitis or allergy to DDs.

The objectives of this study were to analyse the frequency and relevance of positive patch tests to TDM, associated characteristics, and simultaneous positivity to TDM, PPD and individual DDs in Spain.

2 | MATERIALS AND METHODS

The Spanish Contact Dermatitis Registry (REIDAC) prospectively recruits all consecutive patients patch-tested in participating centres in Spain. In this study, we included patients from 1 January 2019 to 31 December 2022. We analysed all consecutive patients patch-tested with TDM (6.6% pet.), PPD (1% pet.) and True-test PPD (90 µg/cm²), as part of the Spanish baseline series and/or the extension/recommended additions to the European baseline series.^{14,15}

We also carried out an analysis of all selected patients patch-tested with a textile dye series based on the Textile Colours and Finish series® (Chemotechnique Diagnostics, Vellinge, Sweden) when textile ACD was suspected. This series was simultaneously patch-tested with the baseline series and included, among others, TDM (6.6% pet.), DB 35 (1.0% pet.), DB 106 (0.3% pet.), DB 124 (0.3% pet.), DO 1 (1.0% pet.), DO 3 (1.0% pet.), DR 1 (1.0% pet.), DR 17 (1.0% pet.), DY 3 (1.0% pet.), and Disperse Blue (DB) mix 106/124 (1% pet.).

The allergens were commercially obtained from Chemotechnique® (Chemotechnique Diagnostics, Vellinge, Sweden), allergEAZE® (SmartPractice, Calgary, Canada) and True-test® (SmartPractice, Hillerød, Denmark), based on availability at each centre. Patch tests were performed following the European Society of Contact Dermatitis (ESCD) guidelines. Depending on the centre, readings were performed on day (D)2 and D4, and occasionally on D7; reactions documented as (+), (++) or (+++) were considered to be positive.¹⁶ Relevance was considered after the evaluation of the patient's history of possible exposure to every allergen and clinical examination. Current relevance was presumed when sensitization could explain or contribute to the dermatitis.

As previously described,⁴ from January 2019 to June 2022 data was collected using the OpenClinica platform (OpenClinica LLC and collaborators, Waltham, MA, USA, RRID: SCR_019223). From July 2022 to December 2022, data was collected using the REDCap electronic data capture tools hosted at Academia Española de Dermatología y Venereología. Positive (+, ++, +++), irritant and doubtful (?+) reactions were collected, as well as relevance (current, past, unknown, cross-reaction), age, sex, occupation-related dermatitis, atopic dermatitis, site(s) affected, and occupations. Univariate analyses were performed to study whether these variables were linked to TDM positivity.

Continuous variables (age) are reported as means (standard deviations), and categorical variables are reported as numbers (proportions). Factors associated with sensitization are expressed as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI). Significance was calculated with Fisher's exact test. Results were considered significant when the *p*-value was 0.05 or lower. For data analysis, the statistical package Stata 16 (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC, RRID: SCR_012763) was used.

3 | RESULTS

3.1 | Sensitization and relevance

A total of 6128 patients were consecutively patch-tested with TDM and included in this analysis (Table 1). The MOAHLFA index of the whole population was as follows: male, 31%; occupational, 12%; atopy, 19%; hand, 23%; leg, 5%; face, 18%; age >40, 69%.

The frequency of global positivity to TDM was 3.3% (200/6128) (Table 1). 34.5% of the cases (*n* = 69) were linked to current relevance. Allergy to TDM varied from 3.4% in 2019–2020 to 4.1% in 2021 and 2.6% in 2022; this variation was non-significant (*p* = 0.22). Proportions of weak (+), moderate (++) and strong (+++) positives were 25.5% (51/200), 38.0% (76/200) and 36.5% (73/200), respectively (Table 2). Within the whole population, we observed a 0.2% (15/6128) doubtful and 0.1% (4/6128) irritant reactions. We did not observe any late reactions (data not shown in Table 2).

The frequency of sensitization to PPD was 3.4% (209/6099) (Table 2). This percentage was 3.3% in the group of patients patch-tested with PPD in petrolatum and 3.6% in the group patch-tested with True-test PPD. Analyses showed no significant differences between neither TDM (*p* = 0.8) nor DO 3 (*p* = 0.2) positivity frequency between both groups. PPD allergy was significantly more common in women when compared to men, both in the overall population (4% vs. 2.2%, *p* < 0.01) and in the subgroup of patients with current relevance (2.4% vs. 0.9%, *p* < 0.01).

A total of 164 selected patients with suspected textile ACD were patch-tested with the textile dye series (Table 2), with the following sensitization frequencies: DB 35 (0%), DB 106 (6.2%), DB 124 (4.3%), DO 1 (6.8%), DO 3 (15.9%), DR 1 (2.5%), DR 17 (2.5%), DY 3 (4.3%) and DB mix 106/124 (4.9%).

3.2 | Factors associated with sensitization to TDM

Factors associated with TDM positivity are presented in Table 1. Considering all TDM-positive patients, we found that working as a hairdresser/beautician (OR: 2.4; 95% CI: 1.1–5.0; *p* = 0.03), scalp dermatitis (OR: 4.0; 95% CI: 2.3–7.1; *p* < 0.01), simultaneous scalp and extra-scalp dermatitis (OR: 4.5; 95% CI: 2.6–7.7; *p* < 0.01), neck/trunk dermatitis (OR: 1.6; 95% CI: 1.1–2.5; *p* = 0.03), and arm/forearm dermatitis (OR: 1.9; 95% CI: 1.1–3.3; *p* = 0.03), were significantly associated with TDM positivity, opposite to hand dermatitis (OR: 0.7; 95% CI: 0.5–0.9; *p* = 0.02).

Considering all TDM-positives linked to current relevance, we found that working as a hairdresser/beautician (OR: 5.0; 95% CI: 1.2–20.3; *p* = 0.02), simultaneous scalp and extra-scalp dermatitis (OR: 7.9; 95% CI: 3.5–17.9; *p* < 0.01), neck/trunk dermatitis (OR: 2.6; 95% CI: 1.3–5.2; *p* = 0.01), and arm/forearm dermatitis (OR: 3.0; 95% CI: 1.2–7.2; *p* = 0.02), were significantly associated with TDM positivity, opposite to hand dermatitis (OR: 0.5; 95% CI: 0.3–0.96; *p* = 0.04) and face dermatitis (OR: 0.4; 95% CI: 0.2–0.9; *p* = 0.02).

3.3 | Simultaneous sensitization

Information on simultaneous positivity between the TDM and PPD was available in 197/200 patients allergic to the TDM and 206/209 patients allergic to the PPD. From TDM-positives, 56.9% (112/197) were also positive to PPD (Figure 1), whereas from PPD-positives, 54.4% (112/206) were also positive to TDM.

Information on simultaneous positivity between the TDM, PPD and DO 3 was available in 161/164 patients who underwent concomitant patch-testing with the three allergens (Figure 2). From TDM-positives, 57.1% (24/42) were also positive to DO 3, whereas from DO 3-positives, 92.3% (24/26) were also positive to TDM. From PPD-positives, 80% (20/25) were also positive to DO 3, whereas from DO 3-positives, 76.9% (20/26) were also positive to PPD.

TABLE 1 Clinical-demographic characteristics of the population and odds ratio for textile dye mix (TDM) positivity.

	TDM all (%)	TDM-negative (%)	TDM-positive, any relevance (%)	OR (95% CI)	TDM-positive, current relevance (%)	OR (95% CI)
Demographics						
TOTAL ^a	6109 (100)	5909 (96.7)	200 (3.3)		69 (1.1)	
Female sex	4219 (69)	4082 (69)	137 (69)	1.0 (0.7–1.3)	45 (65)	0.8 (0.5–1.4)
Occupational dermatitis	562 (10)	538 (9)	24 (12)	1.4 (0.9–2.1)	10 (15)	1.7 (0.9–3.4)
Atopic dermatitis	1072 (18)	1034 (18)	38 (19)	1.1 (0.8–1.6)	12 (17)	1.0 (0.5–1.8)
Hand dermatitis	1848 (30)	1803 (31)	45 (23)	0.7 (0.5–0.9)	13 (19)	0.5 (0.3–1.0)
Leg dermatitis	334 (6)	325 (6)	9 (5)	0.8 (0.4–1.6)	3 (4)	0.8 (0.2–2.5)
Face dermatitis	1341 (22)	1305 (22)	36 (18)	0.8 (0.5–1.1)	7 (10)	0.4 (0.2–0.9)
Age ≥40 years	4120 (68)	3983 (68)	137 (69)	1.0 (0.8–1.4)	50 (72)	1.3 (0.7–2.1)
Age (years), mean (SD)	48.4	48.4 (18.6)	48 (17.6)		50.3 (16.4)	
Location						
Scalp ^b	201 (3)	183 (3)	18 (9)	4.0 (2.3–7.1)	2 (3)	1.5 (0.3–6.7)
Scalp + extra-scalp ^b	213 (4)	192 (3)	21 (11)	4.5 (2.6–7.7)	11 (16)	7.9 (3.5–17.9)
Face	1290 (21)	1256 (21)	34 (17)	1.1 (0.7–1.7)	6 (9)	0.7 (0.3–1.7)
Neck/trunk ^b	1157 (19)	1113 (19)	44 (22)	1.6 (1.1–2.5)	21 (30)	2.6 (1.3–5.2)
Arm/forearm ^b	389 (6)	372 (6)	17 (9)	1.9 (1.1–3.3)	8 (12)	3.0 (1.2–7.2)
Hand ^c	1839 (30)	1795 (31)	44 (22)	1	13 (19)	1
Thigh/knee	144 (2)	142 (2)	2 (1)	0.6 (0.1–2.4)	2 (3)	1.9 (0.4–8.7)
Leg	333 (5)	324 (6)	9 (5)	1.1 (0.6–2.3)	3 (4)	1.3 (0.4–4.5)
Foot	156 (3)	151 (3)	5 (3)	1.4 (0.5–3.5)	2 (3)	1.8 (0.4–8.2)
Mucous membranes (oral, anogenital)	343 (6)	338 (6)	5 (3)	0.6 (0.2–1.5)	1 (1)	0.4 (0.1–3.1)
Main occupation						
Health professional ^c	470 (8)	455 (8)	15 (8)	1	3 (4)	1
Clerical support worker	693 (12)	673 (12)	20 (10)	0.9 (0.5–1.8)	3 (4)	0.7 (0.1–3.4)
Service and sales worker	305 (5)	292 (5)	13 (7)	1.4 (0.6–2.9)	2 (3)	1.0 (0.2–6.3)
Hairdresser/beautician	195 (3)	181 (3)	14 (7)	2.4 (1.1–5.0)	6 (9)	5.0 (1.2–20.3)
Food processing and related trades worker	155 (3)	148 (3)	7 (4)	1.4 (0.6–3.6)	2 (3)	2.1 (0.3–12.4)
Cleaners and helpers, general	339 (6)	327 (6)	12 (6)	1.1 (0.5–2.4)	4 (6)	1.9 (0.4–8.4)
Housewife/-man	519 (9)	502 (9)	17 (9)	1.0 (0.5–2.1)	6 (9)	1.8 (0.5–7.3)
Student/pupil	630 (11)	612 (11)	18 (9)	0.9 (0.4–1.8)	1 (1)	0.3 (0–2.4)
Old age pensioner	1072 (18)	1044 (18)	28 (14)	0.8 (0.4–1.5)	12 (18)	1.7 (0.5–6.2)
Unemployed	207 (3)	197 (3)	10 (5)	1.5 (0.7–3.5)	5 (7)	3.9 (0.9–16.2)
Others	1406 (23)	1363 (24)	43 (22)	1.0 (0.5–1.7)	24 (35)	2.7 (0.8–8.9)

Note: Statistically significant (p -value ≤ 0.05) variables highlighted in bold. Those linked to positive TDM are highlighted in red, whereas those linked to negative TDM are highlighted in green.

^aProportions related to the whole population. Data shown refers to patients patch-tested with TDM with available information on results (n : 6109).

^bScalp: localised dermatitis on any area of the scalp; scalp + extra-scalp: localised dermatitis simultaneously on any area of the scalp plus any area other than the scalp; neck/trunk: localised dermatitis on the neck and/or the trunk; arm/forearm: localised dermatitis on the arm and/or the forearm.

^cReference category (OR: 1).

Information on simultaneous positivity between the TDM, when patch tested as part of the baseline series, and allergens of the textile dye series, was available in 160/164 patients who underwent concomitant patch-testing with both. 26.3% (42/160) of the patients

were allergic to the TDM, whereas 25.6% (41/160) were allergic to any of its eight separate dyes and 26.3% (42/160) to any allergen of the textile dye series. Comparing the latter with all TDM positives, TDM's sensitivity was 83.3% (35/41).

TABLE 2 Frequency of positivity to the textile dye mix (TDM), para-phenylenediamine (PPD), and eight disperse dyes of the TDM and disperse blue mix 106/124, and its clinical relevance.

	Reaction		Relevance												
	Tested	Positive							Doubtful ? +	Current (%)	Past (%)	Unknown (%)	Cross-reaction (%)	Irritant (%)	Active sensitization (%)
		Any (%)	+	(%)	++	(%)	+++	(%)							
TDM	6128	200 (3.3)	51 (0.8)	76 (1.2)	73 (1.2)	4 (0.1)	15 (0.2)	69 (34.5)	11 (5.5)	54 (27)	62 (31)	3 (1.5)	1 (0.5)		
PPD, all	6099	209 (3.4)	48 (0.8)	87 (1.4)	74 (1.2)	1 (0)	18 (0.3)	116 (55.5)	50 (23.9)	35 (16.8)	8 (3.8)	0 (0)	0 (0)		
PPD, petrolatum	3055	100 (3.3)	17 (0.6)	37 (1.2)	46 (1.5)	0 (0)	5 (0.2)	59 (59)	20 (20)	18 (18)	0 (0)	3 (3)	0 (0)		
PPD, True-test	3044	109 (3.6)	31 (1)	50 (1.6)	28 (0.9)	1 (0)	13 (0.4)	57 (52.3)	30 (27.5)	17 (15.6)	0 (0)	5 (4.6)	0 (0)		
Disperse Blue 106, True-test	3044	22 (0.7)	14 (0.5)	7 (0.2)	1 (0)	0 (0)	2 (0.1)	10 (45.4)	2 (9.1)	7 (31.8)	3 (13.6)	0 (0)	0 (0)		
Disperse Blue 35 ^a	163	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Disperse Blue 106 ^a	164	10 (6.2)	3 (1.8)	6 (3.7)	1 (0.6)	0 (0)	2 (1.2)	5 (50)	0 (0)	4 (40)	1 (10)	0 (0)	0 (0)		
Disperse Blue 124 ^a	163	7 (4.3)	1 (0.6)	5 (3.1)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	3 (42.9)	0 (0)	3 (42.9)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)		
Disperse Orange 1 ^a	163	11 (6.8)	0 (0)	4 (2.5)	7 (4.3)	0 (0)	0 (0)	6 (54.6)	0 (0)	4 (36.4)	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)		
Disperse Orange 3 ^a	164	26 (15.9)	0 (0)	16 (9.8)	10 (6.1)	0 (0)	0 (0)	14 (53.9)	1 (3.9)	5 (19.2)	6 (23.1)	0 (0)	0 (0)		
Disperse Red 1 ^a	164	4 (2.5)	1 (0.6)	0 (0)	3 (1.8)	0 (0)	1 (0.6)	3 (75)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Disperse Red 17 ^a	164	4 (2.4)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0)	1 (0.6)	3 (75)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Disperse Yellow 3 ^a	164	7 (4.3)	1 (0.6)	3 (1.8)	3 (1.8)	0 (0)	0 (0)	3 (42.9)	0 (0)	4 (57.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Disperse Blue mix 106/124 ^a	162	8 (4.9)	2 (1.2)	4 (2.5)	2 (1.2)	0 (0)	0 (0)	5 (62.5)	0 (0)	2 (25)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)		

^aTested as part of the textile dye series.

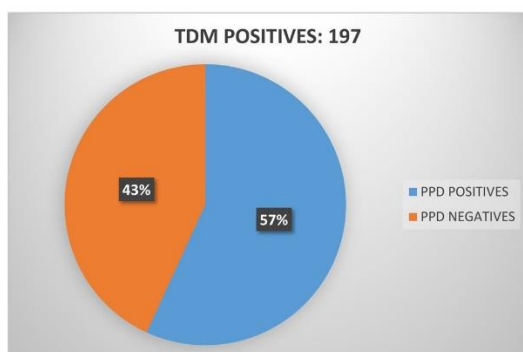


FIGURE 1 Simultaneous positivity to para-phenylenediamine (PPD) in 197 patients with positive patch test reactions to textile dye mix (TDM) when tested with both in the baseline series.

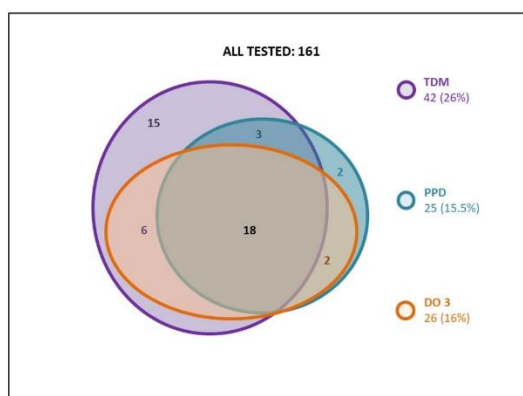


FIGURE 2 Simultaneous positivity to the textile dye mix (TDM), para-phenylenediamine (PPD) and Disperse Orange 3 (DO 3) in 161 selected patients patch-tested with the textile dye series. TDM and PPD patch-tested as part of the baseline series. DO 3 patch-tested as part of the textile dye series.

4 | DISCUSSION

We found a high 3.3% frequency of positivity to TDM in our population, which was similar to the results in a previous study analysing a partial 2019–2020 sample of the present population, supporting the inclusion of the TDM in the 2022 update of the Spanish baseline series.⁴

European studies have evaluated the frequency of allergy to TDM in consecutive patients. Prevalence ranges from 0.4% to 6.9%, with an average of 2%–3%,^{2,5–12} which is similar to ours. In a nationwide study conducted in Italy from 2018 to 2019, Stingeni et al.¹¹ found a lower prevalence of 1.5%, supporting a decreasing trend of contact sensitization to DDs in Italy. A study run by the International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG)¹² found that prevalence

in 2013 was significantly lower in a group of four European clinics from Belgium, Germany, Denmark, and Sweden, when compared to a group of five from America and Asia.

Most common positive specific DDs vary across studies, DB 106 and 124, and DO 1 and 3 being the most frequent.^{6,7,10,11,13} In our study, DO 3 (15.9%), DO 1 (6.8%) and DB 106 (6.2%) were the most common in those patients patch-tested with the textile dye series (Table 2). Of note, nearly half of all the patients of the study (3044/6128: 49.7%) were patch-tested with DB 106 as part of the True-test. From these, only 0.7% (22/3088) was positive. Therefore, DB 106 does not look like a good marker of textile allergy in our population.

We found an overall high 3.4% frequency of sensitization to PPD. This frequency was similar when patch-tested in petrolatum (3.3%) versus as part of the True-test (3.6%). Allergy to PPD was significantly more common in women, probably because of a higher exposure to the allergen in hair dyes.

About one in three TDM-positive cases in our population were linked to current relevance, although this proportion might be higher, since also one in three TDM-positive cases were considered due to cross-reactivity, and thus not currently relevant. Other studies have shown mixed findings. In the aforementioned study conducted by the ICDRG,¹² Isaksson et al. found a clinical relevance of 21%, and a lower 12.5% in a more recent research of the Swedish Contact Dermatitis Research Group (SCDRG).⁹ Ryberg et al. observed a clinical relevance of 31% in a study run by the European Environmental Contact Dermatitis Research Group (EECDRG),⁶ and a 37.5% in a work of the SCDRG.⁷ In contrast, Stingeni et al.¹¹ observed a higher clinical relevance of 70%. Concerning studies in selected patients with suspected textile ACD, Nijman et al.¹⁷ observed that most cases were linked to clinical relevance in a Dutch sample, as well as Wentworth et al.¹⁰ in an American group.

Patch testing with the TDM usually results in moderate/strong (+/+++) reactions.^{2,6,7,11,12} We also documented a high 74.5% (149/200) proportion of moderate/strong (++)/+++ positives in our population. Additionally, we found a low proportion of doubtful (0.2%) and irritant (0.1%) reactions, as previously reported.^{6,7,12}

Several studies have analysed the features associated with TDM allergy. The role of sex is unclear, with some studies pointing to female sex as an associated factor,^{18,19} whereas others point to male sex^{11,20} or as in our study, do not find a relation.^{7,9,12} Age over 40 or increasing age is linked in various studies,^{18–20} opposite to our results lacking any association with age. Stingeni et al.¹¹ did not find significant differences concerning atopic dermatitis, aligned with us, but opposite to the studies by Lisi et al.¹⁸ and Ryberg et al.¹⁹ Along with our research, the vast majority of reported cases are non-occupational.^{11,18,20} In our study, only 12% were occupational. TDM allergy was most common in hairdressers/beauticians (14/200: 7.2%), and this was the only occupation linked to a higher risk for TDM allergy, both in the overall population and when current relevance was presumed. This is likely related to exposure of hairdressers/beauticians to PPD and cross-reactivity between TDM and PPD.

Dermatitis location is variable with some studies showing that leg,²⁰ neck,^{6,12} trunk,^{6,12,20} and generalised²⁰ dermatitis are significantly more common in patients with suspected textile ACD, whereas face¹⁸ and hand¹⁸ dermatitis are less common. In our study, the neck/trunk and hands were the most frequent locations of the dermatitis. We found that isolated scalp, combination of scalp and extra-scalp, neck/trunk, and arm/forearm dermatitis, were significantly associated with TDM allergy. Considering only those cases linked to current relevance, positivity was significantly associated with combination of scalp and extra-scalp, neck/trunk, and arm/forearm dermatitis. Interestingly, isolated scalp dermatitis was linked to TDM allergy in the overall population but not in those cases linked to current relevance, in which it was only when accompanied by extra-scalp dermatitis. This is probably related to cross reactivity between TDM and PPD. On the one hand, in TDM-positive patients who develop isolated scalp dermatitis, sensitization is likely due to cross-reactivity to PPD, which acts as the prime sensitizer in hair dyes. This is the reason why dermatitis affects only the scalp. On the other hand, in TDM-positive patients who develop both scalp and extra-scalp dermatitis, sensitization may arise from exposure to textiles and/or PPD in hair dyes, whichever acting as the prime sensitizer, and dermatitis develops as a consequence of exposure to both PPD and textile dyes. In those cases, TDM allergy is likely to be considered currently relevant. Textile ACD most commonly affects the upper extremities, trunk, face, buttocks and the folds.^{2,3} Due to this distribution pattern, potential textile ACD should be investigated in adults with recalcitrant atopic dermatitis,²¹ especially when scalp dermatitis is present.

In our work, around 57% of TDM-positive patients were also positive to PPD, whereas around 54% of PPD-positive patients were also positive to TDM. Apart from that, 80% of PPD-positive patients were also positive to DO 3, whereas 77% of DO 3-positive patients were also positive to PPD. The research of Stingeni et al.¹¹ is the only one with a low proportion of concomitant positivity between TDM and PPD (28.5%). The vast majority of studies show that, similar to our results, simultaneous positivity between TDM and PPD is common, as it is between DO 3 and PPD, and vice versa.^{6-9,11,12,17} In the study of Isaksson et al.,¹² 61% of TDM-allergic patients were also allergic to PPD and 75% to any separate DDs, DO 3 being the most frequent. In the two cited works by Ryberg et al.,^{6,7} 53%–58% of TDM positive patients were allergic to PPD. In both, all but one DO 3 sensitized patients reacted to PPD. The author raised the hypothesis whether DO 3 could hence be excluded from the TDM, so that people allergic to PPD would avoid reactions to TDM due to cross reactivity. This was further analysed by Stenton et al.⁸ and confirmed by Isaksson et al.,⁹ who suggested replacing the conventional TDM 6.6% in the Swedish baseline series for a new TDM 7.0% containing DB 106 1% and DB 124 1%, and excluding DO 3. In our population, roughly one in every four DO 3 positive cases would be missed if patients were patch-tested with the PPD alone, so our results do not support removal of DO 3 from the TDM. However, as part of the textile dye series, DO 3 was only patch tested when textile ACD was suspected, thus

not simultaneously to PPD and TDM in the larger population. Therefore, it is difficult to draw firm conclusions regarding the possible exclusion of DO 3 from the TDM.

We observed 8 cases of positivity to the DB mix 106/124, far less than the total 17 cases of sensitization to DB 106 (10) and 124 (7) when tested separately. Therefore, we think that the DB mix 106/124 should not be tested as a substitute of its separate allergens. Apart from that, there were four patients sensitized to a total of five allergens included in the textile dye series other than those of the TDM, namely Basic Red 46 (2), Direct Orange 34 (1), Disperse Blue 153 (1), and Reactive Blue 21 (1). Two of these patients were also positive to the TDM, whereas the other two were negative. From the latter, one was sensitized to DR 1 and DR 17, whereas the other one was negative to the eight DDs of the TDM. More research is needed to know whether these other dyes should be included in the TDM in Spain and other countries. Carlsson et al.¹ showed that DO 3 was the only allergen of the TDM commonly used in synthetic garments on the Swedish market, whereas Malinauskiene et al.²² observed that the eight DDs of the TDM are very rarely used in textiles worldwide. Chromatography techniques have shown that individual textile dyes, and thus patch tests preparations, may contain impurities, dye precursors, dye metabolites or other chemicals, such as arylamines and halogenated dinitrobenzenes, which might be responsible for the positive reactions to the TDM or specific DDs, due to concomitant sensitization or cross-reactivity.^{1,5,22}

Considering available information of those cases that were simultaneously tested with both the TDM and its eight separate allergens as part of the textile dye series, in our study only 14.6% (6/41) of the cases would have been missed if patch-tested with the TDM alone. When compared to the entire textile dye series, this proportion would have been 16.7% (7/42). There is further evidence that the TDM is a useful marker of textile contact allergy. Linauskiene et al.⁵ showed that a group of 9 out of 10 TDM-positive Swedish patients reacted to textile extracts made from synthetic garments which did not contain pure DDs present in TDM 6.6%, probably because of the abovementioned unknown dye substances, DDs metabolites or impurities. However, Nijman et al.¹⁷ found that patch-testing the TDM alone in a Dutch group with suspected textile ACD would involve missing a substantial amount of dye positive and clinically relevant cases. We agree that both the TDM and a specific textile dye series should be patch-tested in clinical practice in case of suspected textile ACD.

5 | STRENGTHS AND LIMITATIONS

This research is a multicentre REIDAC study with a large sample of consecutive patients, which can be considered representative of the Spanish population attending reference hospitals for ACD. A limitation of the study is that relevance of positive cases was based on clinical history and not based on positivity to garments that could cause the dermatitis. Another limitation is the low number of patients tested with the specific textile dye series.

6 | CONCLUSIONS

At present, there is a high frequency of positivity to TDM in Spain. One in every three cases is linked to current relevance. In such cases, positivity is associated with working as a hairdresser/beautician and concurrent scalp and extra-scalp dermatitis, as well as neck/trunk and arm/forearm dermatitis. Simultaneous positivity between TDM and PPD is common, as well as between PPD and DO 3, but probably not common enough to exclude DO 3 from the TDM. Our findings support that TDM is a good marker of DDs sensitization.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Carlos Pelayo Hernández Fernández: Conceptualization; investigation; writing – original draft; writing – review and editing; methodology; validation; visualization; supervision. **Leopoldo Borrego:** Conceptualization; investigation; funding acquisition; methodology; validation; visualization; writing – review and editing; project administration; data curation; supervision; resources. **Ana María Giménez Arnau:** Resources; writing – review and editing; methodology; investigation. **Violeta Zaragoza Ninet:** Writing – review and editing; methodology; investigation; resources. **Tatiana Sanz Sánchez:** Resources; writing – review and editing; methodology; investigation. **Francisco Javier Miquel Miquel:** Investigation; writing – review and editing; methodology; resources. **Ricardo González Pérez:** Resources; writing – review and editing; methodology; investigation. **Juan Francisco Silvestre Salvador:** Investigation; writing – review and editing; methodology; resources. **Susana Córdoba Guijarro:** Resources; writing – review and editing; methodology; investigation. **José Manuel Carrascosa Carrillo:** Investigation; writing – review and editing; methodology; resources. **María Elena Gatica Ortega:** Resources; writing – review and editing; methodology; investigation. **Inmaculada Ruiz González:** Investigation; writing – review and editing; methodology; resources. **Pedro Mercader García:** Resources; writing – review and editing; methodology; investigation. **Fátima Tous Romero:** Investigation; writing – review and editing; methodology; resources. **Esther Serra Baldrich:** Resources; writing – review and editing; methodology; investigation. **María Antonia Pastor-Nieto:** Investigation; writing – review and editing; methodology; resources. **Mercedes Rodríguez Serna:** Resources; writing – review and editing; methodology; investigation. **Javier Sánchez Pérez:** Investigation; writing – review and editing; methodology; resources. **Araceli Sánchez Gilo:** Resources; writing – review and editing; methodology; investigation. **Gemma Melé Ninot:** Investigation; methodology; writing – review and editing; resources. **Paloma Sánchez-Pedreño Guillén:** Methodology; writing – review and editing; investigation; resources. **Marina de Vega Martínez:** Software; formal analysis; methodology; investigation. **Miguel Ángel Gallego Descalzo:** Supervision; data curation; formal analysis; software; project administration; writing – review and editing; methodology; validation. **Ignacio García Doval:** Supervision; data curation; formal analysis; software; project administration; writing – review and editing; methodology; validation; visualization.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to the following REIDAC collaborators for data contribution and technical assistance: Francisco Javier Ortiz de Frutos (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain) and Claudia Cecilia Olmos Nieva (Complejo Universitario Asistencial de León, León, Spain). The authors are grateful to Paloma Hernández Fernández (Palico SAS, Paris, France) for copyediting the manuscript. This work is part of the PhD degree of Carlos Pelayo Hernández Fernández at Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Spain.

FUNDING INFORMATION

The Spanish Registry of Contact Dermatitis (REIDAC) is promoted by the Fundación Piel Sana (Academia Española de Dermatología y Venereología), which has received financial support from the Spanish Medicines and Health Products Agency (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; <https://www.boe.es/eli/es/rd/2023/03/21/192/dof/spa/pdf>) and Sanofi. The funders were not involved in the design and conduct of the study, collection, management, analysis and interpretation of data, preparation, review, approval of the manuscript, or decision to submit the manuscript for publication.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors have no conflicts of interest to declare that are relevant to the content of this article.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ORCID

Carlos Pelayo Hernández Fernández  <https://orcid.org/0000-0002-4832-5483>
Leopoldo Borrego  <https://orcid.org/0000-0002-0199-2756>
Ana María Giménez Arnau  <https://orcid.org/0000-0001-5434-7753>
Tatiana Sanz Sánchez  <https://orcid.org/0000-0002-5796-7680>
Francisco Javier Miquel Miquel  <https://orcid.org/0000-0002-1780-4481>
Ricardo González Pérez  <https://orcid.org/0000-0001-5238-215X>
Juan Francisco Silvestre Salvador  <https://orcid.org/0000-0002-8532-6338>
Susana Córdoba Guijarro  <https://orcid.org/0000-0002-1809-4821>
José Manuel Carrascosa Carrillo  <https://orcid.org/0000-0003-4266-0771>
María Elena Gatica Ortega  <https://orcid.org/0000-0002-8203-5834>
Inmaculada Ruiz González  <https://orcid.org/0000-0002-5101-466X>
Pedro Mercader García  <https://orcid.org/0000-0002-8309-9725>
Fátima Tous Romero  <https://orcid.org/0000-0002-3904-3396>
Esther Serra Baldrich  <https://orcid.org/0000-0001-7603-0300>
María Antonia Pastor-Nieto  <https://orcid.org/0000-0001-8382-5419>
Mercedes Rodríguez Serna  <https://orcid.org/0000-0002-2690-3668>

Javier Sánchez Pérez  <https://orcid.org/0000-0003-1240-1015>
 Araceli Sánchez Gilo  <https://orcid.org/0000-0003-4941-6405>
 Gemma Melé Ninot  <https://orcid.org/0000-0003-0365-0634>
 Miguel Ángel Gallego Descalzo  <https://orcid.org/0000-0002-2262-7547>
 Ignacio García Doval  <https://orcid.org/0000-0002-6881-5260>

REFERENCES

- Carlsson J, Åström T, Östman C, Nilsson U. Disperse azo dyes, arylamines and halogenated dinitrobenzene compounds in synthetic garments on the Swedish market. *Contact Dermatitis*. 2022;87(4):315-324. doi:10.1111/cod.14163
- Malinauskienė L, Bruze M, Ryberg K, Zimerson E, Isaksson M. Contact allergy from disperse dyes in textiles: a review. *Contact Dermatitis*. 2013;68(2):65-75. doi:10.1111/cod.12001
- Isaksson M, Ryberg K, Goossens A, Bruze M. Recommendation to include a textile dye mix in the European baseline series. *Contact Dermatitis*. 2015;73(1):15-20. doi:10.1111/cod.12400
- Hernández-Fernández CP, Mercader-García P, Silvestre Salvador JF, et al. Candidate allergens for inclusion in the Spanish Standard Series based on data from the Spanish Contact Dermatitis Registry [Alérgenos candidatos para ser incluidos en la serie estándar española a partir de los datos del Registro Español de Dermatitis de Contacto]. *Actas Dermosifiliogr*. 2021;112(9):798-805. doi:10.1016/j.adengl.2021.07.013
- Linauskienė K, Zimerson E, Sörensen Ö, et al. Patch test results to extracts of synthetic garments in textile dye positive patients. *Contact Dermatitis*. 2022;87(4):325-330. doi:10.1111/cod.14182
- Ryberg K, Agner T, Andersen KE, et al. Patch testing with a textile dye mix—a multicentre study. *Contact Dermatitis*. 2014;71(4):215-223. doi:10.1111/cod.12244
- Ryberg K, Bråred-Christensson J, Engfeldt M, et al. Patch testing with a textile dye mix in two concentrations – a multicentre study by the Swedish contact dermatitis research group. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(4):427-431. doi:10.2340/00015555-1956
- Stenton J, Dahlin J, Antelmi A, et al. Patch testing with a textile dye mix with and without Disperse Orange 3. *Contact Dermatitis*. 2020;83(5):387-390. doi:10.1111/cod.13660
- Isaksson M, Antelmi A, Dahlin J, et al. Exclusion of Disperse Orange 3 is possible from the textile dye mix present in the Swedish baseline patch test series. A study by the Swedish Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis*. 2022;88:54-59. doi:10.1111/cod.14223
- Wentworth AB, Richardson DM, Davis MD. Patch testing with textile allergens: the mayo clinic experience. *Dermatitis*. 2012;23(6):269-274. doi:10.1097/DER.0b013e318277ca3d
- Stingeni L, Bianchi L, Marietti R, et al. Patch testing with textile dye mix in Italy: a 2-year multicenter SIDAPA study. *Contact Dermatitis*. 2021;84(4):265-268. doi:10.1111/cod.13721
- Isaksson M, Ale I, Andersen KE, et al. Patch testing to a textile dye mix by the international contact dermatitis research group. *Dermatitis*. 2015;26(4):170-176. doi:10.1097/der.0000000000000125
- Mobolaji-Lawal M, Nedorost S. The role of textiles in dermatitis: an update. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(4):17. doi:10.1007/s11882-015-0518-0
- Wilkinson M, Gallo R, Goossens A, et al. A proposal to create an extension to the European baseline series. *Contact Dermatitis*. 2018;78(2):101-108. doi:10.1111/cod.12918
- Wilkinson M, Goncalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis*. 2019;80(1):1-4. doi:10.1111/cod.13155
- Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73(4):195-221. doi:10.1111/cod.12432
- Nijman L, Rustemeyer T, Franken SM, Ipenburg NA. The prevalence and relevance of patch testing with textile dyes. *Contact Dermatitis*. 2023;88(3):220-229. doi:10.1111/cod.14260
- Lisi P, Stingeni L, Cristaudo A, et al. Clinical and epidemiological features of textile contact dermatitis: an Italian multicentre study. *Contact Dermatitis*. 2014;70(6):344-350. doi:10.1111/cod.12179
- Ryberg K, Goossens A, Isaksson M, et al. Is contact allergy to disperse dyes and related substances associated with textile dermatitis? *Br J Dermatol*. 2009;160(1):107-115. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08953.x
- Heratizadeh A, Geier J, Molin S, Werfel T. Contact sensitization in patients with suspected textile allergy. Data of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) 2007-2014. *Contact Dermatitis*. 2017;77(3):143-150. doi:10.1111/cod.12760
- Mohamoud AA, Andersen F. Allergic contact dermatitis caused by textile dyes mimicking atopic dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2017;76(2):119-120. doi:10.1111/cod.12630
- Malinauskienė L, Zimerson E, Bruze M, Ryberg K, Isaksson M. Are allergenic disperse dyes used for dyeing textiles? *Contact Dermatitis*. 2012;67(3):141-148. doi:10.1111/j.1600-0536.2012.02129.x

How to cite this article: Hernández Fernández CP, Borrego L, Giménez Arnau AM, et al. Sensitization to textile dyes in Spain: Epidemiological situation (2019–2022). *Contact Dermatitis*. 2024;90(5):486-494. doi:10.1111/cod.14513

5.3 ¿Debe continuar el hidroxiiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (Lyrál) en las baterías estándar de pruebas epicutáneas?

Título: *¿Debe continuar el hidroxiiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (Lyrál) en las baterías estándar de pruebas epicutáneas?*

Autores: Carlos Pelayo Hernández Fernández, Leopoldo Borrego, Ana María Giménez Arnau, Tatiana Sanz Sánchez, Jose Manuel Carrascosa Carrillo, Violeta Zaragoza Ninet, Esther Serra Baldrich, Francisco Javier Miquel Miquel, Juan Francisco Silvestre Salvador, Susana Córdoba Guijarro, Araceli Sánchez Gilo, Pedro Mercader García, Francisco Navarro Triviño, Fátima Tous Romero, Mercedes Rodríguez Serna, Gemma Melé Ninot, Inmaculada Ruiz González, Enrique Gómez de la Fuente, María Antonia Pastor Nieto, Paloma Sánchez-Pedreño Guillén, Javier Sánchez Pérez, José Juan Pereyra Rodríguez, María Elena Gatica Ortega, Ricardo González Pérez, Ignacio García Doval.

Referencia: *aceptado. Pendiente de publicación*

DOI: *pendiente*

PMID: *pendiente*

Acceso web: *pendiente*

Índices de calidad:

- Revista: *Actas Dermo-Sifiliográficas*. ISSN: 0001-7310 (escrita) / 1578-2190 (online).
- Factor de impacto JCR (2024): pendiente; (2023): 3,8.
- Cuartil (2024): pendiente; (2023): Q1.

Comunicaciones en congresos:

- 16ª Reunión de la Sociedad Europea de Dermatitis de Contacto (ESCD), Dresden. 04-07 de septiembre de 2024.
Formato: póster.
Título: Should hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrál) still be part of the baseline series?

Autores: Carlos Pelayo Hernández Fernández, Leopoldo Borrego, Ana María Giménez Arnau, Tatiana Sanz Sánchez, Jose Manuel Carrascosa Carrillo, Violeta Zaragoza Ninet, Esther Serra Baldrich, Francisco Javier Miquel Miquel, Juan Francisco Silvestre Salvador, Susana Córdoba Guijarro, Araceli Sánchez Gilo, Pedro Mercader García, Francisco Navarro Triviño, Fátima Tous Romero, Mercedes Rodríguez Serna, Gemma Melé Ninot, Inmaculada Ruiz González, Enrique Gómez de la Fuente, María Antonia Pastor Nieto, Paloma Sánchez-Pedreño Guillén, Javier Sánchez Pérez, José Juan Pereyra Rodríguez, María Elena Gatica Ortega, Ricardo González Pérez, Ignacio García Doval.

Fecha: 07 Oct 2024
A: "Carlos Pelayo Hernández Fernández" pelaezeleven@gmail.com
De: "Actas Dermo-Sifiliográficas" m.barrio@elsevier.com
Asunto: AD-D-24-00257: decisión de los editores / editorial decision

Apreciado/a Dr. Hernández Fernández:

Le comunicamos que su manuscrito "¿DEBE CONTINUAR EL HIDROXIISOHEXIL 3-CICLOHEXENO CARBOXALDEHÍDO (LYRAL) EN LAS BATERÍAS ESTÁNDAR DE PRUEBAS EPICUTÁNEAS?

SHOULD HYDROXYISOHEXYL 3-CYCLOHEXENE CARBOXALDEHYDE (LYRAL) STILL BE PART OF THE BASELINE SERIES?" (Ref. AD-D-24-00257) ha sido aceptado para su publicación en Actas dermosifiliográficas.

Recuerde que en su momento le remitiremos las pruebas de autor en formato pdf a esta misma dirección electrónica.

Recibirá con varias semanas de diferencia dos PDFs para revisar de su artículo: la versión española e inglesa.

Reciba un cordial saludo,

Maria Luisa del Barrio
Journal Manager
Actas dermosifiliograficas

Muchas gracias por enviar el trabajo a la revista.

El estudio es de interés y, dado que no he podido encontrar expertos nacionales (están todos de autores) que puedan aportar alguna perspectiva crítica constructiva al trabajo, lo he revisado personalmente y no tengo ningún comentario que añadir. Me parece que está listo para publicarse.

Si es posible, para las galeradas (para no demorar la aceptación), aportad el valor real de la p con 3 decimales en lugar de $p < 0,01$, por cuestión de estilo.

PD. Apreciamos y valoramos su contribución a Actas dermosifiliograficas. Invitamos regularmente a los autores de manuscritos recientemente publicados a participar en el proceso de revisión por pares. Si aún no formaba parte del grupo de revisores de la revista, ahora se le ha añadido. Esperamos que siga participando en nuestra revista y que nos tenga en cuenta para futuros envíos.

Actas dermosifiliograficas

¿DEBE CONTINUAR EL HIDROXIISOHEXIL 3-CICLOHEXENO CARBOXALDEHÍDO (LYRAL) EN LAS BATERÍAS ESTÁNDAR DE PRUEBAS EPICUTÁNEAS?

SHOULD HYDROXYISOHEXYL 3-CYCLOHEXENE CARBOXALDEHYDE (LYRAL) STILL BE PART OF THE BASELINE SERIES?

--Borrador del manuscrito--

Número del manuscrito:	AD-D-24-00257
Tipo de artículo:	Original
Sección / Categoría:	
Palabras clave:	Dermatitis de contacto; hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído; Lyral; pruebas epicutáneas; España; batería estándar
Autor correspondiente:	Carlos Pelayo Hernández Fernández Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrin Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas SPAIN
Primer autor:	Carlos Pelayo Hernández Fernández
Orden de autores:	Carlos Pelayo Hernández Fernández
	Leopoldo Borrego
	Ana María Giménez Arnau
	Tatiana Sanz Sánchez
	Jose Manuel Carrascosa Carrillo
	Violeta Zaragoza Ninet
	Esther Serra Baldrich
	Francisco Javier Miquel Miquel
	Juan Francisco Silvestre Salvador
	Susana Córdoba Guijarro
	Araceli Sánchez Gilo
	Pedro Mercader García
	Francisco Navarro Triviño
	Fátima Tous Romero
	Mercedes Rodríguez Serna
	Gemma Melé Ninot
	Inmaculada Ruiz González
	Enrique Gómez de la Fuente
	María Antonia Pastor Nieto
	Paloma Sánchez-Pedreño Guillén
	Javier Sánchez Pérez
	José Juan Pereyra Rodríguez
	María Elena Gatica Ortega
	Ricardo González Pérez
	Ignacio García Doval

Con tecnología de Editorial Manager® y ProduXion Manager® de Aries Systems Corporation

	Miguel Ángel Gallego Descalzo
Resumen:	RESUMEN ANTECEDENTES Y OBJETIVO El hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (HICC), o Lyrall®, es un marcador de fragancias que forma parte de la mezcla de fragancias II (MF II) y aún se parchea como alérgeno independiente dentro de la batería estándar europea y otras baterías nacionales, pese a que la Comisión Europea prohibió su uso en cosméticos en 2021. Nuestro objetivo es estudiar la prevalencia de sensibilización al HICC en España y la positividad simultánea con la MF II, para determinar si debería formar parte de la batería estándar española. MATERIAL Y MÉTODO Analizamos todos los pacientes consecutivos del Registro Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (REIDAC) parcheados simultáneamente con HICC y MF II, desde el 01 de junio de 2018 al 31 de diciembre de 2023. RESULTADOS De 12 029 pacientes analizados, 96 (0,8%) fueron positivos al HICC y 396 (3,3%) a la MF II, con una relevancia presente del 53% y 64%, respectivamente. 72 de los 96 (75%) pacientes sensibilizados al HICC serían detectados si solamente se parcheara la MF II. CONCLUSIONES La prevalencia de sensibilización al HICC en España es baja y ha disminuido en los últimos años. El HICC es una fragancia prohibida en cosméticos y la MF II detecta a tres de cada cuatro pacientes sensibilizados. Nuestros resultados sugieren que el HICC debe permanecer fuera de la batería estándar española y apoyan su exclusión de la batería estándar europea. ABSTRACT BACKGROUND AND OBJECTIVES Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (HICC), or Lyrall®, is a fragrance marker that is part of the Fragrance Mix II (FM II) and is still patched as an independent allergen within the European and other baseline series, despite the European Commission banning its use in cosmetics in 2021. We aimed to study the prevalence of sensitisation to the HICC in Spain and its simultaneous positivity with the FM II, to determine if it should be part of the Spanish baseline series. MATERIAL AND METHOD We analysed all consecutive patients simultaneously patch-tested with HICC and FM II from the Spanish Contact Dermatitis Registry (REIDAC), from June 1, 2018 to December 31, 2023. RESULTS Of 12,029 patients analysed, 96 (0.8%) were positive to the HICC and 396 (3.3%) to the FM II. In 53% and 64% of them, respectively, findings were considered currently relevant. 72 of 96 (75%) HICC positives would be detected if only the FM II were patched. CONCLUSIONS Prevalence of HICC sensitisation in Spain is low and has decreased in recent years. HICC is a prohibited fragrance in cosmetics and FM II detects three in four sensitised patients. Our results suggest that the HICC should remain outside the Spanish baseline series and support its exclusion from the European baseline series.
Revisores sugeridos:	José Carlos Armario Hita jcarmarioh@gmail.com Responsable de la Unidad de Dermatitis de Contacto del Hospital Universitario de Puerto Real Marcos Hervella Garcés marcoshervellag@gmail.com Responsable de la Unidad de Dermatitis de Contacto del Complejo Hospitalario de Navarra

**¿DEBE CONTINUAR EL HIDROXIISOHEXIL 3-CICLOHEXENO CARBOXALDEHÍDO (LYRAL)
EN LAS BATERÍAS ESTÁNDAR DE PRUEBAS EPICUTÁNEAS?**

C. P. Hernández Fernández^a, L. Borrego^b, A. M. Giménez Arnau^c, T. Sanz Sánchez^d, J. M. Carrascosa Carrillo^e, V. Zaragoza Ninet^f, E. Serra Baldrich^g, F. J. Miquel Miquel^h, J. F. Silvestre Salvadorⁱ, S. Córdoba Guijarro^j, A. Sánchez Gilo^k, P. Mercader García^l, F. Navarro Triviño^m, F. Tous Romeroⁿ, M. Rodríguez Serna^o, G. Melé Ninot^p, I. Ruiz González^q, E. Gómez de la Fuente^r, M. A. Pastor Nieto^s, P. Sánchez-Pedreño Guillén^t, J. Sánchez Pérez^u, J. J. Pereyra Rodríguez^v, M. E. Gatica Ortega^w, R. González Pérez^x, I. García Doval^y, M. A. Gallego Descalzo^y

^aServicio de Dermatología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. España.

^bServicio de Dermatología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. España.

^cServicio de Dermatología. Hospital del Mar Research Institute. Barcelona. España.

^dServicio de Dermatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid. España.

^eServicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Barcelona. España.

^fServicio de Dermatología. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

^gServicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

^hServicio de Dermatología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Valencia. España.

ⁱServicio de Dermatología. Hospital General Universitario Doctor Balmis. ISABIAL. Alicante. España.

^jServicio de Dermatología. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. España.

^kServicio de Dermatología. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Madrid. España.

^lServicio de Dermatología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. España.

^mServicio de Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

ⁿServicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

^oServicio de Dermatología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

^pServicio de Dermatología. Hospital Universitari Sagrat Cor, Grupo Quirónsalud. Barcelona. España.

^qServicio de Dermatología. Complejo Asistencial Universitario de León. León. España.

^rServicio de Dermatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

^sServicio de Dermatología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

^tServicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

^uServicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

^vServicio de Dermatología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^wServicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario de Toledo. Toledo. España.

^xServicio de Dermatología. Hospital Universitario Araba. Universidad del País Vasco. Vitoria. España.

^yUnidad de Investigación. Fundación Piel Sana AEDV. Madrid. España.

Datos de filiación

Autor de correspondencia: Carlos Pelayo Hernández Fernández

Dirección postal: Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Barranco de la Ballena S/N, 35019, Las Palmas de Gran Canaria, España.

E-mail: cpherfer@gobiernodecanarias.org

Número de teléfono: 928 450 653 / 615 545 939

Información del manuscrito

Resumen (palabras): 235.

Manuscrito (palabras): 2214.

Referencias bibliográficas: 41.

Tablas y Figuras: 4 Tablas, 2 Figuras.

Tablas y figuras suplementarias: no.

Conflicto de intereses: ninguno.

Financiación

El REIDAC está promovido por la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV. Fundación Piel Sana), que ha recibido financiación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<https://www.boe.es/boe/dias/2022/04/11/pdfs/BOE-A-2022-5975.pdf>) y Sanofi®. Las fuentes de financiación del REIDAC no intervinieron en la propuesta de elaboración, el diseño, la recogida, el análisis, la interpretación de los datos, la preparación, la revisión, la aprobación ni apoyo logístico en la elaboración del presente documento.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento al Dr. Francisco Javier Ortiz de Frutos (Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España) por la aportación de datos de su centro, así como a Dña. Marina de Vega (Unidad de Investigación de la AEDV) por su ayuda en el escrupuloso mantenimiento del registro. Este trabajo es parte de la tesis doctoral de Carlos Pelayo Hernández Fernández en la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC), España.

**¿DEBE CONTINUAR EL HIDROXIISOHEXIL 3-CICLOHEXENO
CARBOXALDEHÍDO (LYRAL) EN LAS BATERÍAS ESTÁNDAR DE PRUEBAS
EPICUTÁNEAS?**

**SHOULD HYDROXYISOHEXYL 3-CYCLOHEXENE CARBOXALDEHYDE (LYRAL)
STILL BE PART OF THE BASELINE SERIES?**

RESUMEN

ANTECEDENTES Y OBJETIVO

El hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (HICC), o Lyrall[®], es un marcador de fragancias que forma parte de la mezcla de fragancias II (MF II) y aún se parchea como alérgeno independiente dentro de la batería estándar europea y otras baterías nacionales, pese a que la Comisión Europea prohibió su uso en cosméticos en 2021.

Nuestro objetivo es estudiar la prevalencia de sensibilización al HICC en España y la positividad simultánea con la MF II, para determinar si debería formar parte de la batería estándar española.

MATERIAL Y MÉTODO

Analizamos todos los pacientes consecutivos del Registro Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (REIDAC) parcheados simultáneamente con HICC y MF II, desde el 01 de junio de 2018 al 31 de diciembre de 2023.

RESULTADOS

De 12 029 pacientes analizados, 96 (0,8%) fueron positivos al HICC y 396 (3,3%) a la MF II, con una relevancia presente del 53% y 64%, respectivamente. 72 de los 96 (75%) pacientes sensibilizados al HICC serían detectados si solamente se parchease la MF II.

CONCLUSIONES

La prevalencia de sensibilización al HICC en España es baja y ha disminuido en los últimos años. El HICC es una fragancia prohibida en cosméticos y la MF II detecta a tres de cada cuatro pacientes sensibilizados. Nuestros resultados sugieren que el HICC debe permanecer fuera de la batería estándar española y apoyan su exclusión de la batería estándar europea.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES

Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (HICC), or Lyrall®, is a fragrance marker that is part of the Fragrance Mix II (FM II) and is still patched as an independent allergen within the European and other baseline series, despite the European Commission banning its use in cosmetics in 2021.

We aimed to study the prevalence of sensitisation to the HICC in Spain and its simultaneous positivity with the FM II, to determine if it should be part of the Spanish baseline series.

MATERIAL AND METHOD

We analysed all consecutive patients simultaneously patch-tested with HICC and FM II from the Spanish Contact Dermatitis Registry (REIDAC), from June 1, 2018 to December 31, 2023.

RESULTS

Of 12,029 patients analysed, 96 (0.8%) were positive to the HICC and 396 (3.3%) to the FM II. In 53% and 64% of them, respectively, findings were considered currently relevant. 72 of 96 (75%) HICC positives would be detected if only the FM II were patched.

CONCLUSIONS

Prevalence of HICC sensitisation in Spain is low and has decreased in recent years. HICC is a prohibited fragrance in cosmetics and FM II detects three in four sensitised patients. Our results suggest that the HICC should remain outside the Spanish baseline series and support its exclusion from the European baseline series.

PALABRAS CLAVE

Dermatitis de contacto; hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído; Lyrall; pruebas epicutáneas; España; batería estándar.

KEYWORDS

Contact dermatitis; hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde; Lyrall; patch tests; Spain; baseline series.

1. INTRODUCCIÓN

El hidroxiiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (HICC) (núm. CAS [31906-04-4]), o Lyrall[®], es una fragancia sintética que se parchea de forma independiente (5% vas.) o como parte de la mezcla de fragancias II (MF II) dentro de la batería estándar europea de pruebas epicutáneas¹, y también como parte de las baterías de fragancias en pacientes con sospecha de Dermatitis Alérgica de Contacto (DAC). La MF II (14% vas.) está compuesta por un total de seis fragancias: Aldehído hexil cinámico (5% vas.), HICC (2,5% vas.), cumarina (2,5% vas.), farnesol (2,5% vas.), citral (1% vas.) y citronelol (0,5% vas.). Por su importancia, el HICC y la MF II fueron añadidos como alérgenos a la batería estándar europea en 2008². En España, ambos se han parcheado como alérgenos de la batería estándar española desde el 2012³, si bien el HICC fue eliminado de la batería estándar española en 2022, pasando a formar parte de la batería española ampliada⁴.

Los trabajos europeos más recientes indican una disminución de la prevalencia de sensibilización al HICC en los últimos años, situándose actualmente en torno al 1%⁵⁻⁹. En la mayoría de estudios, el porcentaje de los pacientes positivos al HICC que se dejaría de detectar si solo se parchease la MF II dentro de una serie estándar oscila en torno al 15-20%, motivo por el que algunos autores han recomendado eliminar el HICC de las baterías estándar europea y nacionales⁸⁻¹³.

El objetivo principal de este trabajo es estudiar la frecuencia de sensibilización al HICC en España durante el periodo 2018-2023 y la positividad simultánea a la MF II, con el fin de determinar si el HICC debería formar parte de la batería estándar española. Como objetivos secundarios estudiamos la relevancia clínica de la sensibilización y las características clínico-epidemiológicas de la población sensibilizada.

2. MATERIAL Y MÉTODO

El Registro Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (REIDAC) recoge de forma prospectiva la información clínica de todos los pacientes estudiados mediante pruebas epicutáneas en los hospitales asociados en España¹⁴. Este es un trabajo observacional y transversal que incluye a los pacientes del REIDAC, no seleccionados, parcheados de forma consecutiva y simultánea con el HICC (5% vas.) y la MF II (14 % vas., del cual 2,5% HICC), como parte de las baterías estándar española y española ampliada 2022, desde el 01 de junio de 2018 hasta el 31 de diciembre de 2023.

Los alérgenos analizados se obtuvieron de las marcas comerciales Chemotechnique Diagnostics[®] (Vellinge, Suecia) y allergEAZE[®] (SmartPractice, Calgary, Canadá), según la disponibilidad en cada centro. Las pruebas epicutáneas fueron realizadas según la guía de la *European Society of Contact Dermatitis* (ESCD)¹⁵, considerándose positivas las pruebas con (+), (++) o (+++). La relevancia (presente, pasada, irritativa, sensibilización activa, reactividad cruzada, desconocida) se determinó en base a la historia clínica. Se recogieron datos relativos al índice MOAHLFA (*Male, Occupational dermatitis, Atopic dermatitis, Hand dermatitis, Leg dermatitis, Face dermatitis, Age > 40*), el trabajo principal de los pacientes y la localización principal de la dermatitis.

Las variables continuas (edad) se describen mediante la media aritmética (desviación estándar), mientras que las variables discretas se describen de forma numérica (proporciones). Se utilizó el test de Fischer como análisis univariante para estudiar la asociación de las variables del índice MOAHLFA con la positividad al HICC y a la MF II, expresada mediante *odds ratio* (OR) con intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Los resultados se consideraron significativos cuando el p-valor fue $\leq 0,05$. Para los análisis estadísticos se utilizó el programa Stata 16 (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC, RRID: SCR_012763).

3. RESULTADOS

Sensibilización y relevancia

Se estudió a un total de 12 029 pacientes no seleccionados (**Tabla 1**). La frecuencia global de sensibilización al HICC fue del 0,8% (96/12 029). El 53,1% de los casos (51/96) asoció relevancia presente. La frecuencia global de sensibilización a la MF II fue del 3,3% (396/12 029). El 64,4% de los casos (255/396) asoció relevancia presente. La proporción de positivos débiles (+), moderados (++) y fuertes (+++) fue semejante en los dos grupos.

La frecuencia anual de sensibilización al HICC osciló entre el 0,56% y 1,14%, sin una variación significativa ($p=0,06$) (**Figura 1**). Considerando únicamente los casos con relevancia presente, la frecuencia osciló entre el 0,15% y 0,50%, con una tendencia decreciente significativa a lo largo del tiempo ($p=0,03$). La frecuencia anual de sensibilización a la MF II osciló entre el 2,26% y 4,02%, sin una variación significativa ($p=0,08$). Considerando únicamente los casos con relevancia presente, la frecuencia osciló entre el 1,53% y 2,56%, sin una variación significativa ($p=0,17$).

Positividad simultánea entre HICC y MF II

De los pacientes positivos al HICC, el 75% (72/96) fue también positivo a la MF II (**Tabla 2, Figura 2**). Considerando solo el subgrupo de pacientes con relevancia presente, de los positivos al HICC, el 74,5% (38/51) fue también positivo a la MF II.

De los pacientes positivos a la MF II, el 18,2% (72/396) fue también positivo al HICC. Considerando solo el subgrupo de pacientes con relevancia presente, de los positivos a la MF II, el 14,9% (38/255) fue también positivo al HICC.

Factores asociados a la positividad a HICC y MF II

El índice MOAHLFA de los positivos al HICC fue parecido al de los positivos a la MF II (**Tablas 3 y 4**). La sensibilización al HICC no se asoció significativamente con ninguna de las variables del índice MOAHLFA (Tabla 3). La positividad a la MF II se asoció significativamente con una mayor frecuencia de edad > 40 años ($p<0,01$) y una menor frecuencia de localización en cara ($p<0,01$). Considerando solo el subgrupo de pacientes

con relevancia presente, se asoció significativamente con una mayor frecuencia de edad > 40 años ($p=0,02$) y una menor frecuencia de localización en cara ($p=0,03$) (Tabla 4).

4. DISCUSIÓN

La prevalencia de sensibilización al HICC en nuestro trabajo fue del 0,8%, un porcentaje inferior al 1,1% observado en 2011-2015 por Silvestre et al.¹⁶. En cambio, la frecuencia de positivos a la MF II se mantuvo estable, en el 3,3%.

En 1999, Frosch et al.¹⁷ recomendaron iniciar el parcheo rutinario del HICC, y en 2005 defendieron la utilidad de la MF II para detectar más pacientes sensibilizados a fragancias¹⁸, motivo por el que Bruze et al. recomendaron la inclusión de ambos en la batería estándar europea en 2008². Desde entonces, los estudios europeos en pacientes consecutivos indican una disminución progresiva de la frecuencia de positividad al HICC y, en menor medida, a la MF II, con prevalencias actuales cercanas al 1% y 3%, respectivamente⁵⁻⁹. Esto está relacionado con la recomendación de 2009 de la *International Fragrance Association* (IFRA) de reducir la concentración del HICC en cosméticos¹⁹, así como la prohibición definitiva de la Comisión Europea de su uso en cosméticos en 2017, la cual surtió efecto el 23 de Agosto de 2021²⁰.

Existe una importante variabilidad en la prevalencia de alergia a los distintos marcadores de fragancias entre los distintos centros europeos²¹. La prevalencia dentro del *Information Network of Departments of Dermatology* (IVDK) ha sido estudiada por Geier^{6,22}, Uter²³, Krautheim²⁴ y Schnuch^{25,26} et al., disminuyendo significativamente la frecuencia de positivos al HICC y a la MF II del 2,6% y 5% en 1995 al 1,1% y 3% en 2021, respectivamente. De forma similar, aunque menos acusada, la prevalencia de sensibilización al HICC ha disminuido significativamente dentro de la *European Surveillance System on Contact Allergies* (ESSCA), tal y como demuestran los estudios de Uter^{7,27,28}, Ahlström⁸ y Frosch²⁹ et al., pasando del 1,7% en 2009 al 1,3% en 2020, manteniéndose estable la de la MF II, en el 3,8%. En un trabajo del *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG) del periodo 2012-2016, Bruze et al.⁹ observaron una frecuencia de positivos al HICC y a la MF II del 1,6% y 3,9%, respectivamente. En otro grupo multicéntrico europeo del periodo 2008-2011, Diepgen et al.³⁰ observaron una frecuencia respectiva del 1,5% y 1,9%.

La prevalencia de alergia al HICC y a la MF II en Suecia ha sido estudiada por Andernord³¹, Engfeldt¹² e Isaksson¹⁰ et al. dentro del *Swedish Contact Dermatitis Research Group* (SCDRG), y por Sukakul¹³ y Mowitz³² et al. en el hospital de Malmö, disminuyendo de valores máximos del 1,7% y 3,4% en 2006 a mínimos del 1% y 2,3% en 2020, respectivamente. Dentro de la *Società Italiana Dermatologia Allergologica Professionale Ambientale* (SIDAPA) durante los años 2016-2021, Stingeni et al.⁵ observaron una prevalencia respectiva del 1% y 2,1%. En el hospital de Gentofte (Copenhague, Dinamarca), Ahlström et al.⁸ observaron una disminución de la sensibilización al HICC, variando de un porcentaje superior al 2% en 2009 al 1% en 2019. La prevalencia en el hospital St. John (Londres, Reino Unido) fue estudiada por Mann³³ y Ung³⁴ et al. durante los periodos 2011-2012 y 2015-2016, respectivamente, permaneciendo estable la del HICC en el 1,4% y la de la MF II en el 2,9%. En el hospital de Leuven (Bélgica), Nardelli et

al.³⁵ apreciaron una disminución de la sensibilización al HICC entre el 2007 y el 2011, con una media del 2,1%, permaneciendo estable la de la MF II, con una media del 6%.

En nuestro trabajo, la alergia al HICC y a la MF II fue clínicamente relevante en más de la mitad de los pacientes, hallazgos en consonancia con los de otros estudios^{5,8,21,30}. La proporción respectiva de positivos moderados/fuertes (++) fue del 58% y 56%, y en ambos casos la proporción de reacciones irritativas y dudosas sobre el total de parchados fue baja.

De todos los positivos al HICC, un 75% fue detectado por la MF II, porcentaje similar al observado en los casos con alergia clínicamente relevante a los dos alérgenos. En la literatura, la proporción de pacientes positivos a la MF II y negativos al HICC oscila entre el 10%^{34,35} y el 24%^{5,8,29}, situándose en torno al 15-20% en la mayoría de trabajos^{9,10,12,22,24}. Teniendo en cuenta estos hallazgos y la disminución de la sensibilización al HICC en los últimos años, varios autores han defendido la eliminación del HICC de las baterías estándar nacionales y europea, con la excepción de Stingeni et al.⁵. De hecho, en 2014 el SCDRG eliminó el HICC de la batería estándar sueca¹⁰, decisión que también adoptaría en 2020 el ICDRG en relación a la batería estándar internacional¹¹. Todo ello motivó la exclusión del HICC de la nueva batería estándar española de 2022⁴, el cual pasó a formar parte de la batería española ampliada, una decisión avalada por los resultados del presente trabajo. Teniendo en cuenta la prohibición de la Comisión Europea del uso del HICC en cosméticos³⁶, cabe esperar que la sensibilización continúe disminuyendo en los próximos años. Con todo, con el fin de continuar documentando esta tendencia y teniendo en cuenta la falta de regulación del uso del HICC en cosméticos que existe en mercados no europeos, recomendamos continuar parcheando el HICC como parte de las baterías española y europea ampliadas.

En nuestro trabajo no evidenciamos asociación de ninguna de las variables del índice MOAHLFA con la positividad al HICC, mientras que la positividad a la MF II se asoció significativamente a una mayor frecuencia de edad > 40 años, y de forma opuesta con una menor frecuencia de localización facial de la dermatitis. En la literatura, es habitual la asociación entre el sexo femenino y la edad > 40 años con la positividad al HICC^{5,8,10,25,29,30,37} y a la MF II^{5,10,24,38}. La dermatitis laboral, la dermatitis atópica y la localización facial de la dermatitis se han vinculado más ocasionalmente a la positividad al HICC^{8,37} y a la MF II^{6,24,38}. En nuestros pacientes, las áreas más frecuentes fueron las manos, el tronco y la cara, tanto para el HICC (Tabla 3) como para la MF II (Tabla 4). Estas zonas son las más habitualmente afectadas en la DAC por fragancias, además del cuello y las axilas^{21,38,39}. Curiosamente, en nuestra población la localización facial de la dermatitis se asoció negativamente con la positividad a la MF II, algo que podría explicarse porque nosotros analizamos solamente la localización principal, sin tener en cuenta los casos con dermatitis en varias localizaciones. Por otro lado, varios trabajos relacionan la localización en manos con la positividad a la MF II^{6,16,24,38}, mientras que la localización en piernas se ha asociado negativamente con la sensibilización al HICC en muchos otros^{8,16,25,37,40}.

En nuestra población, la proporción de casos de DAC laboral fue baja, situándose en un 3% para el HICC y un 10% para la MF II. Las profesiones más frecuentes fueron la de administrativo, empleado del sector servicios (terciario), ama/o de casa y sanitario, sin diferencias importantes según la relevancia (Tablas 3 y 4). En general, la DAC laboral por

1 fragancias es poco frecuente e involucra principalmente a la industria de la perfumería
2 y cosmética, de limpieza doméstica, estética, peluquera, sanitaria, alimentaria,
3 metalúrgica y de aromaterapia^{21,39}. No obstante, Montgomery et al.⁴¹ observaron un
4 aumento gradual de la proporción de casos de DAC laboral por fragancias comunicados
5 en Reino Unido durante el periodo 1996-2015.
6

7 8 9 **5. CONCLUSIONES**

10
11 La prevalencia de sensibilización al HICC en España ha disminuido en los últimos años,
12 situándose actualmente en un 0,8%. La mitad de los casos son clínicamente relevantes.
13 La MF II es capaz de detectar a tres de cada cuatro pacientes sensibilizados al HICC.
14 Nuestros resultados indican que el HICC debería permanecer fuera de la batería
15 estándar española y dentro de la batería española ampliada, y enfatizan la necesidad de
16 valorar su traslado de la batería estándar europea a la batería europea ampliada.
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wilkinson SM, Gonçalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions: 2023. *Contact Dermatitis*. Feb 2023;88(2):87-92. doi:10.1111/cod.14255
2. Bruze M, Andersen KE, Goossens A. Recommendation to include fragrance mix 2 and hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall) in the European baseline patch test series. *Contact Dermatitis*. Mar 2008;58(3):129-33. doi:10.1111/j.1600-0536.2007.01292.x
3. Arribas MP, Soro P, Silvestre JF. Dermatitis de contacto alérgica por fragancias. Parte II. 10.1016/j.ad.2012.03.005. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2013;104(1):29-37. doi:10.1016/j.ad.2012.03.005
4. Navarro-Triviño FJ, Borrego L, Silvestre-Salvador JF, et al. Actualización de la batería estándar y batería ampliada de pruebas alérgicas de contacto por el Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC). *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2024/03/29/ 2024;doi:<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.03.024>
5. Stingeni L, Hansel K, Corazza M, et al. Contact allergy to hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde in Italy: Prevalence, trend, and concordance with fragrance mix II. *Contact Dermatitis*. Feb 2023;88(2):129-133. doi:10.1111/cod.14240
6. Geier J, Schubert S, Rieker-Schwiebacher J, et al. Declining frequency of sensitization to fragrance mixes I and II: IVDK-data of the years 2012-2021. *Contact Dermatitis*. Dec 25 2023;doi:10.1111/cod.14493
7. Uter W, Wilkinson SM, Aerts O, et al. Patch test results with the European baseline series, 2019/20-Joint European results of the ESSCA and the EBS working groups of the ESCD, and the GEIDAC. *Contact Dermatitis*. Oct 2022;87(4):343-355. doi:10.1111/cod.14170
8. Ahlström MG, Uter W, Johansen JD. Decrease of contact allergy to hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde in Europe prior to its ban and diagnostic value. *Contact Dermatitis*. Jun 2021;84(6):419-422. doi:10.1111/cod.13786
9. Bruze M, Ale I, Andersen KE, et al. Contact Allergy to Fragrance Mix II and Hydroxyisohexyl 3-Cyclohexene Carboxaldehyde: A Retrospective Study by International Contact Dermatitis Research Group. *Dermatitis*. Jul/Aug 2020;31(4):268-271. doi:10.1097/der.0000000000000545
10. Isaksson M, Inerot A, Lidén C, et al. Multicentre patch testing with fragrance mix II and hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde by the Swedish Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis*. Mar 2014;70(3):187-9. doi:10.1111/cod.12156
11. Isaksson M, Ale I, Andersen KE, et al. Revised Baseline Series of the International Contact Research Group. *Dermatitis*. Jan/Feb 2020;31(1):e5-e7. doi:10.1097/der.0000000000000532
12. Engfeldt M, Hagvall L, Isaksson M, et al. Patch testing with hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (HICC) - a multicentre study of the Swedish Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis*. Jan 2017;76(1):34-39. doi:10.1111/cod.12699
13. Sukakul T, Bruze M, Mowitz M, et al. Simultaneous patch testing with fragrance markers in the baseline series and the ingredients of fragrance mixes: An update from southern Sweden. *Contact Dermatitis*. Jun 2022;86(6):514-523. doi:10.1111/cod.14072
14. Hernández-Fernández CP, Mercader-García P, Silvestre Salvador JF, et al. Candidate Allergens for Inclusion in the Spanish Standard Series Based on Data from the Spanish Contact Dermatitis Registry. *Actas Dermosifiliogr*. 2021;112(9):798-805. Alérgenos candidatos para ser incluidos en la serie estándar española a partir de los datos del Registro Español de Dermatitis de Contacto. doi:10.1016/j.adengl.2021.07.013
15. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. Oct 2015;73(4):195-221. doi:10.1111/cod.12432
16. Silvestre JF, Mercader P, González-Pérez R, et al. Sensitization to fragrances in Spain: A 5-year multicentre study (2011-2015). *Contact Dermatitis*. Feb 2019;80(2):94-100. doi:10.1111/cod.13152

17. Frosch PJ, Johansen JD, Menné T, et al. Lyrall is an important sensitizer in patients sensitive to fragrances. *Br J Dermatol.* Dec 1999;141(6):1076-83. doi:10.1046/j.1365-2133.1999.03208.x
18. Frosch PJ, Pirker C, Rastogi SC, et al. Patch testing with a new fragrance mix detects additional patients sensitive to perfumes and missed by the current fragrance mix. *Contact Dermatitis.* Apr 2005;52(4):207-15. doi:10.1111/j.0105-1873.2005.00565.x
19. Api A M, Vey M. A new IFRA standard on the fragrance ingredient, hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde. *Contact Dermatitis* 2010; 62: 254–255.
20. Commission Regulation (EU) 2017/1410 of 2 August 2017 amending Annexes II and III to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. Off. J. Eur. Union 2017;L202:1. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/1410/oj> (last accessed 05 May 2024).
21. de Groot AC. Fragrances: Contact Allergy and Other Adverse Effects. *Dermatitis.* Jan/Feb 2020;31(1):13-35. doi:10.1097/der.0000000000000463
22. Geier J, Uter W, Lessmann H, Schnuch A. Fragrance Mix I and II - results of breakdown tests. *Flavour and Fragrance Journal.* 03/01 2015;30doi:10.1002/ffj.3247
23. Uter W, Gefeller O, Mahler V, Geier J. Trends and current spectrum of contact allergy in Central Europe: results of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) 2007-2018. *Br J Dermatol.* Nov 2020;183(5):857-865. doi:10.1111/bjd.18946
24. Krauthelm A, Uter W, Frosch P, Schnuch A, Geier J. Patch testing with fragrance mix II: results of the IVDK 2005-2008. *Contact Dermatitis.* Nov 2010;63(5):262-9. doi:10.1111/j.1600-0536.2010.01753.x
25. Schnuch A, Uter W, Geier J, Lessmann H, Frosch PJ. Sensitization to 26 fragrances to be labelled according to current European regulation. Results of the IVDK and review of the literature. *Contact Dermatitis.* Jul 2007;57(1):1-10. doi:10.1111/j.1600-0536.2007.01088.x
26. Schnuch A, Geier J, Uter W. Is hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde sensitization declining in central Europe? *Contact Dermatitis.* Jul 2012;67(1):47-9. doi:10.1111/j.1600-0536.2012.02126.x
27. Uter W, Bauer A, Belloni Fortina A, et al. Patch test results with the European baseline series and additions thereof in the ESSCA network, 2015-2018. *Contact Dermatitis.* Feb 2021;84(2):109-120. doi:10.1111/cod.13704
28. Uter W, Amario-Hita JC, Balato A, et al. European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA): results with the European baseline series, 2013/14. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Sep 2017;31(9):1516-1525. doi:10.1111/jdv.14423
29. Frosch PJ, Duus Johansen J, Schuttelaar ML, et al. Patch test results with fragrance markers of the baseline series - analysis of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA) network 2009-2012. *Contact Dermatitis.* Sep 2015;73(3):163-71. doi:10.1111/cod.12420
30. Diepgen TL, Ofenloch R, Bruze M, et al. Prevalence of fragrance contact allergy in the general population of five European countries: a cross-sectional study. *Br J Dermatol.* Dec 2015;173(6):1411-9. doi:10.1111/bjd.14151
31. Andernord D, Bruze M, Bryngelsson IL, et al. Contact allergy to haptens in the Swedish baseline series: Results from the Swedish Patch Test Register (2010 to 2017). *Contact Dermatitis.* Mar 2022;86(3):175-188. doi:10.1111/cod.13996
32. Mowitz M, Svedman C, Zimerson E, Isaksson M, Pontén A, Bruze M. Simultaneous patch testing with fragrance mix I, fragrance mix II and their ingredients in southern Sweden between 2009 and 2015. *Contact Dermatitis.* Nov 2017;77(5):280-287. doi:10.1111/cod.12834
33. Mann J, McFadden JP, White JM, White IR, Banerjee P. Baseline series fragrance markers fail to predict contact allergy. *Contact Dermatitis.* May 2014;70(5):276-81. doi:10.1111/cod.12171

34. Ung CY, White JML, White IR, Banerjee P, McFadden JP. Patch testing with the European baseline series fragrance markers: a 2016 update. *Br J Dermatol*. Mar 2018;178(3):776-780. doi:10.1111/bjd.15949
35. Nardelli A, Carbonez A, Drieghe J, Goossens A. Results of patch testing with fragrance mix 1, fragrance mix 2, and their ingredients, and Myroxylon pereirae and colophonium, over a 21-year period. *Contact Dermatitis*. May 2013;68(5):307-13. doi:10.1111/cod.12056
36. Commission Regulation (EU) 2017/1410 of 2 August 2017 amending Annexes II and III to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. Off. J. Eur. Union 2017;L202:1. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/1410/oj> (last accessed 22 October 2023).
37. Uter W, Geier J, Schnuch A, Gefeller O. Risk factors associated with sensitization to hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde. *Contact Dermatitis*. Aug 2013;69(2):72-7. doi:10.1111/cod.12069
38. Uter W, Fießler C, Gefeller O, Geier J, Schnuch A. Contact sensitization to fragrance mix I and II, to Myroxylon pereirae resin and oil of turpentine: Multifactorial analysis of risk factors based on data of the IVDK network. *Flavour and Fragrance Journal*. 04/01 2015;30doi:10.1002/ffj.3242
39. Arribas MP, Soro P, Silvestre JF. Dermatitis de contacto alérgica por fragancias. Parte I. 10.1016/j.ad.2012.01.015. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2012;103(10):874-879. doi:10.1016/j.ad.2012.01.015
40. Sánchez-Pujol MJ, Docampo-Simón A, Mercader P, et al. Frequency of sensitization to the individual fragrances of fragrance mix I and II according to the factors included in the MOAHLFA index. *Contact Dermatitis*. Jun 2021;84(6):395-406. doi:10.1111/cod.13801
41. Montgomery RL, Agius R, Wilkinson SM, Carder M. UK trends of allergic occupational skin disease attributed to fragrances 1996-2015. *Contact Dermatitis*. Jan 2018;78(1):33-40. doi:10.1111/cod.12902

TABLAS

Tabla 1. Frecuencia de positivos y relevancia al hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (HICC) y la mezcla de fragancias II (MF II)

	Reacciones					Relevancia						
	Positivas				Irritativas (%)	Dudosas ?+ (%)	Presente (%)	Pasada (%)	Irritativa (%)	Sensibilización activa (%)	Reactividad cruzada (%)	Desconoci da (%)
	Todos (%)	+ (%)	++ (%)	+++ (%)								
HICC	96 (0,8)	40 (41)	43 (45)	13 (14)	1 (0,01)	14 (0,1)	51 (53,1)	13 (13,5)	1 (1,0)	0 (0)	0 (0)	31 (32,3)
MF II	396 (3,3)	176 (44)	172 (43)	48 (12)	1 (0,01)	52 (0,4)	255 (64,4)	27 (6,8)	11 (2,8)	2 (0,5)	1 (0,3)	100 (25,3)

Abreviaturas: HICC, hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído; MF II, mezcla de fragancias II

† Porcentaje sobre el total de parcheados (n: 12 029)

‡ Porcentaje sobre el total de positivos

11

Tabla 2. Frecuencia de negativos y positivos simultáneos al hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (HICC) y la mezcla de fragancias II (MF II)

	MF II		Total
	Negativos	Positivos	
HICC			
Negativos (%)†	11 609 (97,3)	324 (2,7)	11 933
Positivos (%)‡	24 (25)	72 (75)	96
Total	11 633	396	12 029

Abreviaturas: HICC, hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído; MF II, mezcla de fragancias II

† Porcentaje sobre el total de negativos al HICC (n: 11 933)

‡ Porcentaje sobre el total de positivos al HICC (n: 96)

12

Tabla 3. Características de la población y *odds ratio* (OR) de la positividad al hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (HICC)

	HICC, todos los parcheados (%)	HICC, negativos (%)	HICC, positivos (%)	OR (IC 95%)	HICC, positivos con relevancia presente (%)	OR (IC 95%)
TOTAL	12 029 (100)	11 933 (99,2 [†])	96 (0,8 [†])		51 (0,4 [†])	
MOAHLFA						
Sexo (M)	3635 (30)	3610 (30)	25 (26)	0,8 (0,5-1,3)	15 (29)	1,0 (0,5-1,8)
Laboral (O)	1069 (9)	1066 (9)	3 (3)	0,3 (0,1-1,1)	1 (2)	0,2 (0,03-1,5)
Dermatitis atópica (A)	2228 (19)	2207 (19)	21 (22)	1,2 (0,75-2)	12 (24)	1,3 (0,7-2,6)
Localización en manos (H)	3721 (31)	3698 (31)	23 (24)	0,7 (0,4-1,1)	11 (22)	0,6 (0,3-1,2)
Localización en piernas (L)	609 (5)	607 (5)	2 (2)	0,4 (0,1-1,6)	2 (4)	0,8 (0,2-3,1)
Localización en cara (F)	2869 (24)	2849 (24)	20 (21)	0,8 (0,5-1,4)	11 (22)	0,9 (0,45-1,7)
Edad > 40 años (A)	8124 (68)	8057 (68)	67 (70)	1,1 (0,7-1,7)	30 (59)	0,7 (0,4-1,2)
Edad media (DE)	48,4 (18,3)	48,4 (18)	48,4 (18,6)	1,0 (0,99-1,01)	47,2 (15,4)	1,0 (0,98-1,01)
Trabajo principal						
Administrativo	1341 (11)	1314 (11)	27 (28)		14 (27)	
Sector servicios	607 (5)	595 (5)	12 (13)		6 (12)	
Jubilado	2091 (17)	2079 (17)	12 (13)		5 (10)	
Ama/o de casa	1151 (10)	1145 (10)	6 (6)		4 (8)	
Sanitario	897 (7)	892 (7)	5 (5)		4 (8)	
Otro/desconocido	5942 (49)	5908 (50)	34 (35)		18 (35)	
Localización principal de la dermatitis						
Manos	3721 (31)	3698 (31)	23 (24)		11 (22)	
Piernas	609 (5)	607 (5)	2 (2)		2 (4)	
Cara	2869 (24)	2849 (24)	20 (21)		11 (22)	
Tronco	1868 (16)	1847 (16)	21 (22)		14 (27)	
Cuello	350 (3)	343 (3)	7 (7)		5 (10)	
Otra/desconocida	2612 (22)	2589 (22)	23 (24)		8 (16)	

Abreviaturas: HICC, hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído; DE, desviación estándar

† Porcentaje sobre todos los parcheados (n: 12 029)

13

Tabla 4. Características de la población y *odds ratio* (OR) de la positividad a la mezcla de fragancias II (MF II)

	MF II, todos los parcheados (%)	MF II, negativos (%)	MF II, positivos (%)	OR (95% CI)	MF II, positivos con relevancia presente (%)	OR (95% CI)
TOTAL	12 029 (100)	11 633 (96,7 [†])	396 (3,3 [†])		255 (2,1 [†])	
MOAHLFA						
Sexo (M)	3635 (30)	3506 (30)	129 (33)	1,1 (0,9-1,4)	87 (34)	1,2 (0,9-1,6)
Laboral (O)	1069 (9)	1032 (9)	37 (10)	1,1 (0,75-1,5)	22 (9)	1,0 (0,6-1,5)
Dermatitis atópica (A)	2228 (19)	2160 (19)	68 (17)	0,9 (0,7-1,2)	42 (17)	0,9 (0,6-1,2)
Localización en manos (H)	3721 (31)	3597 (31)	124 (31)	1,0 (0,8-1,3)	68 (27)	0,8 (0,6-1,1)
Localización en piernas (L)	609 (5)	585 (5)	24 (6)	1,2(0,8-1,85)	18 (7)	1,4 (0,9-2,3)
Localización en cara (F)	2869 (24)	2804 (24)	65 (16)	0,6 (0,5-0,8)	46 (18)	0,7 (0,5-0,96)
Edad > 40 años (A)	8124 (68)	7829 (68)	295 (75)	1,4 (1,1-1,8)	189 (74)	1,4 (1,04-1,85)
Edad media (DE)	48,4 (18,3)	48,3 (18)	51,1 (17,7)	1,0 (1,00-1,01)	50,9 (18,8)	1,0 (1,00-1,01)
Trabajo principal						
Administrativo	1341 (11)	1283 (11)	58 (15)		39 (15)	
Sector servicios	607 (5)	586 (5)	21 (5)		12 (5)	
Jubilado	2091 (17)	2005 (17)	86 (22)		52 (20)	
Ama/o de casa	1151 (10)	1128 (10)	23 (6)		17 (7)	
Sanitario	897 (7)	865 (7)	32 (8)		17 (7)	
Otro/desconocido	5906 (49)	5766 (50)	140 (35)		137 (54)	
Localización principal de la dermatitis						
Manos	3721 (31)	3597 (31)	124 (31)		68 (27)	
Piernas	609 (5)	585 (5)	24 (6)		18 (7)	
Cara	2869 (24)	2804 (24)	65 (16)		46 (18)	
Tronco	1868 (16)	1785 (15)	83 (21)		61 (24)	
Cuello	350 (3)	334 (3)	16 (4)		11 (4)	
Otra/desconocida	2612 (22)	2528 (22)	84 (21)		51 (20)	

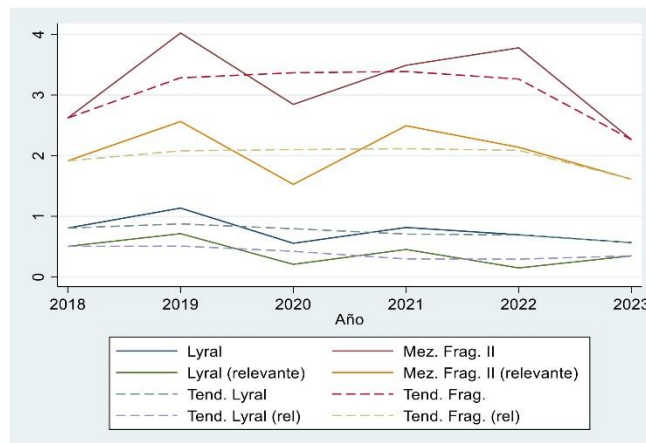
Las variables estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) están resaltadas en negrita

Abreviaturas: MF II, mezcla de fragancias II; DE, desviación estándar

14

FIGURAS

Figura 1. Variación anual de la frecuencia de positividad al hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (Lyrál) y a la mezcla de fragancias II (Mez. Frag. II)



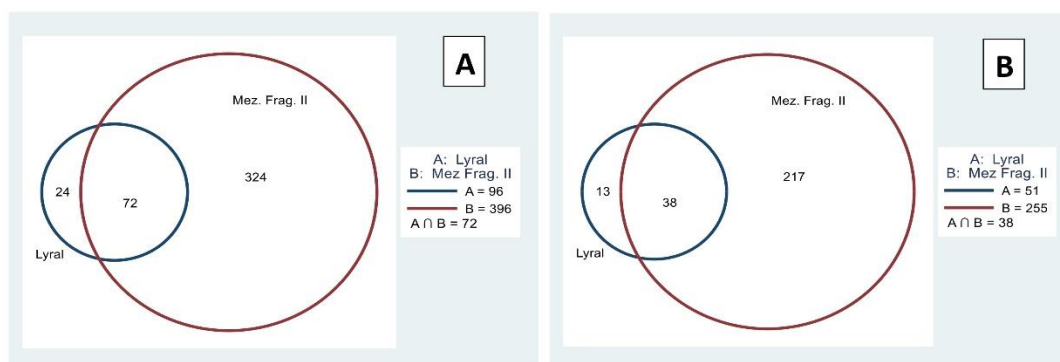
Abreviaturas: Mez. Frag. II, mezcla de fragancias II

Las líneas continuas representan la variación anual de la frecuencia de todos los positivos (Lyrál: línea azul; Mez. Frag. II: línea marrón) y de los positivos con relevancia presente (Lyrál: línea verde; Mez. Frag. II: línea naranja)

Las líneas discontinuas representan la tendencia a la variación anual de la frecuencia de todos los positivos (Lyrál: línea verde; Mez. Frag. II: línea roja) y de los positivos con relevancia presente (Lyrál: línea azul; Mez. Frag. II: línea amarilla)

16

Figura 2. Positividad simultánea entre el hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (Lyrál) y la mezcla de fragancias II (Mez. Frag. II)



Abreviaturas: Mez. Frag. II, mezcla de fragancias II

A. Positividad simultánea entre el Lyrál y la Mez. Frag. II en todos los positivos

B. Positividad simultánea entre el Lyrál y la Mez. Frag. II en los positivos con relevancia presente

17

6. DISCUSIÓN INTEGRADORA

6.1 Discusión

La vigilancia epidemiológica consiste en la observación continuada de la distribución e incidencia de las principales enfermedades que afectan a la salud de la población, a través de la recopilación sistemática, procesamiento y evaluación de datos de morbilidad, mortalidad y otros considerados relevantes⁸³. Esta tesis doctoral sigue la línea de investigación de la oncología y toxicología ambiental de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, y se centra en la vigilancia epidemiológica de la dermatitis alérgica de contacto (DAC) en España. Los trabajos desarrollados giran en torno a la actualización de la batería estándar española (BEEs) de pruebas epicutáneas, lo cual constituye la línea argumental y eje vertebrador del proyecto, y todos usan como fuente de los datos el Registro Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (REIDAC). La investigación desarrollada ha enriquecido el conocimiento epidemiológico de la DAC en España y ha tenido una repercusión significativa en este campo.

Antes del inicio de la tesis, la última actualización de la BEEs se había llevado a cabo en 2016, con la incorporación de la metilisotiazolinona (MI), la diazolidinil urea y la imidazolidinil urea, y la modificación de la concentración de la mezcla metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona (MCI/MI) y del formaldehído⁴. En Europa, el HEMA, el propóleo y la mezcla de caínas III habían sido añadidos a la última versión de 2019 de la BEEu⁸⁴, de la cual ya formaba parte la MCT, añadida en 2015⁵⁵. Por otro lado, los hidroperóxidos de linalol y limoneno, la BIT, la OIT y el metabisulfito sódico habían sido añadidos a la recién creada batería europea ampliada⁸⁵.

Un trabajo preliminar del doctorando (Anexo 9.10) analizó un total de 14 alérgenos de interés durante el periodo 2019 y 2020, los cuales, con la excepción de la diazolidinil e imidazolidinil ureas, no formaban parte de la BEEs, pero estaban siendo estudiados en Europa. Siete de ellos mostraron una frecuencia de sensibilización superior al 1% y se postularon para su inclusión en la próxima actualización de la BEEs: los hidroperóxidos de linalol y limoneno, el HEMA, la MCT, la BIT, el metabisulfito sódico y el propóleo. Tras una reunión de consenso celebrada por el GEIDAC en 2021, y teniendo en cuenta la situación en Europa, se decidió incluir a los hidroperóxidos de linalol y limoneno, el HEMA y la MCT en la nueva versión de 2022 de la BEEs⁸. Por su parte, la BEEu sería nuevamente revisada y actualizada en 2023, incorporándose la BIT y el metabisulfito sódico⁸⁶.

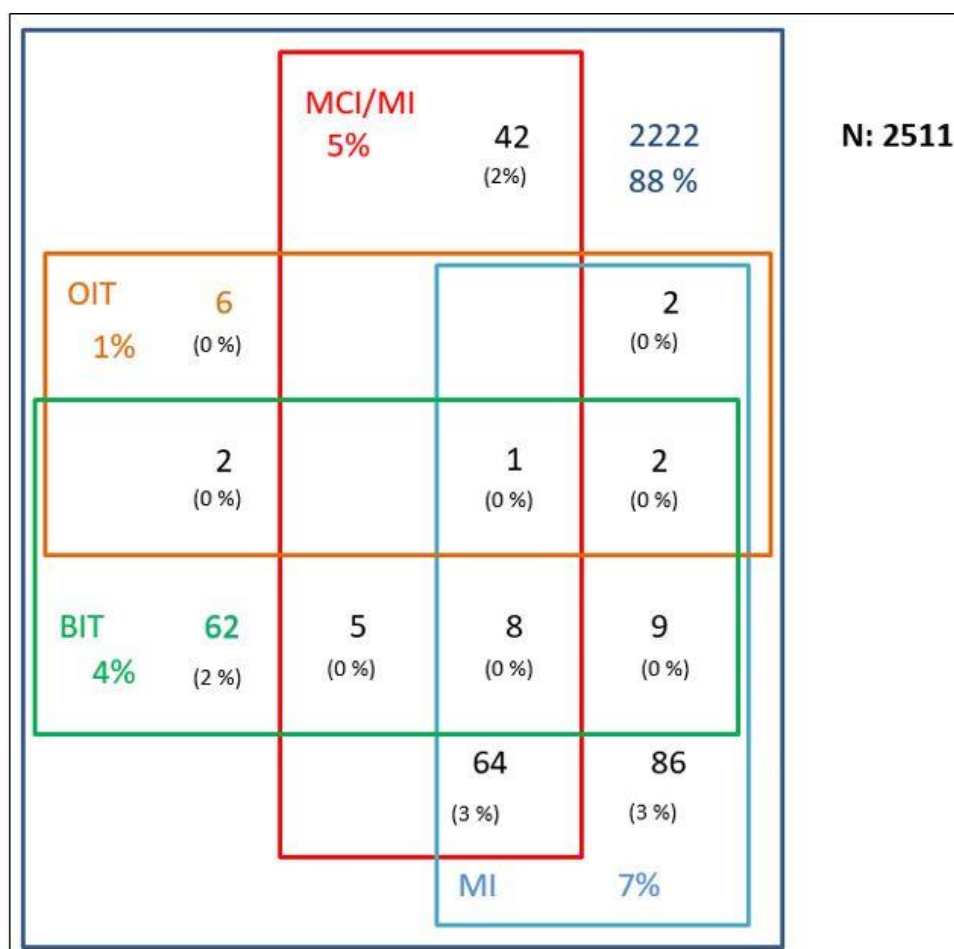
El primer trabajo de la tesis doctoral investigó las características epidemiológicas de la sensibilización a las isotiazolinonas durante el periodo 2019-2021: MI, MCI/MI, benzisotiazolinona (BIT) y octilisotiazolinona (OIT). Como ya se ha comentado, la epidemia de DAC por la MI y MCI/MI ha ido perdiendo importancia en los últimos años, si bien la sensibilización sigue siendo muy frecuente en muchos países^{36,40}. En España no se conocían con precisión los datos de sensibilización de los últimos años, ni tampoco los relativos a la BIT y la OIT, dos isotiazolinonas que han provocado casos y series de casos más esporádicos de DAC desde los años 80.

Este trabajo detectó que prácticamente uno de cada seis españoles estudiados en las consultas de DAC está sensibilizado a alguna de las cuatro isotiazolinonas, siendo la MI (casi el 7 %) y la MCI/MI (casi el 5%) las más prevalentes, con una relevancia presente en torno al 70-75% de los casos, lo

cual justifica plenamente su permanencia en la BEEs. El estudio indicó que en nuestro país la alergia parece desarrollarse o perpetuarse con más frecuencia en el ámbito laboral. Por otro lado, fue sorprendente comprobar que, pese a la legislación europea vigente, que prohíbe la MI en cosméticos de no aclarado^{32,33}, algunos de ellos usados en España aún contienen MI y actúan como fuente de sensibilización en algunos pacientes.

La sensibilización a la BIT y la OIT fue del 3,5 y 0,5% respectivamente, porcentajes similares a los europeos⁴⁰. Aunque esta elevada prevalencia ha justificado la reciente inclusión de la BIT en la BEEu⁸⁶, en nuestra población la relevancia presente (< 40%) fue sensiblemente inferior a la de la MI y MCI/MI. La prevalencia de sensibilización a la OIT fue baja. Por ello, la BIT y la OIT no forman parte actualmente de la BEEs, sino de la batería española ampliada⁸. El estudio indica que la sensibilización a la BIT ocurre probablemente como consecuencia de una exposición continua y prolongada al alérgeno. El trabajo también analizó la sensibilización simultánea entre las isotiazolinonas (Figura 8).

Figura 8. Diagrama que ilustra la sensibilización simultánea entre la metilisotiazolinona (MI), metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona (MCI/MI), benzisotiazolinona (BIT) y octilisotiazolinona (OIT)



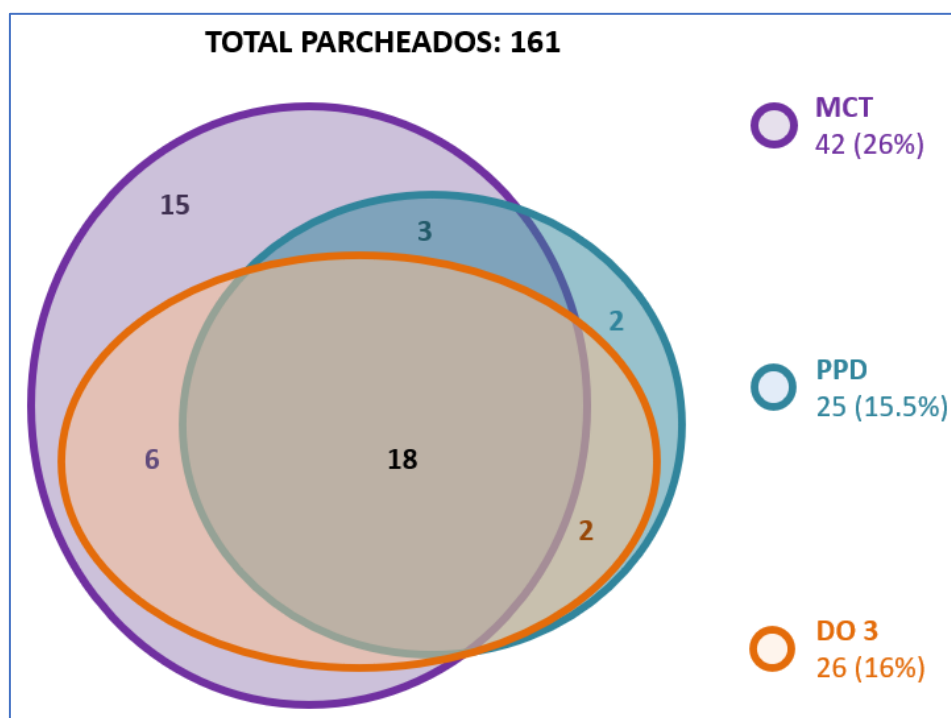
Adaptado de "Sensitization to isothiazolinones in the Spanish Contact Dermatitis Registry (REIDAC): 2019-2021 epidemiological situation", por Hernández Fernández CP, 2022, *Contact Dermatitis*, 88(3), p. 212-19. doi: 10.1111/cod.14251. Licencia CC BY-NC-ND 4.0 por John Wiley & Sons Ltd.

El segundo trabajo de la tesis analizó la sensibilización a los colorantes textiles durante el periodo 2019-2022. La MCT fue añadido como alérgeno marcador de cribado de la DAC textil a la BEEu en 2015⁵⁵ y la BEEs en 2022⁸. La prevalencia europea de positividad a la MCT se sitúa en torno al 2-3%⁵⁶⁻⁵⁹, y los colorantes individuales más frecuentemente sensibilizantes de la mezcla son el DB 106, DB 124, DO 1 y DO 3^{54,56,58-60}. Antes del desarrollo de la tesis no se conocían con precisión las características epidemiológicas de la sensibilización en España.

Este trabajo reveló una frecuencia de positividad a la MCT del 3,3%, siendo aproximadamente uno de cada tres casos clínicamente relevantes. La rentabilidad diagnóstica de la MCT como marcador global de la alergia textil fue alta, ya que fue capaz de detectar a > 80% de los positivos a cualquier alérgeno de la batería textil. Estos datos indican con claridad que la MCT debe formar parte de la BEEs. Apenas un 12% de los casos fue de origen laboral, siendo la profesión de peluquero/esteticista la más habitual, algo que se explica por la reactividad cruzada entre el DO 3 y la PPD, utilizada en un gran número de tintes capilares. Más de la mitad de los positivos a la MCT estaba sensibilizada a la PPD. El trabajo indicó que la dermatitis aislada del cuero cabelludo hacía menos probable que un positivo a la MCT fuera clínicamente relevante, a diferencia de cuando se asociaba a dermatitis en cualquier otra zona, especialmente el cuello, tronco, brazos o antebrazos.

La MCT fue positiva en uno de cada cuatro pacientes parcheados selectivamente con la batería textil y el colorante *disperse* más frecuente fue el DO 3 (Figura 9). De los positivos al DO 3, la PPD fue capaz de detectar al 80%, una proporción inferior a la de otros trabajos europeos^{54,56,61,62}. Esto desaconseja eliminar el DO 3 de la MCT en nuestro país, ya que ello implicaría dejar de detectar al 20% de los pacientes sensibilizados al DO 3.

Figura 9. Positividad simultánea a la mezcla de colorantes textiles (MCT), parafenilendiamina (PPD) y *Disperse Orange 3* (DO 3) en 161 pacientes seleccionados parcheados con la batería textil



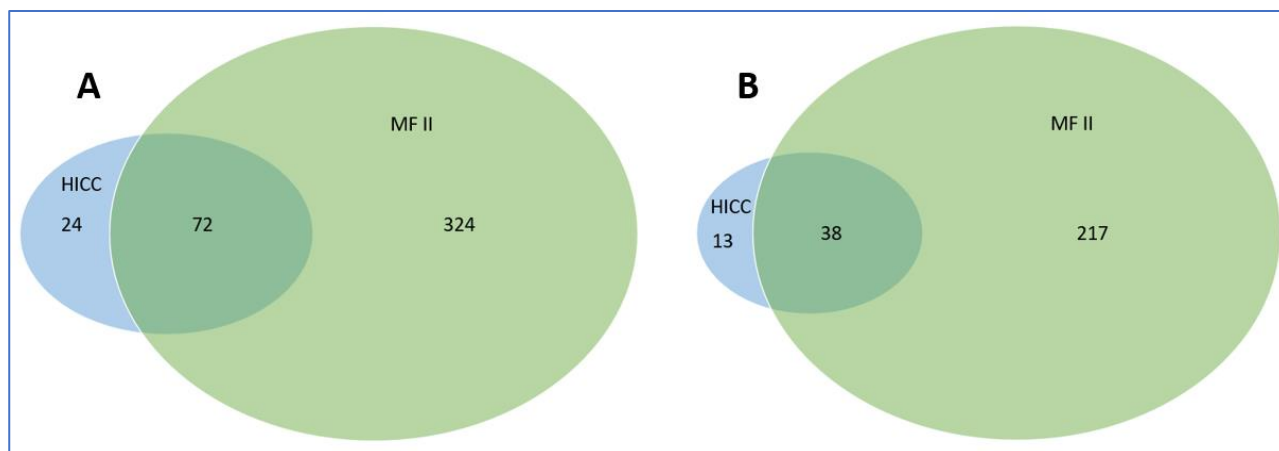
MCT y PPD parcheados como parte de la batería estándar española; DO 3 como parte de la batería textil.

Adaptado de "Sensitization to textile dyes in Spain: Epidemiological situation (2019–2022)", por Hernández Fernández CP, 2024, *Contact Dermatitis*, 90(5), p. 486-94. doi: 10.1111/cod.14513. Licencia CC BY-NC-ND 4.0 por John Wiley & Sons Ltd.

El tercer trabajo de la tesis investigó la sensibilización al HICC durante el periodo 2018-2023. El HICC es uno de los marcadores de fragancias clásicos y forma parte de la MF II. Por su importancia, ambos marcadores se añadieron a la BEEu en 2008⁶⁸ y a la BEEs en el 2012⁷⁰. Sin embargo, las medidas regulatorias europeas, especialmente la prohibición definitiva de su uso en cosméticos⁷³, se han traducido en un descenso de la sensibilización y relevancia del HICC en la última década, con prevalencias actuales del 1%⁷⁴⁻⁷⁶. Además, en muchos estudios la MF II es capaz de detectar a más del 80% de los pacientes alérgicos al HICC⁷⁷⁻⁸¹. Todo ello hizo que el GEIDAC excluyera el HICC de la BEEs de 2022, trasladándolo a la batería española ampliada⁸. No obstante, el HICC se sigue parcheando como marcador de fragancias independiente dentro de la BEEu y otras baterías estándar nacionales, por lo que revestía un alto interés revisar la situación epidemiológica más reciente en España.

Este estudio reveló una frecuencia de sensibilización al HICC del 0,8%, con una tendencia anual decreciente significativa a lo largo del tiempo cuando se consideraron únicamente los casos relevantes. La MF II fue capaz de detectar al 75% de los positivos al HICC, tanto en el global de la muestra como en el subgrupo de pacientes con sensibilización clínicamente relevante (Figura 10). Estos resultados avalan la exclusión del HICC de la BEEs y apoyan su exclusión de la BEEu.

Figura 10. Positividad simultánea entre el hidroxiiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (HICC) y la mezcla de fragancias II (MF II) en todos los positivos (A) y en los positivos con relevancia presente (B)



6.2 Limitaciones

La principal limitación de los trabajos de la tesis es inherente a cualquier estudio epidemiológico en dermatitis de contacto, y es que los resultados no son directamente extrapolables a la población general, dado que la población de estudio es la que acude a los centros de dermatitis de contacto y a la que se le realizan pruebas epicutáneas. Para minimizar este sesgo de selección de pacientes, el REIDAC incluye consecutivamente a todos los pacientes sometidos a pruebas epicutáneas en los centros que forman parte del mismo. Además, el registro no incluye a un volumen significativo de pacientes con DAC de origen laboral, ya que muchos de estos pacientes son atendidos a través de mutuas laborales. Otra limitación es que la relevancia clínica de la sensibilización a un alérgeno se ha determinado en base a la historia clínica de los pacientes. Por otro lado, la frecuencia de sensibilización de algunos alérgenos estudiados, como la OIT y los colorantes textiles específicos de la batería textil, fue demasiado baja como para extraer conclusiones clínicas y sobre la sensibilización simultánea con otros alérgenos. Por último, la crisis de la pandemia COVID-19 ha sido un factor limitante importante del desarrollo de la tesis, conllevando una importante disminución de la participación de los centros del REIDAC y el reclutamiento de pacientes durante el año 2020.

6.3 Medicina traslacional

La investigación desarrollada en esta tesis doctoral ha contribuido significativamente a la actualización de 2022 de la BEEs y justifica que las actualizaciones de las baterías estándar deben basarse en registros nacionales prospectivos, como el REIDAC, haciendo obsoleto el sistema previo que basaba su actualización en estudios retrospectivos, el conocimiento de la situación europea y el criterio de expertos.

De forma paralela a lo que sucede en otros campos de la dermatología, el futuro de la epidemiología de la DAC estará cada vez más condicionado por el desarrollo de la tele dermatología, la inteligencia artificial y el *machine learning* aplicados a este campo médico. Ello permitirá la creación de algoritmos y modelos computacionales predictivos capaces de analizar e integrar la información epidemiológica y clínica de la sensibilización a los alérgenos. Algunos campos de exploración priorizarán la realización de pruebas epicutáneas en aquellos pacientes con un mayor riesgo de sensibilización clínicamente relevante (con relevancia presente). La aplicabilidad de la inteligencia artificial no se limitará al diagnóstico de la DAC, sino que tendrá también fines terapéuticos y preventivos. Es importante resaltar que la creación de estos modelos predictivos precisa disponer de datos reales, obtenidos de forma estandarizada, lo cual es posible gracias a registros nacionales como el REIDAC.

7. CONCLUSIONES

1. El REIDAC es una herramienta útil en la vigilancia epidemiológica de la dermatitis de contacto en España sobre la que se pueden sustentar las actualizaciones de la batería estándar española.
2. La mezcla de colorantes textiles y la benzisotiazolinona debieran estar incluidos en las baterías estándar española y europea.
3. La frecuencia de sensibilización a la metilisotiazolinona y a la mezcla metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona es mayor en España que en el ámbito europeo.
4. La sensibilización simultánea entre la benzisotiazolinona y la metilisotiazolinona es del 22,5%, y entre la octilisotiazolinona y la metilisotiazolinona es del 38,5%.
5. La frecuencia de positividad a la mezcla de colorantes textiles es semejante a la europea.
6. La mayor parte de los positivos a la mezcla de colorantes textiles está sensibilizada a la parafenilendiamina.
7. Se describe una asociación entre la sensibilización a la parafenilendiamina y las manifestaciones clínicas fuera del cuero cabelludo como factor de riesgo de positividad a la mezcla de colorantes textiles.
8. La frecuencia de sensibilización al Lyrál (hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído) está disminuyendo en España.
9. Teniendo en cuenta la legislación actual y el empleo de la mezcla de fragancias II, se debería excluir el Lyrál de las baterías estándar.
10. Nuestro trabajo ha contribuido en la actualización de la versión de 2022 de la batería estándar española.

8. REFERENCIAS

1. Bologna J., Schaffer J., Cerroni L. Dermatología (Vol. 1, pp. 208-273). 4ª ed. Elsevier; 2018.
2. Rietschel R., Fowler J. Pathogenesis of allergic contact hypersensitivity. En Fisher's Contact Dermatitis (pp. 1-10). 6ª ed. BC Decker Inc, Hamilton. 2008.
3. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. Oct 2015;73(4):195-221. doi:10.1111/cod.12432
4. Hervella-Garcés M, García-Gavín J, Silvestre-Salvador JF. Actualización de la serie estándar española de pruebas alérgicas de contacto por el Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC) para 2016. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2016;107(7):559-566. doi:10.1016/j.ad.2016.04.009
5. Bruze M, Condé-Salazar L, Goossens A, Kanerva L, White IR. Thoughts on sensitizers in a standard patch test series. The European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis*. Nov 1999;41(5):241-50. doi:10.1111/j.1600-0536.1999.tb06154.x
6. Uter W. European Surveillance System on Contact Allergies - Data Centre. Accessed February 14, 2021, <https://www.essca-dc.org/>
7. Camarasa JM. First epidemiological study of contact dermatitis in Spain - 1977. Spanish Contact Dermatitis Research Group. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1979;59(85):33-7.
8. Navarro-Triviño FJ, Borrego L, Silvestre-Salvador JF, et al. Actualización de la batería estándar y batería ampliada de pruebas alérgicas de contacto por el Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC). *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2024/03/29/ 2024;doi:<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.03.024>
9. Registro Español de Investigación en Dermatitis de contacto y Alergia Cutánea (REIDAC) (Internet). Academia Española de Dermatología y Venereología; [Citado 28 de julio de 2024]. Recuperado a partir de: <https://aedv.es/investigacion-registro-espanol-dermatitis-alergia-contacto/>.
10. Uter W, Werfel T, Lepoittevin JP, White IR. Contact Allergy-Emerging Allergens and Public Health Impact. *Int J Environ Res Public Health*. Apr 1 2020;17(7)doi:10.3390/ijerph17072404
11. Bruze M, Fregert S, Gruvberger B, Persson K. Contact allergy to the active ingredients of Kathon CG in the guinea pig. *Acta Derm Venereol*. 1987;67(4):315-20.
12. Basketter DA, Gilmour NJ, Wright ZM, Walters T, Boman A, Lidén C. Biocides: Characterization of the Allergenic Hazard of Methylisothiazolinone. *Journal of Toxicology: Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2003/01/01 2003;22(4):187-199. doi:10.1081/CUS-120026299
13. Schwensen JF, Menné Bonefeld C, Zachariae C, et al. Cross-reactivity between methylisothiazolinone, octylisothiazolinone and benzisothiazolinone using a modified local lymph node assay. *Br J Dermatol*. Jan 2017;176(1):176-183. doi:10.1111/bjd.14825
14. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Concomitant reactivity to methylisothiazolinone, benzisothiazolinone, and octylisothiazolinone. International Network of Departments of Dermatology data, 2009-2013. *Contact Dermatitis*. May 2015;72(5):337-9. doi:10.1111/cod.12347
15. Craig S, Urwin R, Latheef F, Wilkinson M. Patch test clinic experience of potential cross-reactivity of isothiazolinones. *Contact Dermatitis*. May 2017;76(5):299-300. doi:10.1111/cod.12741
16. Aalto-Korte K, Suuronen K. Patterns of concomitant allergic reactions in patients suggest cross-sensitization between octylisothiazolinone and methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. Dec 2017;77(6):385-389. doi:10.1111/cod.12855

17. Russo JP, Aerts O. In vivo demonstration of immunologic cross-reactivity to octylisothiazolinone in patients primarily and strongly sensitized to methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. Nov 2020;83(5):391-397. doi:10.1111/cod.13661
18. de Groot AC, Liem DH, Nater JP, van Ketel WG. Patch tests with fragrance materials and preservatives. *Contact Dermatitis*. Feb 1985;12(2):87-92. doi:10.1111/j.1600-0536.1985.tb01059.x
19. de Groot AC, Liem DH, Weyland JW, Kathon CG: cosmetic allergy and patch test sensitization. *Contact Dermatitis*. Feb 1985;12(2):76-80. doi:10.1111/j.1600-0536.1985.tb01057.x
20. Gonçalo M, Goossens A. Whilst Rome burns: the epidemic of contact allergy to methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. May 2013;68(5):257-8. doi:10.1111/cod.12098
21. Commission Directive 2005/42/EC. amending Council Directive 76/768/EEC, concerning cosmetic products, for the purposes of adapting Annexes II, IV and VI thereto to technical progress. Off J Eur Union. 2005;L158/17-18. .
22. Thyssen JP, Sederberg-Olsen N, Thomsen JF, Menné T. Contact dermatitis from methylisothiazolinone in a paint factory. *Contact Dermatitis*. Jun 2006;54(6):322-4. doi:10.1111/j.0105-1873.2006.00850.x
23. García-Gavín J, Vansina S, Kerre S, Naert A, Goossens A. Methylisothiazolinone, an emerging allergen in cosmetics? *Contact Dermatitis*. Aug 2010;63(2):96-101. doi:10.1111/j.1600-0536.2010.01754.x
24. Lundov MD, Thyssen JP, Zachariae C, Johansen JD. Prevalence and cause of methylisothiazolinone contact allergy. *Contact Dermatitis*. Sep 2010;63(3):164-7. doi:10.1111/j.1600-0536.2010.01774.x
25. Uter W, Amario-Hita JC, Balato A, et al. European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA): results with the European baseline series, 2013/14. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Sep 2017;31(9):1516-1525. doi:10.1111/jdv.14423
26. Isaksson M, Ale I, Andersen KE, et al. Multicenter Patch Testing With Methylisothiazolinone and Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone Within the International Contact Dermatitis Research Group. *Dermatitis*. May/Jun 2017;28(3):210-214. doi:10.1097/der.0000000000000272
27. Schwensen JF, Uter W, Bruze M, et al. The epidemic of methylisothiazolinone: a European prospective study. *Contact Dermatitis*. May 2017;76(5):272-279. doi:10.1111/cod.12733
28. Liuti F, Hernández Hernández Z, Borrego Hernando L. Aumento de sensibilización al Kathon CG (clorometilisotiazolinona/metilisotiazolinona) en el área sur de Gran Canaria. 10.1016/j.ad.2014.03.004. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2014;105(9):882-883. doi:10.1016/j.ad.2014.03.004
29. Castaneda-Tardana MP, Zug KA. Methylisothiazolinone. *Dermatitis*. Jan-Feb 2013;24(1):2-6. doi:10.1097/DER.0b013e31827edc73
30. Bruze M, Engfeldt M, Gonçalo M, Goossens A. Recommendation to include methylisothiazolinone in the European baseline patch test series--on behalf of the European Society of Contact Dermatitis and the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis*. Nov 2013;69(5):263-70. doi:10.1111/cod.12150
31. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), European Commission. Opinion on methylisothiazolinone (P94) submission III (sensitization only), 2013. Adopted on 25 June 2015. Available at: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_178.pdf (last accessed 26 March 2022).
32. Regulation (EC) No. 2016/1198 of 22 July 2016 amending Annex V to regulations (EC) No. 1223/2009 of the European parliament and of the Council on cosmetic products. Off J Eur Union 2016: L198/10. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal->

[content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32016R1198&qid=1627208847259](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32016R1198&qid=1627208847259) (last accessed 26 March 2022).

33. Regulation (EC) No. 2017/1124 of 6 July 2017 amending Annex V to regulations (EC.) No. 1223/2009 of the European parliament and of the Council on cosmetic products. Off J Eur Union 2017; L174/16. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R1224&qid=1627208847259> (last accessed 26 March 2022).
34. Tous-Romero F, Borrego-Hernando L, García-Doval I, et al. Vigilancia epidemiológica en los últimos 4 años del Registro Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea: situación actual y tendencias. 10.1016/j.ad.2023.10.039. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2024;115(4):331-340. doi:10.1016/j.ad.2023.10.039
35. Magdaleno-Tapial J, Valenzuela-Oñate C, Ortiz-Salvador JM, et al. Contact allergy to isothiazolinones epidemic: Current situation. *Contact Dermatitis*. Feb 2020;82(2):83-86. doi:10.1111/cod.13396
36. Uter W, Aalto-Korte K, Agner T, et al. The epidemic of methylisothiazolinone contact allergy in Europe: follow-up on changing exposures. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Feb 2020;34(2):333-339. doi:10.1111/jdv.15875
37. Soriano LF, Chowdhury MMU, Cooper SM, et al. Current prevalence and relevance of positive patch test reactions to cosmetic and noncosmetic isothiazolinones in the UK. *Br J Dermatol*. Jul 2021;185(1):223-225. doi:10.1111/bjd.19898
38. Havmose M, Thyssen JP, Zachariae C, Menné T, Johansen JD. The epidemic of contact allergy to methylisothiazolinone-An analysis of Danish consecutive patients patch tested between 2005 and 2019. *Contact Dermatitis*. Apr 2021;84(4):254-262. doi:10.1111/cod.13717
39. Herman A, Aerts O, Jacobs MC, et al. Evolution of methylisothiazolinone sensitization: A Belgian multicentric study from 2014 to 2019. *Contact Dermatitis*. Dec 2021;85(6):643-649. doi:10.1111/cod.13956
40. Schwensen J, Uter W, Aerts O, et al. Current frequency of contact allergy to isothiazolinones (methyl-, benz- and octylisothiazolinone) across Europe. *Contact Dermatitis*. 07/17 2024;doi:10.1111/cod.14641
41. Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Feb 2019;33(2):267-276. doi:10.1111/jdv.15267
42. Marrero-Alemán G, Saavedra Santana P, Liuti F, Hernández N, López-Jiménez E, Borrego L. The Role of Cleaning Products in Epidemic Allergic Contact Dermatitis to Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone. *Dermatitis*. Mar/Apr 2018;29(2):77-80. doi:10.1097/der.0000000000000352
43. Pedersen NB. Occupational allergy from 1,2-benzisothiazolin-3-one and other preservatives in plastic emulsions. *Contact Dermatitis*. Dec 1976;2(6):340-2. doi:10.1111/j.1600-0536.1976.tb03072.x
44. Thormann J. Contact dermatitis to a new fungicide, 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one. *Contact Dermatitis*. May 1982;8(3):204. doi:10.1111/j.1600-0536.1982.tb04184.x
45. Marrero-Alemán G, Borrego L, Antuña AG, Macías Montes A, Pérez Luzardo O. Isothiazolinones in cleaning products: Analysis with liquid chromatography tandem mass spectrometry of samples from sensitized patients and market. *Contact Dermatitis*. Feb 2020;82(2):94-100. doi:10.1111/cod.13430
46. Uter W, Wilkinson SM, Aerts O, et al. European patch test results with audit allergens as candidates for inclusion in the European Baseline Series, 2019/20: Joint results of the ESSCA(A) and the EBS(B) working groups of the ESCD, and the GEIDAC(C). *Contact Dermatitis*. Jan 31 2022;Advance online publicationdoi:10.1111/cod.14059
47. King N, Latheef F, Wilkinson M. Trends in preservative allergy: Benzisothiazolinone emerges from the pack. *Contact Dermatitis*. Dec 2021;85(6):637-642. doi:10.1111/cod.13968

48. European Commission. Regulation (EC) no. 1223/2009 of 30 November 2009 on cosmetic products. Off J Eur Union. 2009; L342:59 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/uri=CELEX%3A32009R1223&qid=1627208847259>
49. Malinauskiene L, Bruze M, Ryberg K, Zimerson E, Isaksson M. Contact allergy from disperse dyes in textiles: a review. *Contact Dermatitis*. Feb 2013;68(2):65-75. doi:10.1111/cod.12001
50. Fourness R. The Disperse Dyes — Their Development and Application. *Journal of the Society of Dyers and Colourists*. 10/22 2008;72:513-527. doi:10.1111/j.1478-4408.1956.tb02113.x
51. Wentworth AB, Richardson DM, Davis MD. Patch testing with textile allergens: the mayo clinic experience. *Dermatitis*. Nov-Dec 2012;23(6):269-74. doi:10.1097/DER.0b013e318277ca3d
52. Mobolaji-Lawal M, Nedorost S. The Role of Textiles in Dermatitis: An Update. *Curr Allergy Asthma Rep*. Apr 2015;15(4):17. doi:10.1007/s11882-015-0518-0
53. Seidenari S, Manzini BM, Danese P. Contact sensitization to textile dyes: description of 100 subjects. *Contact Dermatitis*. Apr 1991;24(4):253-8. doi:10.1111/j.1600-0536.1991.tb01718.x
54. Ryberg K, Agner T, Andersen KE, et al. Patch testing with a textile dye mix--a multicentre study. *Contact Dermatitis*. Oct 2014;71(4):215-23. doi:10.1111/cod.12244
55. Isaksson M, Ryberg K, Goossens A, Bruze M. Recommendation to include a textile dye mix in the European baseline series. *Contact Dermatitis*. Jul 2015;73(1):15-20. doi:10.1111/cod.12400
56. Ryberg K, Bråred-Christensson J, Engfeldt M, et al. Patch testing with a textile dye mix in two concentrations - a multicentre study by the Swedish contact dermatitis research group. *Acta Derm Venereol*. Apr 2015;95(4):427-31. doi:10.2340/00015555-1956
57. Linauskiene K, Zimerson E, Sörensen Ö, et al. Patch test results to extracts of synthetic garments in textile dye positive patients. *Contact Dermatitis*. Oct 2022;87(4):325-330. doi:10.1111/cod.14182
58. Stingeni L, Bianchi L, Marietti R, et al. Patch testing with textile dye mix in Italy: A 2-year multicenter SIDAPA study. *Contact Dermatitis*. Apr 2021;84(4):265-268. doi:10.1111/cod.13721
59. Isaksson M, Ale I, Andersen KE, et al. Patch testing to a textile dye mix by the international contact dermatitis research group. *Dermatitis*. Jul-Aug 2015;26(4):170-6. doi:10.1097/der.0000000000000125
60. Heratizadeh A, Geier J, Molin S, Werfel T. Contact sensitization in patients with suspected textile allergy. Data of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) 2007-2014. *Contact Dermatitis*. Sep 2017;77(3):143-150. doi:10.1111/cod.12760
61. Stenton J, Dahlin J, Antelmi A, et al. Patch testing with a textile dye mix with and without Disperse Orange 3. *Contact Dermatitis*. Nov 2020;83(5):387-390. doi:10.1111/cod.13660
62. Isaksson M, Antelmi A, Dahlin J, et al. Exclusion of Disperse Orange 3 is possible from the textile dye mix present in the Swedish baseline patch test series. A study by the Swedish Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis*. Sep 16 2022;doi:10.1111/cod.14223
63. Arribas MP, Soro P, Silvestre JF. Dermatitis de contacto alérgica por fragancias. Parte I. 10.1016/j.ad.2012.01.015. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2012;103(10):874-879. doi:10.1016/j.ad.2012.01.015
64. de Groot AC. Fragrances: Contact Allergy and Other Adverse Effects. *Dermatitis*. Jan/Feb 2020;31(1):13-35. doi:10.1097/der.0000000000000463
65. Heras F, Díaz-Recuero JL, Cabello MJ, Conde-Salazar L. Sensibilización al Lyrál®. 10.1016/S0001-7310(06)73423-8. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2006;97(6):374-378. doi:10.1016/S0001-7310(06)73423-8
66. Benke GM, Larsen WG. Safety evaluation of perfumed shampoos: dose/response relationships for product use testing by presensitized subjects. *J Toxicol Cutaneous Ocul Toxicol*. 1984;3:65-72. doi :10.3109/15569528409036273.

67. Frosch PJ, Johansen JD, Menné T, et al. Lyrall is an important sensitizer in patients sensitive to fragrances. *Br J Dermatol*. Dec 1999;141(6):1076-83. doi:10.1046/j.1365-2133.1999.03208.x
68. Bruze M, Andersen KE, Goossens A. Recommendation to include fragrance mix 2 and hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrall) in the European baseline patch test series. *Contact Dermatitis*. Mar 2008;58(3):129-33. doi:10.1111/j.1600-0536.2007.01292.x
69. Frosch PJ, Pirker C, Rastogi SC, et al. Patch testing with a new fragrance mix detects additional patients sensitive to perfumes and missed by the current fragrance mix. *Contact Dermatitis*. Apr 2005;52(4):207-15. doi:10.1111/j.0105-1873.2005.00565.x
70. Arribas MP, Soro P, Silvestre JF. Dermatitis de contacto alérgica por fragancias. Parte II. 10.1016/j.ad.2012.03.005. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2013;104(1):29-37. doi:10.1016/j.ad.2012.03.005
71. Silvestre JF, Mercader P, González-Pérez R, et al. Sensitization to fragrances in Spain: A 5-year multicentre study (2011-2015). *Contact Dermatitis*. Feb 2019;80(2):94-100. doi:10.1111/cod.13152
72. Api A M, Vey M. A new IFRA standard on the fragrance ingredient, hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde. *Contact Dermatitis* 2010; 62: 254–255.
73. Commission Regulation (EU) 2017/1410 of 2 August 2017 amending Annexes II and III to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. Off. J. Eur. Union 2017;L202:1. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/1410/oj> (last accessed 05 May 2024).
74. Geier J, Schubert S, Rieker-Schwiebacher J, et al. Declining frequency of sensitization to fragrance mixes I and II: IVDK-data of the years 2012-2021. *Contact Dermatitis*. Dec 25 2023;doi:10.1111/cod.14493
75. Uter W, Wilkinson SM, Aerts O, et al. Patch test results with the European baseline series, 2019/20-Joint European results of the ESSCA and the EBS working groups of the ESCD, and the GEIDAC. *Contact Dermatitis*. Oct 2022;87(4):343-355. doi:10.1111/cod.14170
76. Ahlström MG, Uter W, Johansen JD. Decrease of contact allergy to hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde in Europe prior to its ban and diagnostic value. *Contact Dermatitis*. Jun 2021;84(6):419-422. doi:10.1111/cod.13786
77. Bruze M, Ale I, Andersen KE, et al. Contact Allergy to Fragrance Mix II and Hydroxyisohexyl 3-Cyclohexene Carboxaldehyde: A Retrospective Study by International Contact Dermatitis Research Group. *Dermatitis*. Jul/Aug 2020;31(4):268-271. doi:10.1097/der.0000000000000545
78. Isaksson M, Inerot A, Lidén C, et al. Multicentre patch testing with fragrance mix II and hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde by the Swedish Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis*. Mar 2014;70(3):187-9. doi:10.1111/cod.12156
79. Engfeldt M, Hagvall L, Isaksson M, et al. Patch testing with hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (HICC) - a multicentre study of the Swedish Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis*. Jan 2017;76(1):34-39. doi:10.1111/cod.12699
80. Geier J, Uter W, Lessmann H, Schnuch A. Fragrance Mix I and II - results of breakdown tests. *Flavour and Fragrance Journal*. 03/01 2015;30doi:10.1002/ffj.3247
81. Krautheim A, Uter W, Frosch P, Schnuch A, Geier J. Patch testing with fragrance mix II: results of the IVDK 2005-2008. *Contact Dermatitis*. Nov 2010;63(5):262-9. doi:10.1111/j.1600-0536.2010.01753.x
82. Isaksson M, Ale I, Andersen KE, et al. Revised Baseline Series of the International Contact Research Group. *Dermatitis*. Jan/Feb 2020;31(1):e5-e7. doi:10.1097/der.0000000000000532
83. Langmuir AD. The surveillance of communicable diseases of national importance. *N Engl J Med*. Jan 24 1963;268:182-92. doi:10.1056/nejm196301242680405
84. Wilkinson M, Goncalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis*. Jan 2019;80(1):1-4. doi:10.1111/cod.13155

85. Wilkinson M, Gallo R, Goossens A, et al. A proposal to create an extension to the European baseline series. *Contact Dermatitis*. Feb 2018;78(2):101-108. doi:10.1111/cod.12918
86. Wilkinson SM, Gonçalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions: 2023. *Contact Dermatitis*. Feb 2023;88(2):87-92. doi:10.1111/cod.14255

9. ANEXOS

9.1 Bateria estándar europea 2023

Compound	Concentration % (w/w) in pet except those in aqua ^a
Potassium dichromate	0.5
<i>p</i> -Phenylenediamine	1.0
Thiuram mix	1.0
TMTM	0.25
TMTD	0.25
TETD	0.25
PTD	0.25
Neomycin sulphate	20.0
Cobalt chloride	1.0
Caine mix III	10.0
Benzocaine	5.0
Cinchocaine (dibucaine)	2.5
Tetracaine	2.5
Nickel sulphate	5.0
2-Hydroxyethyl methacrylate	2.0
Colophonium	20.0
Parabens	16.0
Methylparaben	4.0
Ethylparaben	4.0
Propylparaben	4.0
Butylparaben	4.0
N-Isopropyl-N'-phenyl- <i>p</i> -phenylenediamine	0.1
Lanolin (wool alcohols)	30.0
Mercapto mix	2.0
N-cyclohexylbenzothiazyl sulfenamide	0.5
Mercaptobenzothiazole	0.5
Dibenzothiazyl disulphide	0.5
Morpholinylmercaptobenzothiazole	0.5
Epoxy resin	1.0
<i>Myroxylon perei</i>	25.0
4- <i>tert</i> -Butylphenol formaldehyde resin	1.0
Mercaptobenzothiazole	2.0

Compound	Concentration % (w/w) in pet except those in aqua ^a
Formaldehyde	2.0 ^a
Fragrance mix I	8.0
Cinnamyl alcohol	1.0
Cinnamal	1.0
Hydroxycitronellal	1.0
α -Amyl cinnamal	1.0
Geraniol	1.0
Eugenol	1.0
Isoeugenol	1.0
<i>Evernia prunastri</i> (oakmoss absolute)	1.0
Sesquiterpene lactone mix	0.1
Alantolactone	0.033
Dehydrocostus lactone and costunolide	0.067
Sodium metabisulfite	1.0
Propolis	10
Methylchloroisothiazolinone (150 ppm) and methylisothiazolinone (50 ppm)	0.02 ^a
Budesonide	0.01
Tixocortol pivalate	0.1
Methyldibromo glutaronitrile	0.5
Fragrance mix II	14.0
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde	2.5
Citral	1.0
Farnesol	2.5
Coumarin	2.5
Citronellol	0.5
α -hexyl cinnamal	5.0
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde	5.0
Methylisothiazolinone	0.20 ^a
Benzisothiazolinone	0.1
Textile dye mix	6.6
Disperse blue-35	1
Disperse yellow-3	1
Disperse orange-1	1
Disperse orange-3	1
Disperse red-1	1
Disperse red-17	1
Disperse blue-106	0.3
Disperse blue-124	0.3
Decyl glucoside	5.0

Adaptado de “The European baseline series and recommended additions: 2023”, por Wilkinson SM. et al., 2023, *Contact Dermatitis*, 88(2), p. 87-92. doi: 10.1111/cod.14255.

9.2 Mezcla de colorantes textiles (MCT), composición

Compound	Concentration % (w/w) in pet except those in aqua ^a
Textile dye mix	6.6
Disperse blue-35	1
Disperse yellow-3	1
Disperse orange-1	1
Disperse orange-3	1
Disperse red-1	1
Disperse red-17	1
Disperse blue-106	0.3
Disperse blue-124	0.3

Textile dye mix, mezcla de colorantes textiles; Disperse blue-35, azul disperso 35; Disperse yellow-3, amarillo disperso 3; Disperse orange-1, naranja disperso 1; Disperse orange 3, naranja disperso 3; Disperse red-1, rojo disperso 1; Disperse red-17, rojo disperso 17; Disperse blue-106, azul disperso 106; Disperse blue-124, azul disperso 124.

Adaptado de "The European baseline series and recommended additions: 2023", por Wilkinson SM. et al., 2023, Contact Dermatitis, 88(2), p. 87-92. doi: 10.1111/cod.14255.

9.3 Batería textil de *Chemotechnique Diagnostics® Vellinge, Suecia*

	Art.No	Name	Conc
1.	D-036	Disperse Yellow 3	1.0% pet
2.	D-032	DISPERSE ORANGE 3	1.0% pet
3.	D-034	Disperse Red 1	1.0% pet
4.	D-035	DISPERSE RED 17	1.0% pet
5.	A-028	Acid Red 359	5.0% pet
6.	D-026	DISPERSE BLUE 3	1.0% pet
7.	D-027	Disperse Blue 35	1.0% pet
8.	D-012	" Not available" Dimethylol dihydroxy ethylene urea	4.5% aq
9.	D-052	Dimethyl dihydroxy ethylene urea	4.5% aq
10.	D-050	Dimethylol dihydroxy ethylene urea, modified	5.0% aq
11.	D-040	Disperse Blue 106	1.0% pet
13.	U-001	Urea formaldehyde resin	10.0% pet
14.	M-001	Melamine formaldehyde	7.0% pet
16.	D-031	Disperse Orange 1	1.0% pet
17.	A-026	Acid Yellow 61	5.0% pet
18.	D-030	Disperse Brown 1	1.0% pet
19.	D-037	Disperse Yellow 9	1.0% pet
20.	D-041	Disperse Blue 124	1.0% pet
21.	B-026	Basic Red 46	1.0% pet
22.	R-004B	Reactive Black 5	1.0% pet
23.	R-005B	Reactive Blue 21	1.0% pet
24.	Mx-26	Disperse Blue mix 106 / 124	1.0% pet
25.	R-007B	Reactive Orange 107	1.0% pet
26.	R-008B	Reactive Red 123	1.0% pet
27.	Mx-30	" Not available" Textile dye mix	6.6% pet
28.	R-010B	Reactive Red 228	1.0% pet
29.	R-011B	Reactive Violet 5	1.0% pet
30.	A-027	Acid Red 118	5.0% pet
31.	D-051	Direct Orange 34	5.0% pet

Adaptado de "<https://www.chemotechnique.se/products/series/textile-colours-amp-finish/>"

9.4 Mezcla de Fragancias II (MF II), composición

Compound	Concentration % (w/w) in pet except those in aqua ^a
Fragrance mix II	14.0
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde	2.5
Citral	1.0
Farnesol	2.5
Coumarin	2.5
Citronellol	0.5
α -hexyl cinnamal	5.0

Fragrance mix II, mezcla de fragancias II; Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde, hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído; Citral, citral; Farnesol, farnesol; Coumarin, cumarina; Citronellol, citronelol; α -hexyl cinnamal, aldehído hexil cinámico.

Adaptado de "The European baseline series and recommended additions: 2023", por Wilkinson SM. et al., 2023, Contact Dermatitis, 88(2), p. 87-92. doi: 10.1111/cod.14255.

9.5 Plataforma REDCap (Research Electronic Data Capture)

Conectado como leopoldoborrego

Salir?

Proyectos

Contacte su Administrador REDCap

Inicio y diseño del proyecto

Inicio

Estado del proyecto: Producción

Recolección de datos — 03CHUIMI

Consola de estado de registros

Agregar o editar registros

Código del paciente (ID Sujeto del Estudio) 0503 0411362

Seleccionar otro registro

Instrumentos de recopilación de datos:

Clinica Diagnostico Interpretacion

Alergenos

Propios

AFF

Aplicaciones

Calendario

Exportar datos, informes y estadísticas

Repositorio de archivos

Marcadores de proyecto

Ayuda entrada de datos

Encryptar texto

WEB REIDAC

Visualizador Vigilancia Epidemiológica

Informes

Buscar

Organizar

Editar

Ayuda e información

Sugiera una nueva característica

Contacte su Administrador REDCap

REIDAC (Registro de Dermatitis de Contacto) PID 63

Acciones: Descargar el instrumento en PDF Video: ingreso de datos básicos

Clinica Diagnostico Interpretacion

Registro Español de Investigación en Dermatitis y Alergia de Contacto: REIDAC

Editando Código del paciente (ID Sujeto del Estudio) 0503 0411362 existente.

Código del paciente (ID Sujeto del Estudio) 0503 0411362

Para cambiar el nombre del registro, consulte el menú desplegable de acciones de registro en la parte superior de Página inicial de registro

Datos paciente

Fecha de nacimiento 10-11-1953 Hoy D-M-Y

* Campo requerido

Sexo Hombre

* Campo requerido

Mujer

Restablecer el valor

Fecha lectura

Fecha en la que se hace la última lectura 27-11-2020 Hoy D-M-Y

* Campo requerido

Clinica del paciente

	Sí	No	Desconocido
Asma	☐	☒	☐
* Campo requerido			Restablecer el valor
Rinoconjuntivitis	☐	☒	☐
* Campo requerido			Restablecer el valor
Dermatitis atópica	☐	☒	☐
* Campo requerido			Restablecer el valor

Ocupaciones

Trabajo tipo	Trabajo	Duración	Unidad	Tiempo (meses)
Principal (obligatorio)	9930-Jubilado	3	Año(s)	36
	Elegir lo que más se aproxime	Tiempo (-1 si desconocido)	Restablecer el valor	
Secundario			Año(s)	
	Elegir lo que más se aproxime	Tiempo (-1 si desconocido)	Restablecer el valor	
Previo	9100-Limpieza general	20	Año(s)	240
	Clinicamente relevante	Tiempo (-1 si desconocido)	Restablecer el valor	

Duración síntomas hasta la consulta en la Unidad de Dermatitis de Contacto

Duración 3

Unidad Mes(es)

Tiempo (meses) 3

Restablecer el valor

Diagnóstico del paciente

Principal

Diagnóstico (obligatorio)	Loc. predominante (obligatorio)	Otras localizaciones
☐ Eczema de contacto alérgico - exclusivamente ☐ Eczema de contacto alérgico - predominantemente ☐ Eczema de contacto alérgico - contribuyente ☐ Eczema de contacto irritativo - exclusivamente ☐ Eczema de contacto irritativo - predominantemente ☐ Eczema de contacto irritativo - contribuyente ☐ Dermatitis atópica ☐ Dermatitis de contacto proteinica ☐ Dermatitis de estasis ☐ Dermatitis fotoalérgica ☐ Dermatitis fototóxica ☐ Dermatitis seborreica ☐ Eczema dishidróico ☐ Eczema numular	☒ Eczema xerodérmico ☐ Glosodinia ☐ Liqueo Esclero Atrofico ☐ Liqueo plano ☐ Prueba de contacto por cirugía ☐ Prurito sine materia ☐ Psoriasis ☐ Reacción a cuerpo extraño/Tatuaje ☐ Rosácea ☐ Toxicodermia ☐ Urticaria de contacto ☐ Urticaria no de contacto ☐ Vulvodinia ☐ OTRO no clasificado	☐ Cabeza no cara ☐ Cara no párpados no labios ☐ Párpados ☐ Labios ☐ Mucosa oral ☒ Cuello ☐ Tronco ☐ Anogenital ☐ Brazo o Antebrazo ☐ Mano ☐ Muslo o rodilla ☐ Pierna ☐ Pie

Secundario

Diagnóstico sec.	Loc. predominante diag sec.	Otras localizaciones
☐ Eczema de contacto alérgico - exclusivamente ☐ Eczema de contacto alérgico - predominantemente ☐ Eczema de contacto alérgico - contribuyente ☐ Eczema de contacto irritativo - exclusivamente ☐ Eczema de contacto irritativo - predominantemente ☐ Eczema de contacto irritativo - contribuyente ☐ Dermatitis atópica ☐ Dermatitis de contacto proteinica ☐ Dermatitis de estasis ☐ Dermatitis fotoalérgica ☐ Dermatitis fototóxica ☐ Dermatitis seborreica ☐ Eczema dishidróico ☐ Eczema numular	☐ Eczema xerodérmico ☐ Glosodinia ☐ Liqueo Esclero Atrofico ☐ Liqueo plano ☐ Prueba de contacto por cirugía ☐ Prurito sine materia ☐ Psoriasis ☐ Reacción a cuerpo extraño/Tatuaje ☐ Rosácea ☐ Toxicodermia ☐ Urticaria de contacto ☐ Urticaria no de contacto ☐ Vulvodinia ☐ OTRO no clasificado	☐ Cabeza no cara ☐ Cara no párpados no labios ☐ Párpados ☐ Labios ☐ Mucosa oral ☐ Cuello ☐ Tronco ☐ Anogenital ☐ Brazo o Antebrazo ☐ Mano ☐ Muslo o rodilla ☐ Pierna ☐ Pie

Interpretación de los hallazgos

Factores ocupacionales

Si

Parcialmente

No

* Campo requerido

Desconocido

Origen ocupacional de la dermatitis. El valor parcialmente significa que la actividad laboral agrava el cuadro, pero no es su origen

Restablecer el valor

Factores ambientales

Si

Parcialmente

No

* Campo requerido

Desconocido

Paso 1: selecciona el fabricante(s)

☒ Chemotechnique
☒ MartiTor
☒ TRUE TEST

Paso 2: selecciona la batería(s)/serie(s)

Chemotechnique

☐ chemotechnique estándar española 2022
☐ chemotechnique estándar española
☐ bakery series
☐ corticosteroid series
☒ cosmetic series
☐ cosmetic series 2019
☐ cutaneous adverse drug reaction series 2022
☐ cutaneous adverse drug reaction series
☐ dental materials - patients series
☐ dental materials - staff series
☐ dental screening series
☐ epoxy series 2022
☐ epoxy series
☐ european baseline series
☐ european baseline series 2019
☐ european photopatch baseline series 2022
☐ european photopatch baseline series
☐ european photopatch baseline series_LU2 2022
☐ european photopatch baseline series_LU2
☐ european photopatch extended series 2022
☐ european photopatch extended series
☐ european photopatch extended series_LU2 2022
☐ european photopatch extended series_LU2
☐ fragrance series 2024
☐ fragrance series_LU2 2024
☐ fragrance series 2022
☐ fragrance series_LU2 2022
☐ fragrance series
☐ fragrance series_LU2
☐ hairdressing series 2024
☐ hairdressing series 2022
☐ hairdressing series
☐ implant series 2024
☐ implant series
☐ international standard series
☐ isocyanate series 2024
☐ isocyanate series
☐ leg ulcer series 2024
☐ leg ulcer series
☐ medicament series 2022
☐ medicament series
☐ medicament series 2019
☐ metal series 2022
☐ metal series
☐ metal extended series 2024
☐ metal extended series 2022
☐ (meth) acrylate series - adhesives, dental, printing & other 2024
☐ (meth) acrylate series - adhesives, dental & other
☐ (meth) acrylate series - adhesives, dental & other
☐ (meth) acrylate series - nails artificial series 2024
☐ (meth) acrylate series - nails artificial series 2022
☐ (meth) acrylate series - nails artificial series
☐ (meth) acrylate series, printing series
☐ oil & cooling fluid series
☐ photoreactive chemicals series

Paso 3: selecciona el resultado

martitor estándar española

sustancia

Pos.1 2-mercaptobenzothiazole-2%

Pos.2 4-phenylenediamine base-1%

Pos.3 4-tert-butylphenol formaldehyde resin-1%

Pos.4 balsam of peru (myroxylon pereirae resin)-25%

Pos.5 bisphenol a epoxy resin-1%

Pos.6 budesonide-0,01%

Pos.7 calne mix-7%

Pos.8 carba mix-3%

Pos.9 cobalt (ii) chloride hexahydrate-1%

Pos.10 colophony-20%

Pos.11 ethylenediamine dihydrochloride-1%

Pos.12 formaldehyde 2%

Pos.13 fragrance mix-8%

Pos.14 fragrance mix ii-14%

Pos.15 lanolin alcohol-30%

Pos.16 linal

Pos.17 mercapto mix-2%

Pos.18 methylisothiazolinone 0.2% en agua

Pos.19 methylidibromo glutaronitrile (mdbgn)-0,5%

Pos.20 neomycin sulphate-20%

Pos.21 nickel sulfate hexahydrate-5%

Pos.22 n-isopropyl-n'-phenyl-p-phenylenediamine (ipd) -0.1%

Pos.23 paraben mix - 16%

Pos.24 phenoxyethanol-1%

Pos.25 potassium dichromate-0,5%

Pos.26 quaternium 15 (dowicil 200)-1%

Pos.27 sesquiterpenelactone mix (2ml)-0,1%

Pos.28 kathon 0,02% aq

Pos.29 thiuram mix-1%

Pos.30 tixocortol-21-pivalate-1%

Pos.31 imidazolidinyl urea (germal® 115)-2%

Pos.32 diazolidinyl urea-2%

batería española ampliada (europea baseline 2019)

sustancia

Pos.1 2-hydroxyethyl methacrylate

Pos.2 propolis

Pos.3 textile dye mix

Pos.4 sodium metabisulfite

Pos.5 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol

Pos.6 compositae mix ii

Pos.7 hydroperoxides of linalool 1.0% vas

Pos.8 hydroperoxides of linalool 0.5% vas

Pos.9 hydroperoxides of limonene 0.3% vas

Pos.10 hydroperoxides of limonene 0.2% vas

Pos.11 benzisothiazolinone

Pos.12 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one

Pos.13 decyl glucoside

Pos.14 lauryl polyglucose

cosmetic series

sustancia

Pos.1 2-hydroxyethyl methacrylate

Pos.2 propolis

Pos.3 textile dye mix

Pos.4 sodium metabisulfite

Pos.5 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol

Pos.6 compositae mix ii

Pos.7 hydroperoxides of linalool 1.0% vas

Pos.8 hydroperoxides of linalool 0.5% vas

Pos.9 hydroperoxides of limonene 0.3% vas

Pos.10 hydroperoxides of limonene 0.2% vas

Pos.11 benzisothiazolinone

Pos.12 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one

Pos.13 decyl glucoside

Pos.14 lauryl polyglucose

Para salir de la pantalla completa, mantén pulsada

resultado

relevancia

Negativo

resultado

relevancia

Negativo

83

9.6 Resolución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el REIDAC



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D. MIGUEL ÁNGEL DESCALZO GALLEGO
ACADEMIA ESPAÑOLA DE DERMATOLOGÍA
Y VENEROLOGÍA
C/ FERRAZ, 100. 1º IZDA.
28008 - MADRID

Fecha: 3 de agosto de 2017

REFERENCIA: ESTUDIO REGISTRO DERMATITIS

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado “Registro de Dermatitis de Contacto de la AEDV”



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 11567 / RG 19731
Fecha: 04/08/2017 11:17:03

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE
ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. MIGUEL ÁNGEL DESCALZO GALLEGO

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **1 de agosto de 2017**, por D. **MIGUEL ANGEL DESCALZO GALLEGO**, para la clasificación del estudio titulado **“Registro de Dermatitis de Contacto de la AEDV”**, y cuyo promotor es **Fundación Piel Sana de la AEDV**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Observacional No Posautorización”** (abreviado como No-EPA).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA) ⁽²⁾, pero sí es necesario presentarlo a un CEIC acreditado en nuestro país y obtener su dictamen favorable.

El promotor tendrá que informar a los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde se lleve a cabo el estudio y les entregará copia del protocolo y de los documentos que acrediten la aprobación por parte del CEIC y, en su caso, la clasificación de la AEMPS. Asimismo estos documentos se entregarán a los órganos competentes de las CC.AA., cuando sea requerido. La gestión y formalización del contrato estará sujeta a los requisitos específicos de cada Comunidad Autónoma.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽³⁾

Madrid, a 3 de agosto de 2017

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



César Hernández García

 **agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios**
Departamento de Medicamentos de Uso Humano
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

9.7 Informe del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil



Servicio Canario de la Salud Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil	Certificado Protocolo	Informe Protocolo: Id:CEIm-CHUIMI-2017/964
---	--------------------------	---

Vicente Olmo Quintana, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil,

CERTIFICA:

Que este Comité, en la sesión celebrada el 28 de septiembre de 2017, ha evaluado la propuesta del Promotor **"Fundación Piel Sana (Fundación de la Academia Española de Dermatología y Venereología)"**, para que se realice el estudio abajo señalado, dando por concluidas las alegaciones y estudiadas las mismas, se decide aceptarlas como válidas y emitir informe favorable.

"Registro de Dermatitis de Contacto de la AEDV".

Protocolo: V1, 7 de septiembre de 2017.

Hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado: Versión octubre 2017.

1. Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
2. La capacidad del investigador principal, **Dr. Leopoldo Borrego Hernando, Servicio de Dermatología CHUIMI.**
3. Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el Consentimiento Informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
4. El alcance de las compensaciones previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
5. El CEIm del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).
6. Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la orden SAS 3470/2009 y la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones medicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable para este tipo de estudios.
7. La composición actual del CEIm del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil es la siguiente:

PRESIDENTE:

D. Vicente Olmo Quintana Farmacéutico de Atención Primaria

SECRETARIA:

D^a. Attenya Álamo Medina Farmacéutica Hospitalaria CHUIMI





Servicio Canario de la Salud Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil	Certificado Protocolo	Informe Protocolo: Id:CEIm-CHUIMI-2017/964
---	--------------------------	---

VOCALES:

D. José L. Alonso Bilbao	Epidemiólogo, Área Técnica, Atención Primaria
D ^a . Eva Elisa Álvarez León	Subdirectora Médica CHUIMI
D. Mauro Boronat Cortés	Endocrinólogo, Servicio Endocrinología CHUIMI
D ^a . Elisabeth Cheneau	Enfermera, Docencia Salud Mental
D. Félix López Blanco	Farmacólogo Clínico, Dpto. Farmacología ULPGC
D. Jordi López García	Neumólogo, Servicio de Neumología CHUIMI
D. José Juan Morales Castro	Enfermero, Área de Quirófano CHUIMI
D ^a . Adriana Ortiz Andrellucchi	Bioestadístico, ULPGC
D. Octavio Ramírez García	Presidente Comité Ética Asistencial
D ^a Beatriz Sánchez Lerma	Farmacéutica Hospitalaria CHUIMI
D. Julio Ángel de Santiago Angulo	Asesor Jurídico CHUIMI
D. Antonio Tugores Cester	Unidad de Investigación, CHUIMI
D ^a . Blanca Valenciano Fuente	Pediatra, Servicio de Pediatría HUMIC
D ^a Teresa Tavío Mendoza	Secretaría Administrativa CEIm

8. Este CEIm emite un **INFORME FAVORABLE**.

9. Y que este CEIm acepta que dicho estudio sea realizado por el investigador principal en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil.

Lo que firmo en Las Palmas de Gran Canaria, a 2 de noviembre de 2017

PRESIDENTE DEL COMITÉ

Dr. D. Vicente J. Olmo Quintana

Id:CEIm-CHUIMI-2017/964

Este documento ha sido firmado electrónicamente por:	
VICENTE J. OLMO QUINTANA - FARMACEUTICO	Fecha: 02/11/2017 - 14:02:55
En la dirección https://sede.gobcan.es/sede/verifica_doc puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente: 01fV9PZB5Y5hT_h3HuvFJaR0CyEjUfDj	
El presente documento ha sido descargado el 02/11/2017 - 14:06:43	

9.8 Hoja de información a los participantes

Estudio: Registro de Dermatitis de Contacto de la AEDV

Centro:

Investigador responsable del centro: _____

Teléfono de contacto: _____

PROMOTOR: Fundación Piel Sana Academia Española de Dermatología y Venereología.
Ferráz 100, 1º izda. Madrid.

Estudio aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de las Palmas de Gran Canaria 2017/964 (2 de noviembre de 2017) y CEIC de Euskadi.

Versión: 1.0 de Octubre de 2017

Estimado padre, madre/tutor legal, o paciente, le invitamos a tomar parte en un estudio sobre Dermatitis de Contacto.

Antes de decidir si desea tomar parte, es importante que entienda por qué se realiza este estudio y qué es lo que implica si acepta participar.

Por favor, lea con detenimiento la siguiente información y, si hay algo que no está claro o desea más información, no deje de consultarlo, puede solicitar la ampliación de información al investigador principal o sus colaboradores, o bien a su médico responsable. Le concederemos todo el tiempo que necesite para decidirse o no a participar. Si lo desea, puede consultar con otras personas antes de decidir sobre su participación.

IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El estudio consiste en registrar de una forma anónima los resultados de las pruebas epicutáneas (pruebas de alergia) que se le van a realizar.

OBJETIVO Y BENEFICIOS QUE SE ESPERAN ALCANZAR

El objetivo del proyecto es tener un registro de los productos que producen alergia de contacto en España y que permitirá describir las características de los pacientes a los que, como usted, se les realizan estas pruebas. En algunos casos, sus datos pueden ser utilizados posteriormente en estudios clínicos, nacionales o internacionales, más específicos relacionados con su enfermedad. Los datos recogidos en el registro son útiles para que las autoridades establezcan posteriormente la normativa de uso de muchas sustancias.

Los pacientes que participen en el registro recibirán una atención, un tratamiento y un seguimiento exactamente igual al de las personas que no participen. La participación no debe suponer ningún gasto ni molestia sobreañadida para usted. No recibirá ninguna compensación por la misma.

La participación es totalmente voluntaria. De ningún modo está obligado a participar y, si decide hacerlo, puede cambiar de opinión en todo momento. Todos los aspectos de este estudio, incluidos los resultados, serán tratados de manera estrictamente confidencial.

¿POR QUÉ HA SIDO ELEGIDO?

Se le pide participar porque el centro en el que Ud. recibe atención y su médico participan en este registro. Su participación en este registro es voluntaria. Usted puede negarse a participar o retirarse en cualquier momento sin que ello repercuta en la relación médico-paciente y sin tener que dar ninguna explicación al respecto. Independientemente de su decisión, se le realizarán las pruebas en las mismas condiciones que el resto de los pacientes.

CONFIDENCIALIDAD:

Se garantiza el derecho a la intimidad y a la confidencialidad de todos los datos relativos a su salud, tanto de los obtenidos durante la investigación, como de los que constan en su historia clínica, en los términos establecidos en la Declaración de Helsinki, la Ley 15/1999 de protección de datos de carácter personal y en la Ley 41/2002, reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Para la finalidad expuesta, a Ud. se le identificará con un código y la información personal de sus archivos no será distribuida o cedida a terceras personas sin su consentimiento previo por escrito. En este sentido, no se le identificará personalmente en las publicaciones escritas o seminarios en los que se pudieran exponer los resultados de este estudio.

Los formularios que rellene su médico se introducirán en una base de datos propiedad de la Fundación Piel Sana de la Academia Española de Dermatología y Venereología, que será el organismo que realice los análisis de los datos.

Monitores de la Fundación Piel Sana de la Academia Española de Dermatología y Venereología, o contratados por ella, los comités de ética y las autoridades sanitarias tendrán acceso a los datos para comprobar que la información que se introduce en la base de datos es fidedigna y se corresponde con los datos de su historia clínica.

Usted tendrá derecho al acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento, para ello seguiremos las recomendaciones respecto de confidencialidad de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos). Para ejercer estos derechos debe ponerse en contacto con el promotor: Fundación Piel Sana de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Ferraz 100, 1º izda. 28008 Madrid, a través del correo electrónico miguelangel.descalzo@aedv.es, o bien con el investigador responsable de su centro

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Este estudio se llevará a cabo siguiendo las reglas de buena práctica clínica, y tienen como exclusiva finalidad la vigilancia epidemiológica en Dermatitis de Contacto. Esto significa que a través del estudio se acumula información que posteriormente será empleada para la prevención o tratamiento de otros pacientes que, como usted, padecen dermatitis de contacto. Al participar en este estudio, a Ud. no se le someterá a ningún procedimiento innecesario, y tampoco dejará de recibir las atenciones necesarias para tratar su enfermedad si decide no participar.

DURACIÓN PREVISTA DE SU INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO Y NÚMERO DE VISITAS:

Sus datos se recogen en un solo momento después de la realización de las pruebas. Participar en el estudio no supone realizar ninguna visita adicional.

NÚMERO APROXIMADO Y CARACTERÍSTICAS DE PARTICIPANTES QUE SE PREVÉ INCLUIR EN EL ESTUDIO:

Se estima se registrarán los datos de 3.500 enfermos anuales, lo que supone un total de 17.500 enfermos en 5 años.

PREGUNTAS QUE PUDIERAN SURGIRLE DURANTE Y DESPUÉS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

Si alguna vez necesita respuesta a alguna pregunta sobre este estudio, puede contactar con: Dr. Leopoldo Borrego Hernando. Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. Tfno. 928441651. También puede contactar en cualquier momento con el investigador principal del centro, indicado al inicio de este documento, o con la Academia Española de Dermatología en el teléfono 91.544.62.84, para conocer cualquier dato sobre el Registro de Dermatitis de Contacto de la AEDV.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA:

Este estudio no tiene ánimo de lucro. Las personas que voluntariamente acepten ser incluidas en este estudio, así como los investigadores que intervienen en el mismo, no recibirán compensación económica alguna por ello.

9.9 Formulario de consentimiento informado

Estudio: Registro de Dermatitis de Contacto de la AEDV

Centro:

Investigador responsable del centro:

Teléfono de contacto:

Nº de Paciente:

PROMOTOR: Fundación Piel Sana Academia Española de Dermatología y Venereología. Ferraz 100, 1º izda. Madrid.

Estudio aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de las Palmas de Gran Canaria 2017/964 (2 de Noviembre de 2017) y CEIC de Euskadi.

Versión: 1.0 de Octubre de 2017.

He leído y entendido la Hoja de información al paciente. He tenido la oportunidad de discutir las cuestiones relacionadas con esta información. Mis preguntas y dudas han sido respondidas de forma satisfactoria.

Entiendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de abandonar el estudio en cualquier momento y sin que esto vaya en detrimento de mis derechos legales.

Entiendo que es posible que los datos puedan ser utilizados en otros documentos y que los detalles personales serán tratados de forma estrictamente confidencial. Doy autorización para que se acceda a mis informes sin que se revele información personal.

Estoy de acuerdo con que la información relativa a mi participación en este estudio sea comunicada a mi facultativo especialista y médico de cabecera si lo solicita.

He leído la información anterior y acepto participar en el estudio.

PARTICIPANTE:
Nombre y Apellidos:

Firma

Fecha

INVESTIGADOR:
Nombre y Apellidos:

Firma

Fecha

Representante Legal (si lo hubiera):
Nombre y Apellidos:

Firma:

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado (una hoja para el paciente, una para el archivo del estudio)

9.10 Alérgenos candidatos para ser incluidos en la serie estándar española a partir de los datos del Registro Español de Dermatitis de Contacto / *Candidate allergens for inclusion in the Spanish Standard Series based on data from the Spanish Contact Dermatitis Registry*

Título: Alérgenos candidatos para ser incluidos en la serie estándar española a partir de los datos del Registro Español de Dermatitis de Contacto

Autores: Carlos Pelayo Hernández-Fernández, Pedro Mercader-García, Juan Francisco Silvestre Salvador, Javier Sánchez Pérez, Virginia Fernández Redondo, Francisco Javier Miquel Miquel, Francisco Javier Ortiz de Frutos, María Elena Gatica Ortega, Verónica Mora Fernández, Ana María Giménez Arnau, Violeta Zaragoza Ninet, Ricardo González Pérez, Tatiana Sanz Sánchez, María Antonia Pastor Nieto, Esther Serra Baldrich, Susana Córdoba Guijarro, Felipe Heras Mendaza, Inmaculada Ruiz González, Mercedes Rodríguez Serna, Marcos Hervella Garcés, Miguel Ángel Gallego Descalzo, Ignacio García Doval, Leopoldo Borrego Hernando.

Referencia: *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2021;112(9):798-805.

DOI: 10.1016/j.adengl.2021.07.013.

PMID: 34029518.

Acceso web: <https://www.actasdermo.org/es-alergenos-candidatos-ser-incluidos-serie-articulo-S0001731021001927>

Índices de calidad:

- Revista: *Actas Dermo-Sifiliográficas*. ISSN: 0001-7310 (escrita) / 1578-2190 (online).
- Factor de impacto JCR (2022): 3,2; (2021): no asignado.
- Cuartil (2022): 2; (2021): no asignado.
- Citas del artículo (Scopus): 21 (última visita octubre 2024)
- *Altmetric Attention Score* (Pubmed): 1 (última visita 21 de octubre de 2024)

Comunicaciones en congresos:

- 58ª Reunión de la Sección Canaria de la AEDV, Las Palmas de Gran Canaria. 02 de abril de 2022.

Formato: comunicación oral.

Título: Actualización 2022 de la batería estándar española de dermatitis alérgica de contacto.

Autores: Carlos Pelayo Hernández-Fernández, Pedro Mercader-García, Juan Francisco Silvestre Salvador, Javier Sánchez Pérez, Virginia Fernández Redondo, Francisco Javier Miquel Miquel, Francisco Javier Ortiz de Frutos, María Elena Gatica Ortega, Verónica Mora Fernández, Ana María Giménez Arnau, Violeta Zaragoza Ninet, Ricardo González Pérez, Tatiana Sanz Sánchez, María Antonia Pastor Nieto, Esther Serra Baldrich, Susana Córdoba

Guijarro, Felipe Heras Mendaza, Inmaculada Ruiz González, Mercedes Rodríguez Serna, Marcos Hervella Garcés, Miguel Ángel Gallego Descalzo, Ignacio García Doval, Leopoldo Borrego Hernando.

- 14ª Reunión de la Sociedad Europea de Dermatitis de Contacto (ESCD), Ámsterdam. 08-10 de junio de 2022.

Formato: comunicación oral.

Título: 2022 update of the Spanish contact dermatitis baseline series.

Autores: Carlos Pelayo Hernández-Fernández, Pedro Mercader-García, Juan Francisco Silvestre Salvador, Javier Sánchez Pérez, Virginia Fernández Redondo, Francisco Javier Miquel Miquel, Francisco Javier Ortiz de Frutos, María Elena Gatica Ortega, Verónica Mora Fernández, Ana María Giménez Arnau, Violeta Zaragoza Ninet, Ricardo González Pérez, Tatiana Sanz Sánchez, María Antonia Pastor Nieto, Esther Serra Baldrich, Susana Córdoba Guijarro, Felipe Heras Mendaza, Inmaculada Ruiz González, Mercedes Rodríguez Serna, Marcos Hervella Garcés, Miguel Ángel Gallego Descalzo, Ignacio García Doval, Leopoldo Borrego Hernando.

- 23º Congreso Ibero-Latino-Americano de Dermatología (CILAD), Madrid. 30 de junio – 03 de julio de 2022.

Formato: póster.

Título: Actualización 2022 de la batería estándar española de dermatitis alérgica de contacto.

Autores: Carlos Pelayo Hernández-Fernández, Pedro Mercader-García, Juan Francisco Silvestre Salvador, Javier Sánchez Pérez, Virginia Fernández Redondo, Francisco Javier Miquel Miquel, Francisco Javier Ortiz de Frutos, María Elena Gatica Ortega, Verónica Mora Fernández, Ana María Giménez Arnau, Violeta Zaragoza Ninet, Ricardo González Pérez, Tatiana Sanz Sánchez, María Antonia Pastor Nieto, Esther Serra Baldrich, Susana Córdoba Guijarro, Felipe Heras Mendaza, Inmaculada Ruiz González, Mercedes Rodríguez Serna, Marcos Hervella Garcés, Miguel Ángel Gallego Descalzo, Ignacio García Doval, Leopoldo Borrego Hernando.



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ARTÍCULO ORIGINAL

Alérgenos candidatos para ser incluidos en la serie estándar española a partir de los datos del Registro Español de Dermatitis de Contacto



C.P. Hernández-Fernández^a, P. Mercader-García^b, J.F. Silvestre Salvador^c, J. Sánchez Pérez^d, V. Fernández Redondo^e, F.J. Miquel Miquel^f, F.J. Ortiz de Frutos^g, M.E. Gatica Ortega^h, V. Mora Fernándezⁱ, A.M. Giménez Arnau^j, V. Zaragoza Ninet^k, R. González Pérez^l, T. Sanz Sánchez^m, M.A. Pastor Nietoⁿ, E. Serra Baldrich^o, S. Córdoba Guijarro^p, F. Heras Mendaza^q, I. Ruiz González^r, M. Rodríguez Serna^s, M. Hervella Garcés^t, M.Á. Gallego Descalzo^u, I. García Doval^u y L. Borrego Hernando^{v,*}

^a Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

^b Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario Jose M^o Morales Meseguer, Murcia, España

^c Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^d Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^e Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^f Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Valencia, España

^g Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^h Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo, España

ⁱ Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España

^j Servicio de Dermatología. Hospital del Mar. Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria, Barcelona, España

^k Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^l Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Araba. Universidad del País Vasco, Vitoria, España

^m Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, España

ⁿ Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^o Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^p Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España

^q Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^r Servicio de Dermatología. Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

^s Servicio de Dermatología. Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^t Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

^u Unidad de Investigación. Fundación Piel Sana, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: leopoldo.borrego@ulpgc.es (L. Borrego Hernando).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.05.005>

0001-7310/© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

^v Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

Recibido el 27 de abril de 2021; aceptado el 3 de mayo de 2021
Disponible en Internet el 23 de mayo de 2021

PALABRAS CLAVE

Alérgeno;
Batería estándar;
Dermatitis de
contacto;
Pruebas epicutáneas;
Relevancia;
Registro;
Vigilancia
epidemiológica

KEYWORDS

Allergen;
Standard series;
Contact dermatitis;
Patch tests;
Relevance;
Registry;
Epidemiologic
surveillance

Resumen

Antecedentes y objetivo: La actualización de las series estándar de pruebas epicutáneas debe basarse en datos objetivos de frecuencia de sensibilización de los alérgenos que componen cada batería. La última renovación de la batería estándar española se realizó en 2016 y de la europea en 2019, quedando pendiente valorar la inclusión de alérgenos emergentes.

Material y método: Desarrollamos un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico de los pacientes consecutivos del registro del Grupo Español de Investigación en Dermatitis y Alergia Cutánea sometidos a pruebas epicutáneas con hidroperóxido de linalool, hidroperóxido de limoneno, 2-hidroxi-etil-metacrilato, benzisotiazolinona, octilisotiazolinona, mezcla textil, metabisulfito sódico, propóleo, bronopol, mezcla de compuestas II, diazolidinil urea, imidazolidinil urea, decil glucósido y lauril glucósido, durante los años 2019 y 2020.

Resultados: Se analizó una muestra de 4.654 pacientes estudiados con diazolidinil urea, imidazolidinil urea y bronopol, y de 1.890 pacientes con el resto de los alérgenos. El índice MOAHLFA fue: M 30%, O 18%, A 15%, H 29%, L 6,5%, F 23%, A 68%. Siete alérgenos mostraron una frecuencia de sensibilización mayor del 1%: hidroperóxido de linalool, 2-hidroxi-etil-metacrilato, benzisotiazolinona, hidroperóxido de limoneno, mezcla textil, metabisulfito sódico y propóleo. Tres alérgenos mostraron una frecuencia de relevancia presente superior al 1%: hidroperóxido de linalool, 2-hidroxi-etil-metacrilato e hidroperóxido de limoneno; para benzisotiazolinona y mezcla textil, esta frecuencia fue de entre el 0,9 y el 1%.

Conclusiones: Nuestros resultados indican que debería valorarse la inclusión de siete nuevos alérgenos en la batería estándar española. Estos resultados podrían contribuir a la próxima actualización de la batería basal europea.

© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Candidate Allergens for Inclusion in the Spanish Standard Series Based on Data from the Spanish Contact Dermatitis Registry

Abstract

Background: Standard patch test series must be updated using objective data on allergen sensitization. The Spanish standard series was last updated in 2016 and the European series in 2019, and the inclusion of several emerging allergens needs to be evaluated.

Material and methods: We conducted a prospective, observational, multicenter study of consecutive patients from the registry of the Spanish Contact Dermatitis and Skin Allergy Research Group (GEIDAC) who were patch tested in 2019 and 2020 with linalool hydroperoxide, limonene hydroperoxide, 2-hydroxyethyl-methacrylate, benzisothiazolinone, octylisothiazolinone, textile dye mix (TDM), sodium metabisulfite, propolis, bronopol, Compositae mix II, diazolidinyl urea, imidazolidinyl urea, decyl glucoside, and lauryl glucoside.

Results: We analyzed data for 4654 patients tested with diazolidinyl urea, imidazolidinyl urea, and bronopol, and 1890 tested with the other allergens. The values for the MOAHLFA index components were 30% for male, 18% for occupational dermatitis, 15% for atopic dermatitis, 29% for hand, 6.5% for leg, 23% for face, and 68% for age > 40 years. Sensitization rates above 1% were observed for 7 allergens: linalool hydroperoxide, 2-hydroxyethyl-methacrylate, benzisothiazolinone, limonene hydroperoxide, TDM, sodium metabisulfite, and propolis. Three allergens had a current relevance rate of over 1%: linalool hydroperoxide, 2-hydroxyethyl-methacrylate, and limonene hydroperoxide. Benzisothiazolinone and TDM had a relevance rate of between 0.9% and 1%.

Conclusions: Our results indicate that 7 new allergens should be considered when extending the Spanish standard patch test series. The data from our series could be helpful for guiding the next extension of the European baseline series.

© 2021 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La Dermatitis Alérgica de Contacto (DAC) es un problema frecuente y con una importante repercusión personal, social y económica, que exige el desarrollo de programas de investigación clínica y epidemiológica¹. La *European Surveillance System on Contact Allergies* (ESSCA) es un proyecto activo de la *European Society of Contact Dermatitis* (ESCD) cuyo objetivo es el estudio epidemiológico de la DAC a nivel europeo². En España, estos datos son recogidos en el Registro Español de Dermatitis de Contacto (REIDAC)³, en el seno del Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC).

Las pruebas epicutáneas son el método fundamental para detectar la sensibilización a alérgenos de contacto y una herramienta necesaria para la confirmación diagnóstica de la DAC. El estudio de cualquier paciente con sospecha de DAC debe incluir una batería estándar nacional o internacional de pruebas epicutáneas y, opcionalmente, una o más baterías específicas ampliadas con los productos propios⁴.

Clásicamente, se considera que un alérgeno debe incluirse en una batería estándar o «basal» si presenta una frecuencia de sensibilización mayor del 0,5-1% en las pruebas epicutáneas de pacientes no seleccionados. Además de este criterio, también se consideran otros, como que sea especialmente importante para un grupo de pacientes o ámbito de exposición, o que se trate de un alérgeno emergente en la literatura dermatológica o frecuente en países colindantes⁵. Aunque la inclusión también debería guiarse por el hecho de tener una relevancia presente, la variabilidad en la apreciación de esa relevancia origina que este parámetro solo se utilice en casos particulares⁵. Como una medida de eficiencia en la realización de pruebas epicutáneas, recientemente se ha descrito como criterio el «número de pacientes parcheados necesario para conseguir un paciente con relevancia presente»⁶.

La batería estándar española es una batería dinámica que se actualiza periódicamente por los miembros del GEIDAC⁷. Para determinar qué alérgenos permanecen, se añaden o eliminan en cada actualización, además de considerar lo comentado anteriormente, se analiza de forma prospectiva la frecuencia de sensibilización de los alérgenos de la propia batería y de otros posibles alérgenos candidatos. La última actualización se realizó en 2016⁴.

Por otro lado, la última actualización de la batería basal europea tuvo lugar en 2019 y supuso la inclusión del propóleo, el 2-hidroxtil-metacrilato (HEMA) y la mezcla de caínas III⁸, proponiéndose revisar nuevamente la serie europea en 2021 con un grupo de alérgenos emergentes^{8,9} (tabla 1).

El objetivo de nuestro trabajo es analizar la frecuencia de sensibilización y la relevancia de estos alérgenos para valorar si debieran ser incluidos en la batería estándar española y europea.

Materia y métodos

Desarrollamos un estudio observacional transversal de manera prospectiva de los enfermos sucesivos a los que se les realizaron pruebas epicutáneas de contacto en los centros asociados al REIDAC, desde el 1 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2020, estudiando los alérgenos a las

concentraciones descritas en la tabla 1. Las pruebas epicutáneas fueron realizadas según la guía ESCD con dos lecturas, considerándose positivas las pruebas con (+), (++) o (+++). Las relevancias se consideraron presentes según los datos de la historia clínica¹⁰. Los alérgenos analizados se obtuvieron de las marcas comerciales Chemotechnique® (Chemotechnique MB Diagnostics AB, Vellinge, Sweden) y allergEAZE® (SmartPractice, Calgary, Canada), según la disponibilidad en cada centro. Algunos de los centros parchearon el bronopol, la diazolidinil urea y la imidazolidinil con el True Test® (SmartPractice Denmark ApS. Herredsejvej 2. 3400 Hillerød. Dinamarca).

Todos los centros participantes en el estudio pertenecen al GEIDAC e incluyen sistemáticamente los resultados de todas las pruebas epicutáneas realizadas en su práctica clínica habitual. Idealmente, el volcado de los datos se realiza el día de la última lectura, obteniéndose los datos epidemiológicos en tiempo real. El estudio ha sido aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria y, en su caso, por los del resto de los centros. Para garantizar la normativa de privacidad de los datos, éstos son anonimizados en origen. Los datos clínicos son los mismos y de las mismas categorías que los establecidos en el *minimal data sheet* de la ESSCA^{2,11}, lo que permite su exportación a otras bases de datos con idénticas categorías. Para la recogida de datos se utiliza la plataforma OpenClinica (OpenClinica LLC and collaborators, Waltham, MA, USA), y para el análisis de los datos se utiliza el paquete estadístico Stata 16 (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC).

La estructura de la base de datos es modular, lo cual permite realizar estudios epidemiológicos prospectivos, en los que se recogen datos específicos durante un periodo de tiempo acotado. Para el presente estudio, dentro de la estructura original en OpenClinica se añadieron los alérgenos de la tabla 1 a la batería estándar española, originándose una «batería española extendida». Los datos epidemiológicos y resultados de las pruebas epicutáneas se registraron según el método estandarizado en el REIDAC. Además de las positivities y relevancias presentes, se recogieron los datos necesarios para obtener el índice *Male, Occupational dermatitis, Atopic dermatitis, Hand dermatitis, Leg dermatitis, Facial dermatitis, Age > 40 years* (MOAHLFA)¹².

Resultados

El número total de pacientes incluidos en el REIDAC durante el periodo de estudio fue de 4.654. Debido a las dificultades por la crisis de la pandemia del coronavirus (COVID-19), solo se pudieron estudiar con la batería española extendida 1.890 pacientes (40,6%) de 14 centros hospitalarios. Los datos del bronopol, diazolidinil urea e imidazolidinil urea se obtuvieron de los parcheados en vaselina y True Test procedentes de 19 centros (tabla 2). La tabla 3 describe el índice MOAHLFA de la población del estudio. Los datos globales de sensibilización y relevancia pueden verse en la tabla 4.

Los alérgenos que mostraron una frecuencia de sensibilización mayor del 1% fueron: hidroperóxido de linalool (4,4% parcheado al 1% vs. 3,4% parcheado al 0,5%), HEMA (3,7%), benzisotiazolinona (3,5%), hidroperóxido de limoneno (3,2% parcheado al 0,3% vs. 1,4% parcheado al 0,2%), mezcla

Tabla 1 Lista de alérgenos analizados

Alérgenos incluidos en la batería estándar europea candidatos para la española		
2-hidroxi-etil-metacrilato (HEMA)	2% Vas	
Mezcla textil	6,6% Vas	1. Disperse Blue 35 1% 2. Disperse Orange 1 1% 3. Disperse Orange 3 1% 4. Disperse Red 1 1% 5. Disperse Red 17 1% 6. Disperse Yellow 3 1% 7. Disperse Blue 106 0,3% 8. Disperse Blue 124 0,3%
Propóleo	10% Vas	
Alérgenos incluidos en la batería estándar española candidatos para la europea		
Diazolidinil urea	2% Vas	
Imidazolidinil urea	2% Vas	
Diazolidinil urea	True Test 550 µg/cm ²	
Imidazolidinil urea	True Test 600 µg/cm ²	
Alérgenos candidatos para las baterías estándar europea y española		
Hidroperóxido de linalool	1% Vas	
Hidroperóxido de linalool	0,5 Vas	
Hidroperóxido de limoneno	0,3% Vas	
Hidroperóxido de limoneno	0,2% Vas	
Benzisotiazolinona	0,1% Vas	
Octilisotiazolinona	0,1% Vas	
Metabisulfito sódico	1% Vas	
2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol (bronopol)	0,5% Vas	
2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol (bronopol)	True Test 250 µg/cm ²	
Mezcla de compuestas II	2,5% Vas	1. Anthemis nobilis extract 0,6% 2. Chamomilla recutita extract 0,6% 3. Achillea millefolium extract 0,5% 4. Tanacetum vulgare extract 0,5% 5. Arnica montana extract 0,25% 6. Parthenolide 0,05%
Decil glucósido	5% Vas	
Lauril glucósido	3% Vas	

textil (3,1%), metabisulfito sódico (1,9%) y propóleo (1,4%). Los alérgenos que mostraron una frecuencia de relevancia mayor del 1% fueron: hidroperóxido de linalool (2,7% parchado al 1% vs. 2,1% parchado al 0,3%), HEMA (2,5%) e hidroperóxido de limoneno (2% parchado al 0,3% vs. 0,9% parchado al 0,2%). Dos alérgenos mostraron una frecuencia de relevancia de entre el 0,9 y el 1%: benzisotiazolinona (0,96%) y mezcla textil (0,9%).

Los alérgenos que asociaron un número de pacientes parchados necesario para conseguir un paciente con relevancia presente menor de 100 fueron: hidroperóxido de linalool (36 parchado al 1%), HEMA (39) e hidroperóxido de limoneno (49). Dos alérgenos asociaron un número de pacientes parchados necesario para conseguir un paciente con relevancia presente de entre 100 y 110: benzisotiazolinona (101) y mezcla textil (108).

Discusión

Nuestros resultados indican que, por su frecuencia de sensibilización, debería considerarse la inclusión de siete nuevos

alérgenos en la batería estándar española: hidroperóxido de linalool, hidroperóxido de limoneno, HEMA, benzisotiazolinona, mezcla textil, propóleo y metabisulfito sódico. Esta recomendación viene reforzada por el hecho de que todos ellos, con excepción del propóleo y el metabisulfito sódico, asociaron una alta relevancia presente y un bajo número de parches necesarios para detectar una relevancia presente. Hay que destacar que los hidroperóxidos de linalool y limoneno deberían incluirse a sus concentraciones mayores (1% y 0,3% respectivamente), dada la mayor frecuencia de sensibilización y relevancia.

El linalool y limoneno son fragancias terpénicas muy utilizadas. Los hidroperóxidos que se originan a partir de estas moléculas con la exposición ambiental son los haptenos que tienen capacidad de sensibilización¹³. En nuestro estudio, hemos encontrado altas frecuencias de sensibilización y relevancia, mayores cuando ambos alérgenos se parchean a su concentración más alta (1 y 0,3%, respectivamente). Hallazgos similares han sido documentados en diversas cohortes europeas^{13–15}.

El 2-hidroxietil-metacrilato (HEMA) ha demostrado ser muy efectivo como marcador de la sensibilización a

Tabla 2 Centros del GEIDAC participantes en el estudio

Hospital	Ciudad	Pacientes parcheados con la batería estándar española ^a	Pacientes parcheados con la batería española extendida ^b
CHU Toledo	Toledo	296	295
HU Germans	Badalona	347	272
HU Guadalajara	Guadalajara	259	237
HU Infanta Sofía	Madrid	285	213
CHUS	Santiago de Compostela	211	209
CHUIMI	Las Palmas de Gran Canaria	236	174
HGU Morales Meseguer	Murcia	211	167
HU Princesa	Madrid	207	117
HU Santa Creu	Barcelona	246	102
HU Fuenlabrada	Madrid	230	75
HU Araba	Vitoria	323	15
HU 12 de Octubre	Madrid	194	12
HF Jiménez Díaz	Madrid	180	9
CAU León	León	221	1
HGU Valencia	Valencia	376	
H Arnau Vilanova	Valencia	364	
HG Alicante	Alicante	274	
HU La Fe	Valencia	160	
CH Navarra	Pamplona	34	
Total		4.654	1.898

^a Incluye pacientes parcheados con alérgenos en vaselina y mediante True Test®.^b Incluye pacientes parcheados únicamente con alérgenos en vaselina.**Tabla 3** Índice MOAHLFA de la población del estudio

		Pacientes parcheados con la batería estándar española ^a (n)	Positivos (%)	Pacientes parcheados con la batería española extendida ^b (n)	Positivos (%)
<i>Males</i>	M	1.381	410 (29,7)	575	174 (30,3)
<i>Occupational</i>	O	835	149 (17,9)	339	61 (17,9)
<i>Atopy</i>	A	763	125 (16,4)	293	45 (15,4)
<i>Hand</i>	H	1.399	421 (30,1)	558	164 (29,4)
<i>Leg</i>	L	257	14 (5,5)	124	8 (6,5)
<i>Face</i>	F	1.180	300 (25,4)	430	98 (22,7)
<i>Age > 40</i>	A	3.238	2.254 (69,6)	1.296	885 (68,3)

^a Incluye pacientes parcheados con alérgenos en vaselina y mediante True Test®.^b Incluye pacientes parcheados únicamente con alérgenos en vaselina.

acrilatos¹⁶. El HEMA fue añadido a la batería estándar europea en la última actualización de 2019⁸. En nuestra serie, hemos encontrado una frecuencia de sensibilización y relevancia muy altas, hallazgos en consonancia con los documentados en otros estudios con grandes cohortes en Reino Unido¹⁷ e Italia¹⁸.

La **benzisotiazolinona** (BIT) y **octilisotiazolinona** (OIT) son derivados de las isotiazolinonas con acción microbiciida que están siendo estudiados en el contexto de la epidemia de sensibilización a metilisotiazolinona (MIT)⁸. En nuestro estudio, solo la BIT asoció un alto porcentaje de sensibilización y relevancia. Un estudio de Geier et al. en una cohorte alemana multicéntrica documentó una prevalencia de sensibilización a MIT, BIT y OIT del 4,6%, 1,6% y 1%, respectivamente¹⁹.

La **mezcla textil** incluye un conjunto de ocho colorantes *disperse* (tabla 1). Este alérgeno fue incluido en la batería basal europea en 2015²⁰. Dadas las altas frecuencias de sensibilización y relevancia que hemos encontrado, nuestro estudio justificaría su inclusión también en la española, quedando por dilucidar el porcentaje de casos que corresponden a una verdadera sensibilización al *Disperse Orange 3* o a una reacción cruzada a para-fenilendiamina²¹.

El **metabisulfito sódico** y otros sulfitos son utilizados por su capacidad microbiostática y antioxidante en cosméticos, medicamentos y alimentos. Aunque la frecuencia de sensibilización a metabisulfito sódico es alta en la mayoría de los estudios epidemiológicos, su relevancia es difícil de determinar por ser un conservante ubicuo y poder generar reacciones irritativas o dudosas

Tabla 4 Frecuencias de sensibilización y relevancia de los alérgenos estudiados

Alérgenos	Pacientes parcheados (n)	SENSIBILIZACIÓN			RELEVANCIA		
		Positivos (n)	%*	95% CI	Relevancia presente (n)	%	Parches necesarios para una relevancia presente (n)
CHEMOTECHNIQUE Y ALLERGEAZE							
Alérgenos incluidos en la batería estándar europea candidatos para la española							
2-hidroxi-etil- metacrilato (HEMA)	1.884	69	3,66	2,90% - 4,61%	48	2,50%	39
Mezcla textil	1.828	59	3,13	2,43% - 4,01%	17	0,90%	108
Propóleo	1.885	26	1,38	0,94% - 2,02%	5	0,27%	377
Alérgenos incluidos en la estándar española candidatos para la europea							
Diazolidinil urea	1.608	4	0,25	0,09% - 0,66%	3	0,19%	536
Imidazolidinil urea	1.609	3	0,19	0,06% - 0,58%	1	0,06%	1.609
Alérgenos candidatos para las baterías estándar europea y española							
Hidropéroxido de linalool (1% vas)	1.813	84	4,43	3,59% - 5,45%	51	2,70%	36
Hidropéroxido de linalool (0,3% vas)	1.640	57	3,36	2,60% - 4,33%	35	2,10%	47
Hidropéroxido de limoneno (0,3% vas)	1.830	60	3,17	2,47% - 4,07%	37	2,00%	49
Hidropéroxido de limoneno (0,2% vas)	1.651	24	1,43	0,96% - 2,13%	15	0,90%	110
Benzisotiazolinona	1.810	66	3,52	2,77% - 4,45%	18	0,96%	101
Octil-isotiazolinona	1.874	11	0,58	0,32% - 1,05%	1	0,05%	1.874
Metabisulfito sódico	1.850	35	1,89	1,34% - 2,58%	5	0,27%	370
2-bromo-2- nitropropano-1,3-diol (bronopol)	1.712	13	0,76	0,44% - 1,29%	2	0,12%	856
Mezcla de compuestas II	1.642	7	0,43	0,20% - 0,89%	2	0,12%	821
Decil glucósido	1.869	15	0,80	0,48% - 1,32%	6	0,32%	312
Lauril glucósido	1.874	6	0,32	0,14% - 0,71%	1	0,05%	1.874
TRUE TEST							
Diazolidinyl urea	3.065	14	0,46	0,27% - 0,77%	6	0,20%	511
Imidazolidinyl urea	3.065	13	0,42	0,25% - 0,73%	5	0,16%	613
Bronopol	3.065	20	0,65	0,42% - 1,01%	12	0,39%	255

* Resaltados aquellos con una frecuencia > 1%.

en las pruebas epicutáneas²². En nuestra cohorte encontramos una alta frecuencia de sensibilización y una baja relevancia presente. No obstante, algunos trabajos han evidenciado una alta relevancia si se lleva a cabo una anamnesis cuidadosa^{22,23}.

El **propóleo** es un componente estructural de las colmenas de las abejas cada vez más utilizado en biocosméticos. Fue añadido a la batería estándar europea en la actualización de 2019⁸. En nuestro grupo existió una alta frecuencia de sensibilización, pero escasa relevancia. Un estudio multicéntrico en Reino Unido documentó una frecuencia de sensibilización cercana al 2%²⁴. Es necesario tener en cuenta

la posibilidad de sensibilización concomitante con componentes del *Myroxylon perei* (bálsamo del Perú), la colofonia y la mezcla de fragancias I²⁵.

El **bronopol** es un liberador de formaldehído (FA) que se emplea como conservante en numerosos productos. Algunos estudios epidemiológicos han observado frecuencias de sensibilización de en torno al 1% en Europa^{26,27}, y en la última década se ha observado una disminución progresiva de la sensibilización en Norteamérica²⁸. Su relevancia actual es objeto de debate. En nuestro estudio, encontramos una moderada frecuencia de positivos con baja relevancia presente.

La **mezcla de compuestas II** incluye seis alérgenos de la familia de plantas *Compositae* (tabla 1), que es el principal responsable de la DAC por plantas en Europa²⁹. Las lactonas sesquiterpénicas son la principal fuente de sensibilización. La mezcla de lactonas sesquiterpénicas forma parte de las baterías estándar europea y española, y su parcheo simultáneo con la mezcla de compuestas II ha mostrado aumentar notablemente la sensibilidad para detectar DAC por *Compositae* en Dinamarca²⁹. En nuestro grupo, hallamos bajas frecuencias de sensibilización y relevancia presente.

El **decil glucósido** y **lauril glucósido** son alquil glucósidos empleados como surfactantes en muchos compuestos. En Norteamérica se ha observado un aumento lentamente progresivo de la frecuencia de sensibilización en años pasados, hasta un 2% en 2016²⁸. La prevalencia en el Reino Unido e Irlanda es del 1,5%^{30,31}. En nuestro trabajo, la frecuencia de sensibilización y relevancia fueron bajas, probablemente por un uso menos extendido de estos surfactantes en los cosméticos.

La **diazolidinil urea** (Germal II, DIAZ) y la **imidazolidinil urea** (Germal 115, IMID) son liberadores de FA ubicuamente usados como conservantes, incluidos en la batería estándar española en 2016⁴. Algunos trabajos europeos han mostrado frecuencias de sensibilización del 0,5-1,5%^{26,27}, y su relevancia actual es desconocida. En nuestro estudio hemos encontrado una baja frecuencia de sensibilización y relevancia presente.

Nuestro trabajo muestra la factibilidad de organizar la información en dermatitis de contacto en un registro multicéntrico adaptado a Internet, lo cual garantiza una estandarización completa de los datos, permitiendo realizar una vigilancia epidemiológica en tiempo real¹¹.

Nuestro estudio tiene dos limitaciones fundamentales. La crisis de la COVID-19 conllevó dificultades para conseguir algunos alérgenos y una importante disminución de la participación de los centros del REIDAC durante el año 2020. Otra limitación es la valoración subjetiva de la relevancia de las pruebas epicutáneas, siendo ésta una limitación inherente a la mayoría de los estudios epidemiológicos en DAC⁵.

Conclusiones

Dado que el número de alérgenos en la batería estándar es limitado, y en sus actualizaciones se debe valorar la inclusión de alérgenos nuevos y eliminar los obsoletos, nuestro trabajo aporta datos epidemiológicos que sustentan estas posibles modificaciones.

Asimismo, ponemos de manifiesto la utilidad de organizar la información en dermatitis de contacto mediante un registro multicéntrico basado en Internet, a partir del cual se pueden desarrollar, de forma práctica y flexible, estudios que contribuyen a la actualización epidemiológica en este campo.

Financiación

El REIDAC ha recibido financiación de Sanofi, GlaxoSmithKline y Novartis en forma de donaciones no condicionadas. Los laboratorios financiadores no han participado en el diseño, análisis ni revisión del artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento al Dr. Jose Manuel Carrascosa Carrillo, del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, por la aportación de datos de su centro y su colaboración en la revisión final del artículo. Asimismo, agradecen a Dña. Marina de Vega, de la Unidad de Investigación de la AEDV, su ayuda inestimable en el escrupuloso mantenimiento del registro.

Bibliografía

- García-Gavín J, Armario-Hita JC, Fernández-Redondo V, Fernández-Vozmediano JM, Sánchez-Pérez J, Silvestre JF, et al. Importancia de la vigilancia epidemiológica en el eczema de contacto. La Red Española de Vigilancia de Alergia de Contacto. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:19-23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2010.10.003>.
- Uter W. European Surveillance System on Contact Allergies. Data Centre. <https://www.essca-dc.org/> [Consultado 21 Abr 2021].
- Borrego L. Registro de Dermatitis de Contacto de la AEDV. 2018, <https://dermatitis.contacto.aedv.es/> [Consultado 21 abril 2021].
- Hervella-Garcés M, García-Gavín J, Silvestre-Salvador JF. Actualización de la serie estándar española de pruebas alérgicas de contacto por el Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC) para 2016. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:559-66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2016.04.009>.
- Bruze M, Condé-Salazar L, Goossens A, Kanerva L, White IR. Thoughts on sensitizers in a standard patch test series. The European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1999 Nov;41:241-50, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1999.tb06154.x>.
- García-Gavín J, Mercader P, Descalzo MA, García-Doval I, Silvestre JF, Sánchez-Pérez J, et al. Efficiency in patch testing: the number needed to test to get one relevant result as a new approach in the evaluation of baseline series. *Br J Dermatol*. 2020 Aug;183:391-3, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.18975>.
- Camarasa JM. First epidemiological study of contact dermatitis in Spain - 1977. Spanish Contact Dermatitis Research Group. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1979;59:33-7, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/160734>.
- Wilkinson M, Goncalo M, Aerts O, Badulici S, Bennike NH, Bruynzeel D, et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis*. 2019 Jan;80:1-4, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.13155>.
- Wilkinson M, Gallo R, Goossens A, Johansen JD, Rustemeyer T, Sánchez-Pérez J, et al. A proposal to create an extension to the European baseline series. *Contact Dermatitis*. 2018 Feb;78:101-8, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12918>.
- Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Birchler A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015 Oct;73:195-221, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12432>.
- Borrego L. Past, Present, and Future of Contact Dermatitis Registries in the Internet Era. *Current Treatment Options in Allergy*. 2020;7:248-57, <http://dx.doi.org/10.1007/s40521-020-00261-z>.

12. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ, Lehmacher W, Aberer W, et al. National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population-adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40,000 patients from a multicenter study (IVDK). *Contact Dermatitis*. 1997 Nov;37:200–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1997.tb02435.x>.
13. Dittmar D, Schüttelaar MLA. Contact sensitization to hydroperoxides of limonene and linalool: Results of consecutive patch testing and clinical relevance. *Contact Dermatitis*. 2019 Feb;80:101–9, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.13137>.
14. Bennike NH, Palangi L, Christensson JB, Nilsson U, Zachariae C, Johansen JD, et al. Allergic contact dermatitis caused by hydroperoxides of limonene and dose-response relationship-A repeated open application test (ROAT) study. *Contact Dermatitis*. 2019 Apr;80:208–16, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.13168>.
15. Deza G, García-Bravo B, Silvestre JF, Pastor-Nieto MA, González-Pérez R, Heras-Mendoza F, et al. Contact sensitization to limonene and linalool hydroperoxides in Spain: a GEIDAC(*) prospective study. *Contact Dermatitis*. 2017 Feb;76:74–80, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12714>.
16. Romita P, Foti C, Masciopinto L, Netti E, Di Leo E, Calogiuri G, et al. Allergic contact dermatitis to acrylates. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017 Apr-Jun;31:529–34, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28685563>.
17. Rolls S, Chowdhury MM, Cooper S, Cousen P, Flynn AM, Ghaffar SA, et al. Recommendation to include hydroxyethyl (meth)acrylate in the British baseline patch test series. *Br J Dermatol*. 2019 Oct;181:811–7, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.17708>.
18. Stingeni L, Tramontana M, Bianchi L, Foti C, Patrino C, Gallo R, et al. Contact sensitivity to 2-hydroxyethyl methacrylate in consecutive patients: A 1-year multicentre SIDAPA study. *Contact Dermatitis*. 2019 Sep;81:216–8, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.13278>.
19. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Concomitant reactivity to methylisothiazolinone, benzisothiazolinone, and octylisothiazolinone. *International Network of Departments of Dermatology data, 2009-2013*. *Contact Dermatitis*. 2015 May;72:337–9, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12347>.
20. Isaksson M, Ryberg K, Goossens A, Bruze M. Recommendation to include a textile dye mix in the European baseline series. *Contact Dermatitis*. 2015;73:15–20, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12400>.
21. Stenton J, Dahlin J, Antelmi A, Bruze M, Svedman C, Zimerson E, et al. Patch testing with a textile dye mix with and without Disperse Orange 3. *Contact Dermatitis*. 2020 Nov;83:387–90, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.13660>.
22. García-Gavín J, Parente J, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by sodium metabisulfite: a challenging allergen: a case series and literature review. *Contact Dermatitis*. 2012 Nov;67:260–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02135.x>.
23. Ralph N, Verma S, Merry S, Lally A, Kirby B, Collins P. What is the relevance of contact allergy to sodium metabisulfite and which concentration of the allergen should we use? *Dermatitis*. 2015 Jul-Aug;26:162–5, <http://dx.doi.org/10.1097/der.0000000000000120>.
24. Rajpara S, Wilkinson MS, King CM, Gawkrödger DJ, English JSC, Statham BN, et al. The importance of propolis in patch testing: a multicentre survey. *Contact Dermatitis*. 2009 Nov;61:287–90, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01629.x>.
25. Shi Y, Nedorost S, Scheman L, Scheman A. Propolis Colophony, and Fragrance Cross-Reactivity and Allergic Contact Dermatitis. *Dermatitis*. 2016 May-Jun;27:123–6, <http://dx.doi.org/10.1097/der.0000000000000186>.
26. Yim E, Baquerizo Nole KL, Tosti A. Contact dermatitis caused by preservatives. *Dermatitis*. 2014 Sep-Oct;25:215–31, <http://dx.doi.org/10.1097/der.0000000000000061>.
27. Giménez-Arnu AM, Deza G, Bauer A, Johnston GA, Mahler V, Schüttelaar ML, et al. Contact allergy to preservatives: ESSCA* results with the baseline series, 2009-2012. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Apr;31:664–71, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14063>.
28. DeKoven JG, Warshaw EM, Zug KA, Maibach HI, Belsito DV, Sasseeville D, et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2015-2016. *Dermatitis*. 2018 Nov/Dec;29:297–309, <http://dx.doi.org/10.1097/der.0000000000000417>.
29. Paulsen E, Andersen KE. Clinical patterns of Compositae dermatitis in Danish monosensitized patients. *Contact Dermatitis*. 2018 Mar;78:185–93, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12916>.
30. Soriano LF, Bertram CG, Chowdhury MMU, Cousen P, Divekar P, Ghaffar SA, et al. Prevalence of allergic contact dermatitis to decyl and lauryl glucoside in the UK and Ireland. *Br J Dermatol*. 2020 Oct;14, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.19603>.
31. Loranger C, Alfalah M, Ferrier Le Bouedec MC, Sasseeville D. Alkyl Glucosides in Contact Dermatitis. *Dermatitis*. 2017 Jan/Feb;28:5–13, <http://dx.doi.org/10.1097/der.0000000000000240>.