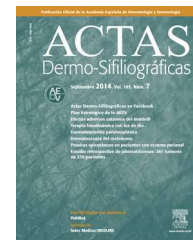


# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## REVISIÓN

# Dermatitis alérgica de contacto a cosméticos



P. González-Muñoz<sup>a,\*</sup>, L. Conde-Salazar<sup>b</sup> y S. Vañó-Galván<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio Dermatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio Dermatología, Escuela Nacional de Medicina del Trabajo, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Recibido el 19 de mayo de 2013; aceptado el 1 de diciembre de 2013

Disponible en Internet el 20 de marzo de 2014

### PALABRAS CLAVE

Cosméticos;  
Eccema alérgico de contacto;  
Fragancias;  
Conservantes;  
Tintes capilares;  
Fotoprotectores

### KEYWORDS

Cosmetics;  
Allergic contact dermatitis;  
Fragrances;  
Preservatives;  
Hair dye;  
Sunscreen

**Resumen** La dermatitis de contacto por cosméticos es un problema dermatológico frecuente, creciente, con un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes que lo padecen y con un importante coste invertido en la búsqueda de estrategias diagnósticas, terapéuticas y de prevención. Su prevalencia se ha estimado entre el 2 y el 4% de las consultas dermatológicas, y aproximadamente el 60% de los casos son de causa alérgica. Los productos de higiene e hidratación cutánea son los responsables de la mayoría de los casos, seguidos de los cosméticos ungüeaes y capilares. Las fragancias son la causa más frecuente de alergia a cosméticos, seguidos de los conservantes y los tintes capilares; pero todos los componentes, incluyendo los ingredientes naturales, deben ser considerados como potenciales sensibilizantes. A lo largo de este trabajo se detallarán los datos relevantes de los alérgenos más frecuentes de los productos cosméticos: fragancias, conservantes, antioxidantes, excipientes, surfactantes, humectantes y emulsificantes, ingredientes naturales, tintes capilares, fotoprotectores y cosméticos ungüeaes.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. Todos los derechos reservados.

### Allergic Contact Dermatitis Caused by Cosmetic Products

**Abstract** Contact dermatitis due to cosmetic products is a common dermatologic complaint that considerably affects the patient's quality of life. Diagnosis, treatment, and preventive strategies represent a substantial cost. This condition accounts for 2% to 4% of all visits to the dermatologist, and approximately 60% of cases are allergic in origin. Most cases are caused by skin hygiene and moisturizing products, followed by cosmetic hair and nail products. Fragrances are the most common cause of allergy to cosmetics, followed by preservatives and hair dyes; however, all components, including natural ingredients, should be considered potential sensitizers. We provide relevant information on the most frequent allergens in cosmetic products, namely, fragrances, preservatives, antioxidants, excipients, surfactants, humectants, emulsifiers, natural ingredients, hair dyes, sunscreens, and nail cosmetics.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [patrihrc@gmail.com](mailto:patrihrc@gmail.com) (P. González-Muñoz).

## Introducción

Según la legislación europea un cosmético es una sustancia o una mezcla de sustancias destinada a aplicarse en las superficies externas del cuerpo humano (epidermis, pelo, uñas, labios y genitales externos), en los dientes y/o en la mucosa de la cavidad oral, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto y/o corregir los olores corporales. Dentro de esta definición se incluyen los productos de higiene (geles, jabones...) e hidratación cutánea (cremas, lociones...), los cosméticos capilares (champús, tintes capilares...), las pastas de dientes, el maquillaje, los cosméticos ungueales (lacas de uñas, uñas artificiales...), las fragancias (desodorantes, perfumes...), los productos de depilación y los fotoprotectores. Estos cosméticos se pueden clasificar en productos *stay-on* o *leave-on*, destinados a permanecer durante tiempo en contacto con la superficie cutánea, y productos *rinse-off* o *wash-off*, que se deben eliminar con agua a los pocos minutos<sup>1</sup>.

## Epidemiología

La prevalencia de la dermatitis de contacto por cosméticos se ha situado entre el 2-4% de las consultas dermatológicas<sup>2</sup>, aunque está probablemente infraestimada ya que la mayoría de los pacientes con eccemas de contacto leves no consultan al especialista y se limitan a evitar el cosmético sospechoso<sup>3,4</sup>. Aproximadamente el 17% de los pacientes parcheados en una unidad de alergia cutánea refieren que sus lesiones son compatibles con una posible sensibilización a cosméticos, siendo el 59,04% de los parcheados por este motivo positivos para alguna prueba, con una mayor prevalencia de las mujeres frente a los hombres<sup>5</sup>. Los productos de higiene e hidratación cutánea son los responsables de la mayoría de las dermatitis de contacto, seguidos del maquillaje, los cosméticos capilares y ungueales<sup>6-8</sup>.

## Clínica

La manifestación clínica de una dermatitis de contacto por cosméticos depende de varios factores como el producto usado, el lugar de aplicación, la frecuencia de uso, el tiempo de contacto y ciertas características individuales del paciente<sup>9,10</sup>. La región facial es la localización más frecuente de la dermatitis de contacto, en especial los párpados (figs. 1 y 2)<sup>9</sup>.

## Principales alérgenos

La identificación de los alérgenos responsables de una dermatitis alérgica de contacto (DAC) por cosméticos cobra importancia a partir de 1997, ya que desde entonces es obligatorio en Europa que en el etiquetado de estos productos aparezca su composición química<sup>2</sup>.

Las fragancias son la causa más frecuente de alergia a cosméticos<sup>5,7,9-12</sup>, seguidas de los conservantes y los tintes capilares<sup>2,5,7-10</sup>. Aproximadamente la mitad de las pruebas positivas se detectan mediante la batería estándar<sup>2,13</sup>, y de los alérgenos que la componen la mezcla de perfumes,



**Figura 1** Eccema alérgico de contacto leve de párpados tras aplicación de un producto cosmético.



**Figura 2** Eccema crónico liquenificado de párpados secundaria a la cocamidopropilbetaína presente en un cosmético.

el Kathon CG® (metilcloroisotiazolinona/isotiazolinona) y la parafenilendiamina (PPD) son los más prevalentes<sup>2,5</sup>.

Cuando se sospecha que un cosmético es el responsable de la dermatitis de contacto, y con el objetivo de aumentar el rendimiento diagnóstico, es importante ampliar la batería de pruebas epicutáneas con los productos propios del paciente, ya que se ha estimado que el 15% de los pacientes presenta al menos una prueba positiva a sus propios cosméticos<sup>14</sup>.

A continuación detallaremos los datos relevantes de los alérgenos más frecuentes. Primero se expondrán los alérgenos comunes a muchos cosméticos (fragancias, conservantes, antioxidantes, excipientes, emulsificantes, humectantes, surfactantes e ingredientes naturales) y posteriormente los específicos de varias categorías (tintes capilares, fotoprotectores y cosméticos ungueales).

## Fragancias

Una fragancia es cualquier ingrediente básico utilizado en la fabricación o manufactura de materiales por sus propiedades olorosas. Un perfume es una composición creativa o producto compuesto entre 10 y 300 fragancias<sup>12</sup>.



**Figura 3** Eccema alérgico de contacto en la región cervical anterior por fragancias.



**Figura 4** Eccema de contacto alérgico en axila por un desodorante que contenía Lyrat.

Las fragancias representan la segunda causa más frecuente de alergia de contacto en nuestro medio tras la alergia a metales<sup>15-18</sup>, con una positividad en las pruebas de contacto que varía entre un 1,7 y un 15,1%<sup>19-21</sup>, y son la causa más frecuente de alergia a cosméticos (fig. 3)<sup>9,10,12,22,23</sup>.

La regulación europea actual obliga desde 2005 a la declaración de 26 fragancias (tabla 1) reconocidas como alérgenos de contacto en las etiquetas de productos cosméticos y domésticos si sus concentraciones exceden las 10 partes por millón (ppm) en productos *leave-on* y 100 ppm en productos *rinse-off*<sup>12</sup>. Se ha estimado que la prevalencia de sensibilización a las mismas es de un 7,6%<sup>19</sup>.

Los cosméticos más relacionados con la sensibilización a fragancias son los perfumes, siendo los productos *leave-on* causa más frecuente de alergia a fragancias que los productos *rinse-off*<sup>24</sup>. El hidroxicitronelal y el geraniol son las fragancias que más frecuentemente contienen los perfumes, mientras que el linalol, limoneno y citronelol son los más comunes en los productos de higiene e hidratación diaria<sup>12</sup>. Un alérgeno de importancia en la DAC por desodorantes

es el hidroxiiisohexil 3-ciclohexano carboxaldehído conocido como Lyrat<sup>25</sup> (fig. 4).

El Grupo Español de Investigación en Dermatitis Alérgica de Contacto (GEIDAC) incluyó desde el 1 de enero de 2012 la mezcla de fragancias II en la batería de pruebas estándar. Esta acción ha permitido incrementar la sensibilidad de detección para las fragancias en un 15% con respecto a los marcadores clásicos para fragancias, el bálsamo de Perú y la mezcla de fragancias I<sup>20,26</sup>.

El bálsamo de Perú (BP) es una resina natural extraída del árbol *Myroxylon pereirae* que está compuesta por unas 250 sustancias químicas diferentes, muchas de ellas desconocidas. Algunas de ellas son fragancias como el alcohol cinámico, aldehído cinámico, eugenol e isoeugenol. Como marcador de fragancias es positivo en aproximadamente el 50% de los pacientes con sospecha de alergia a fragancias<sup>23,26</sup>.

La mezcla de fragancias I (MF I) contiene un 1% de cada una de las siguientes 8 sustancias: aldehído amilcinámico, alcohol cinámico, aldehído cinámico, hidroxicitronelal, geraniol, eugenol, isoeugenol y musgo de encina o *Evernia prunastri*<sup>26</sup>, siendo este último el alérgeno más frecuente y el aldehído amilcinámico el menos frecuente dentro de este grupo<sup>21</sup>. Algunas baterías de MF I contienen sesquioleato de sorbitán al 5% para mejorar la vehiculización de las fragancias. Dado que esta sustancia tiene por sí misma capacidad alérgica, se ha estimado que aproximadamente un 17,7% de los resultados positivos a MF I son en realidad falsos positivos secundarios a la sensibilización a este emulsionante. Por ello se recomienda incluir al sesquioleato de sorbitán en la serie específica de fragancias<sup>21,26</sup>. La prevalencia estimada de sensibilización a MF I en la población general varía entre el 7,2 y el 11,5%<sup>27</sup>. La MF I es la más relevante en el diagnóstico de alergia a fragancias<sup>28</sup> e identifica aproximadamente entre el 70 y el 80% de estos casos<sup>26</sup>.

La mezcla de fragancias II (MF II) incluye 6 fragancias, que en orden decreciente de prevalencia son el Lyrat<sup>®</sup>, el 3,7 dimetil-[2,6]-octadienal o citral, el farnesol, el aldehído hexilcinámico, la cumarina y el citronelol<sup>26,29</sup>. Se estima una prevalencia en la población del 5%, considerándose el segundo marcador en importancia para detectar alergia a fragancias. Si esta mezcla no estuviera incluida en la serie

**Tabla 1** Lista de 26 fragancias de declaración obligatoria en la etiqueta de productos cosméticos, según la séptima enmienda de la Directiva Europea de Cosmética

Cinamal	Farnesol
Geraniol	Bencilo alcohol
Evernia prunasti	Bencilo salicilato
Alcohol cinámico	Linalool
Eugenol	Limonene
Hidroxicitronelal	Butilfenil metilpropional
Isoeugenol	Anisyl alcohol
α-Amilcinamal	Bencilo cinamato
Citral	Bencilo benzoato
Cumarina	2-octionato de metilo
Hidroxiiisohexil 3-ciclohexano carboxaldehído	Evernia furfurácea
α-Isometil ionone	Amilcinámico
Citronelol	α-Hexilcinamal

estándar, aproximadamente un 15% de pacientes alérgicos a fragancias no serían identificados<sup>28-30</sup>. El 42% de los pacientes que reaccionan positivamente frente a MF II también lo hacen frente a FM I<sup>29</sup>.

El Lyral® es un alérgeno muy frecuente en Europa, con una prevalencia estimada en la población general del 1-3%<sup>26</sup>. En 2003 se reguló el límite máximo permitido en los cosméticos tanto *leave-on* como *rinse-off* al 1,5%<sup>31</sup>, tras lo cual se ha observado una tendencia a la disminución de la sensibilización a este producto en los últimos años<sup>32</sup>. Para individuos ya sensibilizados a este compuesto se recomienda una concentración en los cosméticos en el rango de 0,009-0,027%<sup>33</sup>.

Siempre que uno o varios de los marcadores de fragancias sean positivos en la batería estándar se recomienda testar la serie específica y completar el estudio realizando pruebas con productos propios del paciente<sup>19,20</sup>. Se ha comprobado que mezclar fragancias implica una mayor alergenicidad si lo comparamos con cada fragancia por aislado<sup>34</sup>, y que la piel irritada es un factor de riesgo para el desarrollo de polisensibilizaciones a fragancias<sup>35</sup>.

Existen además fragancias emergentes que están demostrando recientemente una frecuencia de sensibilización significativa. Uno de ellos es el linalool (dimetil octadienol), una fragancia presente de manera natural en muchos aceites esenciales, cuya positividad se ha estimado en el 1,3%<sup>26</sup>. Como sustancia pura tiene baja capacidad sensibilizante, pero los productos resultantes de su oxidación son muy alergénicos<sup>36,37</sup>. Otra fragancia no incluida ni en las mezclas ni en la serie específica, con una prevalencia de positividad del 0,5% es el majantol (trimetil-bencenopropanol)<sup>26</sup>.

## Conservantes

Para evitar la degradación biológica de los cosméticos por parte de los microorganismos que frecuentemente los contaminan se añaden a su composición los conservantes<sup>38</sup>. En el mercado existe una gran variedad de estos productos. Sin embargo, el conservante ideal, aquel con un buen espectro antimicrobiano, estable, eficaz en un amplio margen de pH, no tóxico, no irritante y sin capacidad sensibilizante todavía no está identificado<sup>39</sup>. Los parabenos son los conservantes más empleados en los cosméticos, seguidos de los liberadores de formaldehído y las isotiazolinonas<sup>10,40</sup>. Los conservantes con mayor prevalencia de sensibilización son el metildibromoglutaronitrilo, el formaldehído y el Kathon CG, mientras que los parabenos son los de menor prevalencia<sup>41</sup>.

## Parabenos

Los parabenos son una familia de alquil-ésteres (metil-, etil-, propil-, butil- y bencilparabeno) del ácido parahidroxibenzoico. Dadas sus óptimas propiedades son uno de los conservantes más utilizados en productos cosméticos, farmacológicos y de alimentación<sup>9</sup>. De hecho, son el conservante más empleado en los productos cosméticos<sup>39</sup> y la *Food and Drug Administration* les ha otorgado el segundo puesto dentro de los ingredientes más comunes en las formulaciones cosméticas, superados únicamente por el agua<sup>42</sup>. En un estudio europeo se evidenció que el 99% de los cosméticos *leave-on* y el 77% de los *rinse-off* contenían en su composición parabenos<sup>10</sup>.

Su capacidad de sensibilización como conservantes de cosméticos (aplicados sobre piel sana) es baja, en torno al

1%, siendo uno de los conservantes con las tasas más bajas de sensibilización<sup>9,41,42</sup>. Sin embargo, los casos de sensibilización con preparados terapéuticos (aplicados sobre piel dañada) son mucho mayores. Es sorprendente observar que con mucha frecuencia las personas que han desarrollado una DAC a los parabenos tras aplicarlos sobre piel dañada son capaces de utilizar cosméticos con parabenos; y que los pacientes sensibilizados vía tópica toleran perfectamente la ingesta oral de parabenos. A este comportamiento peculiar de estas sustancias se le ha denominado «la paradoja de los parabenos»<sup>42</sup>.

## Formaldehído y liberadores de formaldehído

El formaldehído es un alérgeno muy ubicuo, ya que además de emplearse como conservante en muchos productos cosméticos, domésticos y de uso industrial está presente como contaminante en múltiples productos<sup>43</sup>. Es una causa común de DAC, estimándose en España una prevalencia de sensibilización del 2%<sup>43,44</sup>, mientras que en EE. UU. esta se sitúa en torno a un 8-9%<sup>45</sup>. De Groot demostró que en EE. UU. no existe una mayor cantidad de cosméticos que contengan formaldehído en comparación con Europa<sup>46</sup>, por lo que estas diferencias podrían explicarse por las diferencias en la legislación: mientras que en la Unión Europea el límite máximo de concentración de formaldehído en los cosméticos es del 0,2% (0,1% en productos de higiene oral), en EE. UU. no existe una normativa específica<sup>43,45</sup>. Aunque su uso había disminuido sustituido por conservantes más seguros como los liberadores de formaldehído, y con ello la prevalencia de sensibilizaciones<sup>9,47</sup>, parece estar detectándose un nuevo incremento<sup>23,41</sup>.

Los liberadores de formaldehído son moléculas que, en presencia de agua, liberan formaldehído en cantidad variable dependiendo del tipo de conservante empleado, su concentración y la cantidad de agua presente en el producto<sup>39</sup>. Aunque existen más de 40 sustancias descritas son solo una minoría las que se manejan en una unidad de alergia cutánea. Las más empleadas en los productos cosméticos y enumeradas en orden creciente de liberación de formaldehído son: 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol (bronopol) < imidazolidinil urea (IU) < dimetilol-dimetil hidantoína (DMDMH) < diazolidinil urea (DU) < quaternium 15<sup>43</sup>. Al igual que ocurre con el formaldehído, la prevalencia de sensibilización a liberadores de formaldehído es más elevada en EE. UU. que en Europa<sup>43,45,48</sup>.

Aproximadamente el 34% de los pacientes alérgicos a formaldehído también muestran sensibilización a algún liberador de formaldehído, en particular el quaternium 15 y el bronopol, en menor medida<sup>44</sup>. Se ha estimado que el 15% de las reacciones positivas a bronopol y el 40-60% de las reacciones positivas a los otros liberadores de formaldehído se deben a la liberación de formaldehído<sup>49</sup>. Sin embargo, se ha demostrado en diferentes estudios que no toda la alergia a liberadores de formaldehído es debida a la liberación de formaldehído, sino que existen también otros componentes de estas sustancias que pueden actuar como alérgenos e inducir sensibilización<sup>44,50</sup>.

**Quaternium 15.** En Europa la prevalencia de sensibilización a quaternium 15 varía entre un 0,6 y un 1,9%<sup>51</sup>, y en España se estima en un 1,27%<sup>43</sup>. Es la molécula de este grupo que libera más cantidad de formaldehído y la que presenta mayor capacidad sensibilizante<sup>39,43,47</sup>. Más de la mitad de

los pacientes que reaccionan positivamente frente a quaternium 15 también lo hacen frente a formaldehído, mientras que aproximadamente el 40% de los pacientes sensibilizados a formaldehído también lo son a quaternium 15<sup>52</sup>. Es el único liberador de formaldehído incluido en las series estándar, aunque en algunos centros también la diazolidinil urea y la imidazolidinil urea se testan en la batería estándar para intentar mejorar el estudio<sup>48</sup>.

**Diazolidinil urea.** La DU comparada con la IU libera mayor cantidad de formaldehído, tiene un mayor espectro antimicrobiano y posee una mayor capacidad sensibilizante y conservante<sup>39</sup>. En Europa la prevalencia de sensibilización a DU varía entre 0,5 y 1,4%, considerándose relevantes el 24-74% de las reacciones positivas<sup>43,48</sup>. Los pacientes alérgicos a DU presentan reacciones cruzadas con el formaldehído y con otros liberadores de formaldehído<sup>47</sup>. De la descomposición de esta molécula se obtienen al menos 4 productos, de los cuales el (4-hidroximetil-2,5-dioximidazolidina-4-il)-urea (HU) y el (3,4-bis-hidroximetil-2,5-dioximidazolidina-4-il)-urea (3,4-BHU) son los más relevantes en los cosméticos<sup>53</sup>. Tanto el HU como el 3,4-BHU están presentes en la degradación de la IU, lo que podría explicar los numerosos casos descritos de cosensibilización a estos 2 liberadores independientemente del formaldehído<sup>43,54,55</sup>. Entre el 12 y el 81% de los pacientes que presentan una sensibilización a DU también reaccionan frente a formaldehído<sup>48</sup>.

**Imidazolidinil urea.** La imidazolidinil urea (IU) es después del bronopol el conservante de este grupo que menos formaldehído libera<sup>43</sup>, aproximadamente 1/8 del quaternium 15<sup>39</sup>. En Europa la prevalencia de sensibilización a IU oscila entre el 0,3 y el 1,4%, considerándose relevantes el 21-90% de las reacciones positivas<sup>43,48</sup>. IU está formada por al menos 7 compuestos químicos, siendo la alantonina, el HU, el 3,4-BHU y el (3-hidroximetil-2,5-dioxoimidazolidinil-4-il)-urea los principales compuestos obtenidos en su degradación<sup>55</sup>. IU muestra reacciones cruzadas tanto frente al formaldehído como frente a otros liberadores de formaldehído<sup>47</sup>. Las reacciones cruzadas con la DU son muy frecuentes, siendo el HU y el 3,4-BHU compuestos de degradación que comparten ambas moléculas, unos de los responsables de las cosensibilizaciones<sup>55</sup>. Aproximadamente entre un 11-63% de los pacientes que reaccionan frente a IU también lo hacen frente a formaldehído<sup>43</sup>. Cuando IU o DU se asocian a quaternium 15 se considera que el responsable de la reacción es el formaldehído, ya que estos liberadores no están estructuralmente relacionados<sup>43</sup>.

**Dimetilol dimetil hidantoína.** No existen datos actualizados de la prevalencia de sensibilización a dimetilol dimetil hidantoína (DMDMH) en Europa, estimándose la misma en un 0,5-3,4% en EE. UU., y considerándose relevantes el 15-86% de las reacciones positivas<sup>48</sup>. DMDMH, IU y DU pertenecen al grupo de las hidantoínas, lo que podría explicar los casos de cosensibilizaciones entre estas moléculas químicamente relacionadas, independientemente del formaldehído<sup>43,50</sup>. Aproximadamente uno de cada 5 pacientes sensibilizados a formaldehído reacciona a DMDMH<sup>43</sup>.

**Bronopol.** La prevalencia de sensibilización a bronopol en Europa es muy baja, estimándose entre un 0,4-1,2%, con una relevancia de las reacciones positivas entre un 7-80%<sup>48</sup>. De la descomposición del bronopol se obtiene además de formaldehído, bromonitroetanol y tris(hidroximetil)nitrometano<sup>50</sup>. En menos de un 25% de los

casos de sensibilización a bronopol los pacientes reaccionan también a formaldehído, y menos del 10% de los pacientes alérgicos a formaldehído reaccionan a bronopol<sup>43</sup>. Además la sensibilidad a este conservante no se suele asociar a otros liberadores<sup>43</sup>.

**Otros.** Otros conservantes empleados en productos cosméticos e incluidos dentro del grupo de liberadores de formaldehído son el benzilhemiformal, el 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano y el sodio hidroximetilglicinato, pero son sensibilizantes muy poco frecuentes o al menos escasamente publicados en la literatura<sup>48</sup>.

Actualmente no existen estudios publicados que aporten datos suficientes que permitan conocer si los agentes liberadores de formaldehído suponen realmente un riesgo para los pacientes sensibilizados a formaldehído. Por ello en la literatura aún existe controversia en el abordaje terapéutico de los pacientes alérgicos a formaldehído. Mientras que algunos defienden que no es necesario evitar todos los liberadores<sup>56</sup>, la mayoría de los artículos más recientes recomiendan que los pacientes alérgicos a formaldehído eviten también todos los liberadores, y en caso de que no exista alternativa emplear productos conservados con bronopol realizando previamente un test de provocación<sup>43,49</sup>.

### Isotiazolinonas

Son uno de los conservantes más frecuentemente empleados, estimándose que el 23% de los cosméticos contienen isotiazolinonas<sup>40</sup>.

El Kathon CG es una mezcla de metilcloroisotiazolinona (MCI) y metilisotiazolinona (MI) en proporción 3:1, siendo la MCI la fracción más alérgica de la combinación<sup>57,58</sup>. Es junto al formaldehído, quaternium 15, iodopropinil butil carbamato y metildibromoglutaronitrilo (MDBGN) una de las causas más frecuentes de alergia de contacto a conservantes; sin embargo de estos 5 la MCI/MI es la que tiene la mayor relevancia clínica<sup>59</sup>. Debido a su gran capacidad sensibilizante la concentración máxima permitida en Europa se reguló en 15 ppm tanto en cosméticos *rinse-off* como en *leave-on* (en EE. UU. 15 ppm en cosméticos *rinse-off* y 7,5 ppm en cosméticos *leave-on*)<sup>60</sup>. A pesar de estas modificaciones se ha observado un aumento en la prevalencia de sensibilización a este conservante, pasando de un 2,3% en 2009 a un 3,9% en 2011<sup>61</sup>. Se ha postulado que el incremento del uso de la MI sin MCI como conservante ha derivado en una mayor sensibilización a MI, y secundariamente por reacción cruzada en un incremento en la positividad de las reacciones a MCI/MI<sup>61</sup>. Aunque está incluido en las series estándar a una concentración de 100 ppm aq., se ha estimado que a esta concentración entre el 24-50% de los casos no se diagnostican<sup>60</sup> (figs. 5 y 6).

La MI ha sido catalogada por la Sociedad Americana de Dermatitis de Contacto como el alérgeno de contacto del año 2013<sup>59</sup>. Como conservante es menos eficaz que el Kathon CG, por lo que se requieren mayores concentraciones (100 ppm) de producto, pero también menos sensibilizante<sup>62</sup>. Se ha estimado una prevalencia de sensibilización en Europa a MI del 1,5%<sup>59</sup>, aunque se ha comprobado que en el periodo de 2009 a 2011 ha habido un aumento importante en la sensibilización a este conservante<sup>61</sup>. El porcentaje de cosensibilizaciones a ambos compuestos es variable, estimándose que entre el 40-67% de los pacientes que reaccionan frente a MI también lo hacen frente a



**Figura 5** Positividad intensa en la prueba epicutánea frente a Kathon CG.



**Figura 6** Ecema alérgico de contacto en manos secundario a Kathon CG.

MCI/MI<sup>59</sup>. Si se sospecha una sensibilización a isotiazolinonas, tanto la mezcla MCI/MI como la MI aislada deben ser parcheadas, ya que si se parchea solo con MCI/MI aproximadamente el 40% de las alergias a MI no se diagnostican. Ello es debido a que la concentración de MI en el parche de Kathon CG (25 ppm) es mucho menor que en el parche del conservante aislado (75 ppm)<sup>59,62</sup>.

#### Metildibromoglutaronitrilo

Este conservante fue introducido en Europa en 1985 y se emplea bien de manera aislada, bien en combinación con fenoxietanol (1:4), lo que se conoce como Euxyl K400, siendo el MDGN la principal fuente de sensibilización (el fenoxietanol es un alérgeno de contacto muy infrecuente)<sup>63,64</sup>. La incidencia de sensibilización a este conservante fue aumentando progresivamente hasta alcanzar en Europa una prevalencia aproximada del 4% en 2005<sup>41</sup>. Desde entonces se han ido estableciendo medidas regulatorias, que culminaron en 2008 con la prohibición del uso de MDGN en cosméticos *leave-on*, con lo que se ha objetivado un descenso significativo de la alergia de contacto a este conservante<sup>65</sup>. Se ha establecido que una concentración de MDGN de 50 ppm en

cosméticos *rinse-off* es segura para pacientes sensibilizados a MDGN<sup>66</sup>.

#### Iodopropinil butil carbamato

El iodopropinil butil carbamato (IPBC) se ha incorporado recientemente como conservante de los productos cosméticos, principalmente en las toallitas de higiene<sup>67,68</sup>. Es una de las causas más frecuentes de alergia de contacto a conservantes<sup>59</sup>.

#### Otros

Existen otros muchos conservantes empleados en los productos cosméticos, aunque con una importancia significativamente menor en cuanto a su frecuencia de uso y/o a su capacidad sensibilizante. Algunos ejemplos son timerosal, triclosán, ácido sórbico, benzalconio cloruro, clo-roacetamida, captan, alcohol cetílico y alcohol estearílico<sup>11</sup>, isopropil alcohol<sup>69</sup> y sodio dehidroacetato<sup>70</sup>.

#### Antioxidantes

Los antioxidantes son moléculas que protegen de los efectos de los radicales libres a otras moléculas, evitando o retardando su oxidación, y por tanto que adquieran un aspecto rancio y un olor desagradable. Se considera un grupo minoritario dentro de los alérgenos de los cosméticos. Entre sus principales sensibilizantes se incluyen los galatos, seguidos de otros como el butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), la terbutil hidroquinona y el ácido nordihidroguaiarético<sup>10,57</sup>. Otros antioxidantes, que se usan principalmente en fotoprotectores y en cremas antiedad, como son el acetato de tocoferol (vitamina E), el palmitato de retinol y el ácido ascórbico (vitamina C) son causas muy raras de DAC<sup>23</sup>. Sin embargo, recientemente se han descrito varios casos de DAC secundarios a la hidroxidecil ubiquinona o idebenona (análogo sintético de la coenzima Q10)<sup>71-73</sup>.

#### Galatos

Los galatos son ésteres alquílicos del ácido trihidroxibenzoico, siendo los más empleados el galato de propilo, el galato de octilo y el galato de dodecilo. Aunque estos alérgenos son ubicuos, los casos de sensibilización son relativamente escasos, estimándose su prevalencia en un 3,92%, lo que podría explicarse por el desarrollo de tolerancia oral inducida por la exposición repetida<sup>25,74</sup>. El mayor porcentaje de casos de DAC se debe al propil galato, ya que aunque no es el de mayor capacidad sensibilizante, es el más utilizado<sup>75</sup>. Los cosméticos, en concreto las barras labiales, son los productos implicados con mayor frecuencia en los casos de sensibilización a estas moléculas, lo que explica que la queilitis sea la manifestación clínica más habitual (figs. 7 y 8)<sup>25,74,75</sup>.

#### Excipientes, surfactantes, humectantes, emulsificantes y otros

Estas sustancias son ingredientes comunes en los productos cosméticos, pero considerados como causa poco frecuente de alergia cutánea a los mismos. Destacar sustancias clásicas como el propilenglicol, los alcoholes grasos como el alcohol cetílico y los alcoholes de



**Figura 7** Queilitis por galatos presentes en una barra labial.



**Figura 8** Positividad de la prueba epicutánea frente a propil galato.

la lana<sup>23</sup>. Sin embargo, se han ido introduciendo en el mercado nuevas moléculas y con ello las publicaciones que hacen referencia a su implicación como nuevos alérgenos en el campo de la cosmética. Entre ellos mencionar algunos de los más recientemente identificados: dicaprilil maleato<sup>23,67</sup>, cocamidopropilbetaína (CAPB)<sup>23,64,76,77</sup>, etilhexilglicerina<sup>23,78</sup>, bis-diglicerilpoliaciladipato-2<sup>79,80</sup>, octildodecil xilósido<sup>81</sup>, pentilenglicol<sup>23,82</sup>, isononil isonanoato y trioleil fosfato<sup>23,83</sup>, cerasín<sup>84</sup> ditiocarbamatos<sup>85</sup>, tetrahidroxipropil etilendiamina<sup>86</sup>, copolímeros como el C30-38 olefín/isopropil maleato/MA<sup>87</sup>.

### Cocamidopropilbetaína

Los cosméticos *leave-on* se han considerado causas infrecuentes de DAC, ya que además de ser productos que se eliminan con el aclarado, y por lo tanto la permanencia en la piel es breve, los alérgenos que contienen suelen tener poca capacidad sensibilizante. Una excepción es la cocamidopropilbetaína (CAPB), un agente tensoactivo no iónico con baja capacidad irritante, que se elabora a partir de la reacción química entre los ácidos grasos extraídos del aceite de coco y la 3-dimetilaminopropilamina, siendo esta última la fracción alérgica principal<sup>9,64,76,77</sup>. Este producto ha sido una causa relativamente frecuente de DAC a champús (fig. 2);

sin embargo la prevalencia actual de sensibilización es baja (0,27%)<sup>10</sup>.

### Ingredientes naturales

Cada vez es más frecuente añadir a los cosméticos ingredientes naturales derivados de las plantas (por ejemplo avena, trigo, soja o sésamo), principalmente usados como fragancias, pero también aprovechando sus propiedades medicinales antiinflamatorias, antioxidantes y antipruriginosas<sup>88,89</sup>. Entre los pacientes con sospecha de DAC a cosméticos existe una alta prevalencia de sensibilización a extractos de plantas, siendo las más frecuentes la alergia al aceite del árbol de té<sup>90</sup> y los derivados de la familia Compositae o asteráceas<sup>91</sup>.

El principal problema es que estos ingredientes no están correctamente clasificados en las etiquetas de los productos (por ejemplo los aceites esenciales no se reconocen como fragancias), y por tanto la identificación por parte del paciente se ve dificultada. Por tanto se recomienda que los pacientes alérgicos a fragancias eviten también los cosméticos que tengan en su composición extractos de plantas<sup>23,90</sup>.

### Tintes capilares y productos de peluquería

Aunque la mayor parte de los casos descritos en la literatura de DAC por tintes capilares se deben a la p-fenilendiamina (PPD), existen otras muchas sustancias presentes en los tintes capilares consideradas como agentes con una gran capacidad sensibilizante<sup>92</sup>.

### p-Fenilendiamina

PPD es un producto que se utiliza como ingrediente de los colorantes de los tintes capilares permanentes y semipermanentes<sup>93</sup>. Aunque este ingrediente también se usa como colorante en otros productos cosméticos y no cosméticos<sup>10</sup>, la mayor parte de las sensibilizaciones a la PPD se producen por el contacto con tintes capilares, encontrándose una asociación significativa entre la positividad a PPD y la profesión de peluquero<sup>93</sup>. Se trata de una causa frecuente de DAC, estimándose una prevalencia de sensibilización a PPD en Europa del 4%, con una relevancia de las reacciones positivas que oscila entre 44-64%<sup>94</sup>.

Los derivados de la PPD, para-aminodifenilamina (PAD), o-nitro-p-fenilendiamina (ONPPD) y paratoluendiamina (PTD) son una causa menos frecuente de alergia cutánea a los tintes capilares, y su sensibilización puede estar justificada por las reacciones cruzadas entre ellos<sup>93</sup>.

### Otros sensibilizantes

Otros ingredientes presentes en los tintes capilares como el resorcinol, el m-aminophenol y el 4-amino-2-hidroxitolueno, pueden ser la causa de la DAC<sup>92,95</sup>. Además la sensibilización por contacto en la peluquería también puede estar producida por productos decolorantes (sales de persulfato)<sup>96</sup>, productos de permanente (tioglicolato de glicerina), sustancias conservantes, perfumes, tensoactivos de champús/acondicionadores (CAPB, proteínas animales hidrolizadas) o fotoprotectores<sup>10,23,97</sup>.

## Cosméticos ungueales: lacas ungueales y uñas artificiales

Las lacas ungueales están compuestas por varios tipos de ingredientes: resinas, disolventes, plastificantes, colorantes, agentes tixotrópicos y estabilizadores del color. La mayor parte de las reacciones alérgicas a las lacas de uñas están causadas por la resina formaldehído de toluensulfonamida, estimándose una prevalencia de sensibilización del 4%. Es importante tener en cuenta que más del 80% de las DAC aparecen en lugares distantes de la zona de contacto (labios, párpados, cuello y otras zonas de la cara). Alguno de los otros ingredientes de las lacas ungueales, como el formaldehído, la nitrocelulosa y otras resinas, entre otros, también pueden ser causa de DAC pero de manera mucho menos frecuente<sup>9,10,23,39,64,98</sup>.

Existen en el mercado varios tipos de uñas artificiales: acrílicas, de porcelana y de gel. El principal responsable de las DAC secundarias al uso de estas uñas son los acrilatos. En particular 3 metacrilatos son los alérgenos más frecuentes: etilenglicol dimetacrilato (EGDMA), 2-hidroxietil metacrilato (2-HEMA) y 2-hidroxipropil metacrilato (2-HPMA). La mayoría de los pacientes presenta una clínica de eccema en la punta y/o en los pliegues ungueales, en ocasiones acompañados de grados variables de distrofia ungueal, pero también pueden aparecer lesiones en sitios a distancia como la cara (párpados) y el cuello<sup>98-101</sup>.

## Fotoprotectores

El uso de sustancias protectoras del sol, tanto en fotoprotectores *per se* como en cosméticos, ha aumentado mucho en los últimos años debido a la gran importancia que se le ha dado a las propiedades carcinogénicas y de envejecimiento cutáneo de la radiación UV. La reacción adversa más frecuente al uso de estas sustancias es la irritativa, que ocurre en más del 15% de los usuarios<sup>64</sup>. La prevalencia de sensibilización entre los pacientes con sospecha de DAC es baja, probablemente menor del 1%<sup>10</sup>. Las benzofenonas, en especial la oxibenzona y los dibenzolmetanos, principalmente la avosobenzona, son las principales sustancias fotoprotectoras sensibilizantes. El ácido paraaminobenzoico (PABA) y sus derivados son sustancias hoy en día poco usadas, y por lo tanto su prevalencia como alérgenos es baja. Hasta el momento no se han descrito casos de alergia secundaria a los filtros físicos como el óxido de cinc y dióxido de titanio<sup>102,103</sup>. Aparte de las sustancias empleadas como fotoprotectores otros ingredientes pueden ser la causa de DAC<sup>104</sup>.

## Conclusión

La dermatitis de contacto a cosméticos es un problema dermatológico frecuente y creciente, que es necesario conocer y reconocer.

Las fragancias y los conservantes son los alérgenos más frecuentes de los cosméticos; sin embargo todos los ingredientes deben ser considerados como potenciales sensibilizantes.

Ante la sospecha clínica de una DAC por cosméticos es necesario realizar pruebas epicutáneas estándar, específicas

y con los productos propios del paciente. Una vez identificado el alérgeno responsable debemos informar y orientar al paciente sobre qué productos usar y cuáles evitar.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- White IR, de Groot AC. Cosmetic and skin care products. En: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin JP, editores. Contact dermatitis. 4th ed. Berlin: Springer; 2006. p. 493-506.
- Laguna C, de la Cuadra J, Martín-González B, Zaragoza V, Martínez-Casimiro L, Alegre V. Dermatitis alérgica de contacto por cosméticos. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:53-60.
- Lindberg M, Tammela M, Boström A, Fischer T, Inerot A, Sundberg K, et al. Are adverse skin reactions to cosmetics underestimated in the clinical assessment of contact dermatitis? A prospective study among 1,075 patients attending Swedish patch test clinics. *Acta Derm Venereol*. 2004;84:291-5.
- Berne B, Tammela M, Färm G, Inerot A, Lindberg M. Can the reporting of adverse skin reactions to cosmetics be improved? A prospective clinical study using a structured protocol. *Contact Dermatitis*. 2008;58:223-7.
- Conde-Salazar L, de La Cuadra J, Alomar A, García-Pérez A, García-Bravo B, Giménez Cama-Rasa JM, et al. Incidencia de sensibilizaciones por cosméticos (GEIDC-1991). *Actas Dermosifiliogr*. 1992;83:383-6.
- De Groot AC, Bruynzeel DP, Bos JD, van der Meer HL, van Joost T, Jagtman BA, et al. The allergens in cosmetics. *Arch Dermatol*. 1988;124:1525-9.
- Adams RM, Maibach HI. A five-year study of cosmetics reactions. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:1062-9.
- Boonchai W, Desomchoke R, Iamtharachai P. Trend of contact allergy to cosmetics ingredients in Thais over a period of 10 years. *Contact Dermatitis*. 2011;65:311-6.
- De Groot A. Fatal attractiveness: The shady side of cosmetics. *Clin Dermatol*. 1998;16:167-79.
- Orton DI, Wilkinson JD. Cosmetic allergy: Incidence, diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:327-37.
- Kohl L, Blondeel A, Song M. Allergic contact dermatitis from cosmetics. Retrospective analysis of 819 patch-tested patients. *Dermatology*. 2002;204:334-7.
- Arribas MP, Soro P, Silvestre JF. Dermatitis de contacto por fragancias. Parte I. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:874-9.
- Hervella-Garcés M, Fernández-Redondo V. La dermatitis de contacto en el siglo XXI. La apuesta del Grupo Español de Investigación en Dermatitis de contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC). *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:345-7.
- Tammela M, Lindberg M, Isaksson M, Inerot A, Rudel J, Berne B. Patch testing with own cosmetics-a prospective study of testing and reporting of adverse effects to the Swedish Medical Products Agency. *Contact Dermatitis*. 2012;67:42-6.
- Bordel-Gómez MT, Miranda-Romero A, Castrodeza-Sanz J. Epidemiología de la dermatitis de contacto: prevalencia de sensibilización a diferentes alérgenos y factores asociados. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:59-75.
- García-Gavín J, Armario-Hita JC, Fernández-Redondo V, Fernández-Vozmediano JM, Sánchez-Pérez J, Silvestre JF, et al. Epidemiología del eczema de contacto en España. Resultados de la Red Española de Vigilancia en Alergia de Contacto (REVAC) durante el año 2008. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:98-105.



17. Aguilar-Bernier M, Bernal-Ruiz AI, Rivas-Ruiz F, Fernández-Morano MT, de Troya-Martín M. Sensibilización de contacto a alérgenos de la serie estándar en el Hospital Costa del Sol: estudio retrospectivo (2005-2010). *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:223-8.
18. Uter W, Aberer W, Armario-Hita JC, Fernández-Vozmediano JM, Ayala F, Balato A, et al. Current patch test results with the European baseline series and extensions to it from the European Surveillance System on Contact Allergy network, 2007-2008. *Contact Dermatitis*. 2012;67:9-19.
19. Heisterberg MV, Menné T, Johansen JD. Contact allergy to the 26 specific fragrance ingredients to be declared on cosmetics products in accordance with the EU cosmetics directive. *Contact Dermatitis*. 2011;65:266-75.
20. Cuesta L, Silvestre JF, Toledo F, Lucas A, Pérez-Crespo M, Ballester I. Fragrance contact allergy: A 4-year retrospective study. *Contact Dermatitis*. 2010;63:77-84.
21. Uter W, Geier J, Frosch P, Schnuch A. Contact allergy to fragrances: Current patch test results (2005-2008) from the Information Network of Departments of Dermatology. *Contact Dermatitis*. 2010;63:254-61.
22. Arribas MP, Soro P, Silvestre JF. Dermatitis de contacto por fragancias. Parte II. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;104:29-37.
23. Goossens A. Contact-allergic reactions to cosmetics. *J Allergy (Cairo)*. 2011;2011:1-6.
24. Nardelli A, Drieghe J, Claes L, Boey L, Goossens A. Fragrance allergens in specific cosmetics products. *Contact Dermatitis*. 2011;64:212-9.
25. Watkins S, Zippin J. Allergic contact dermatitis and cosmetics. *Cutis*. 2012;90:201-4.
26. Heras F, Díaz-Recuero MJ, Cabello MJ, Conde-Salazar L. Sensibilización al Lyrál. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:374-8.
27. Mortz CG, Andersen KE. Fragrance mix I patch test reactions in 5,006 consecutive dermatitis patients tested simultaneously with TRUE Test® and Trolab® test material. *Contact Dermatitis*. 2010;63:248-53.
28. Heisterberg MV, Andersen KE, Avnstorp C, Kristensen B, Kristensen O, Kaaber K, et al. Fragrance mix II in the baseline series contributes significantly to detection of fragrance allergy. *Contact Dermatitis*. 2010;63:270-6.
29. Krauthaim A, Uter W, Frosch P, Schnuch A, Geier J. Patch testing with fragrance mix III: results of the IVDK 2005-2008. *Contact Dermatitis*. 2010;63:262-9.
30. Bruze M, Andersen KE, Goossens A. Recommendation to include fragrance mix 2 and hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrál®) in the European baseline patch test series. *Contact Dermatitis*. 2008;58:129-33.
31. Braendstrup P, Johansen JD. Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrál®) is still a frequent allergen. *Contact Dermatitis*. 2008;59:187-8.
32. Schnuch A, Geier J, Uter W. Is hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde sensitization declining in central Europe? *Contact Dermatitis*. 2012;67:47-57.
33. Schnuch A, Uter W, Dickel H, Szliska C, Schliemann S, Eben R, et al. Quantitative patch and repeated open application testing in hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde sensitive-patients. *Contact Dermatitis*. 2009;61:152-62.
34. Bonefeld CM, Nielsen MM, Rubin IMC, Vennegaard MT, Dabelsteen S, Giménez-Arnau E, et al. Enhanced sensitization and elicitation responses caused by mixtures of common fragrance allergens. *Contact Dermatitis*. 2011;65:336-42.
35. Nagtegaal MJ, Pentinga SE, Kuik J, Kezic S, Rustemeyer T. The role of the skin irritation response in polysensitization to fragrances. *Contact Dermatitis*. 2012;67:28-35.
36. Bråred Christensson J, Andersen KE, Bruze M, Johansen JD, García-Bravo B, Giménez Arnau A, et al. Air-oxidized linalool: A frequent cause of fragrance contact allergy. *Contact Dermatitis*. 2012;67:247-59.
37. Bråred Christensson J, Matura M, Gruvberger B, Bruze M, Karlberg AT. Linalool-a significant contact sensitizer after air exposure. *Contact Dermatitis*. 2010;62:32-41.
38. Lundov MD, Moesby L, Zachariae C, Johansen JD. Contamination versus preservation of cosmetics: A review on legislation, usage, infections, and contact allergy. *Contact Dermatitis*. 2009;60:70-8.
39. Fransway AF. The problem of preservation in the 1990: I. Statement of the problem, solution(s) of the industry, and the current use of formaldehyde and formaldehyde-releasing biocides. *Am J Contact Dermat*. 1991;2:6-23.
40. Yazar K, Johnsson S, Lind ML, Boman A, Lidén C. Preservatives and fragrances in selected consumer-available cosmetics and detergents. *Contact Dermatitis*. 2010;64:265-72.
41. Svedman C, Andersen KE, Brandão FM, Bruynzeel DP, Diepgen TL, Frosch PJ, et al. Follow-up of the monitored levels of preservative sensitivity in Europe: Overview of the years 2001-2008. *Contact Dermatitis*. 2012;67:306-20.
42. Díaz-Ley B, Heras-Mendoza F, Conde-Salazar Gómez L. Parabenos: ¿mito o realidad? *Piel*. 2006;21:231-40.
43. Latorre N, Silvestre JF, Monteagudo AF. Dermatitis de contacto alérgica por formaldehído y liberadores de formaldehído. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:86-97.
44. Latorre N, Borrego L, Fernández-Redondo V, García-Bravo B, Giménez-Arnau AM, Sánchez J, et al. Patch testing with formaldehyde and formaldehyde-releasers: Multicentre study in Spain (2005-2009). *Contact Dermatitis*. 2011;65:286-92.
45. De Groot AC, Maibach HI. Frequency of sensitization to common allergens: Comparison between Europe and the USA. *Contact Dermatitis*. 2010;62:325-9.
46. De Groot AC, Veenstra M. Formaldehyde-releasers in cosmetics in the USA and in Europe. *Contact Dermatitis*. 2010;62:221-4.
47. Fransway AF, Schmitz NA. The problem of preservation in the 1990: II. Formaldehyde and formaldehyde-releasing biocides: Incidences and cross-reactivity and the significance of the positive response to formaldehyde. *Am J Contact Dermat*. 1991;2:78-88.
48. De Groot AC, White IR, Flyvholm MA, Lensen G, Coenraads PJ. Formaldehyde-releasers in cosmetics: Relationship to formaldehyde contact allergy. Part 1. Characterization, frequency and relevance of sensitization, and frequency of use in cosmetics. *Contact Dermatitis*. 2010;62:2-17.
49. De Groot AC, White IR, Flyvholm MA, Lensen G, Coenraads PJ. Formaldehyde-releasers in cosmetics: relationship to formaldehyde contact allergy, experimental provocation tests, amount of formaldehyde released, and assessment of risk to consumers allergic to formaldehyde. *Contact Dermatitis*. 2010;62:18-31.
50. Kireche M, Giménez-Arnau E, Lepoittevin JP. Preservatives in cosmetics: Reactivity of allergenic formaldehyde-releasers towards amino acids through breakdown products other than formaldehyde. *Contact Dermatitis*. 2010;63:192-202.
51. De Groot AC, Coenraads PJ. Twenty-five years quaternium-15 in the European baseline series: Does it deserve its place there. *Contact Dermatitis*. 2010;62:210-20.
52. De Groot AC, Blok J, Coenraads PJ. Relationship between formaldehyde and quaternium-15 contact allergy. Influence of strength of patch test reactions. *Contact Dermatitis*. 2010;63:187-91.
53. Doi T, Kajimura K, Taguchi S. The different decomposition properties of diazolidinyl urea in cosmetics and patch test materials. *Contact Dermatitis*. 2011;65:81-91.
54. García-Gavín J, González-Vilas D, Fernández-Redondo V, Toribo J. Allergic contact dermatitis in a girl due to several cosmetics containing diazolidinyl-urea or imidazolidinyl-urea. *Contact Dermatitis*. 2010;63:49-54.

55. Doi T, Takeda A, Asada A, Kajimura K. Characterization of the decomposition of compounds derived from imidazolidinyl urea in cosmetics and patch test materials. *Contact Dermatitis*. 2012;67:248-92.
56. Hebert C, Rietschel RL. Formaldehyde and formaldehyde releasers: How much avoidance of cross-reacting agents is required. *Contact Dermatitis*. 2004;50:371-3.
57. Fransway AF. The problem of preservation in the 1990: III. Agents with preservative function independent of formaldehyde release. *Am J Contact Dermat*. 1991;2:145-74.
58. De Groot AC, Weyland JW, Kathon CG: A review. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18:350-8.
59. Castanedo-Tardana MP, Zug KA. Methylisothiazolinone. *Dermatitis*. 2013;24:2-6.
60. Cuesta L, Silvestre JF, Toledo F, Ballester I, Betloch I. Delayed hypersensitivity to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone not detected by the baseline series of the Spanish group. *Contact Dermatitis*. 2010;62:250-1.
61. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Recent increase in allergic reactions to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: Is methylisothiazolinone the culprit. *Contact Dermatitis*. 2012;67:334-41.
62. García-Gavín J, Vansina S, Kerre S, Naert A, Goossens A. Methylisothiazolinone, an emerging allergen in cosmetics. *Contact Dermatitis*. 2010;63:96-101.
63. Bordel-Gómez MT, Miranda-Romero A. Sensibilización de contacto al Euxyl k-400. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:201-4.
64. De Groot AC. Contact allergens-what's new? *Cosmetic dermatitis*. *Clin Dermatol*. 1997;15:485-91.
65. Johansen JD, Veien N, Laurberg G, Avnstorp C, Kaaber K, Andersen KE, et al. Decreasing trends in methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone contact allergy following regulatory intervention. *Contact Dermatitis*. 2008;59:48-51.
66. Heratizadeh A, Killig C, Worm M, Soost S, Simon D, Bauer A, et al. Quantitative repeated open application testing with a rinse-off product in methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone sensitive patients: Results of the IVDK. *Contact Dermatitis*. 2010;62:330-7.
67. Davies RF, Johnston GA. New and emerging cosmetic allergens. *Clin Dermatol*. 2011;29:311-5.
68. Natkunarajah J, Osborne V, Holden C. Allergic contact dermatitis to iodopropynyl butylcarbamate found in a cosmetic cleansing wipe. *Contact Dermatitis*. 2008;58:316-7.
69. García-Gavín J, Lissens R, Timmermans A, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by isopropyl alcohol: A missed allergen. *Contact Dermatitis*. 2011;65:101-6.
70. Milpied B, Collet E, Genillier N, Vigan M. Allergic contact dermatitis caused by sodium dehydroacetate, not hyaluronic acid, in Ialuste® cream. *Contact Dermatitis*. 2011;65:359-68.
71. Mc Aleer MA, Collins P. Allergic contact dermatitis to hydroxydecyl ubiquinone (idebenone) following application of anti-ageing cosmetic cream. *Contact Dermatitis*. 2008;59:178-9.
72. Natkunarajah J, Ostlere L. Allergic contact dermatitis to idebenone in an over-the-counter anti-ageing cream. *Contact Dermatitis*. 2008;58:239.
73. Fleming JD, White JM, White IR. Allergic contact dermatitis to hydroxydecyl ubiquinone: A newly described contact allergen in cosmetics. *Contact Dermatitis*. 2008;58:245.
74. García-Melgares ML, de la Cuadra J, Martín B, Laguna C, Martínez L, Alegre V. Sensibilización por galatos. Revisión de 46 casos. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:688-93.
75. Pérez A, Basketter DA, White IR, McFadden J. Positive rates to propyl gallate on patch testing: A change in trend. *Contact Dermatitis*. 2008;58:47-8.
76. Hervella M, Yanguas JI, Iglesias ME, Larrea M, Ros C, Gallego M. Alergia de contacto a 3-dimetilaminopropilamina y cocamidopropil betaína. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:189-95.
77. Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Uter W. Is cocamidopropyl betaine a contact allergen? Analysis of network data and short review of the literature. *Contact Dermatitis*. 2011;64:203-11.
78. Andersen KE. Ethylhexylglycerin- a contact allergen in cosmetic products. *Dermatitis*. 2012;23:291.
79. Shaw DW. Allergic contact dermatitis caused by bisdiglycerilpolyacryladipate-2 (Softisan® 649) owing to its 12-hydroxystearic acid content. *Contact Dermatitis*. 2011;65:369-70.
80. Du-Thanh A, Raison-Peyron N, Guillot B. Bisdiglycerilpolyacryladipate-2. An emergent allergen in cosmetics. *Contact Dermatitis*. 2011;64:353-62.
81. Wilkinson M, Powis RA. Octyldodecyl xyloside: A novel contact allergen. *Contact Dermatitis*. 2011;65:302-9.
82. Kerre S. Allergic contact dermatitis to pentylene glycol in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis*. 2008;58:122-3.
83. Goossens A, Verbruggen K, Cattaert N, Boey L. New cosmetic allergens: Isononyl isononanoate and trioleyl phosphate. *Contact Dermatitis*. 2008;59:320-1.
84. Powell M, Moreau L. Case report: Allergic contact cheilitis caused by ceresin wax. *Contact Dermatitis*. 2011;66:46-52.
85. Soga F, Katoh N, Inoue T, Kishimoto S. Allergic contact dermatitis as a result of diethyldithiocarbamate in a rubber cosmetic sponge. *Contact Dermatitis*. 2008;59:116-7.
86. Goossens A, Baret I, Swevers A. Allergic contact dermatitis caused by tetrahydroxypropyl ethylenediamine in cosmetic products. *Contact Dermatitis*. 2011;64:158-84.
87. Kai AC, White JML, White IR, Johnston G, McFadden JP. Contact dermatitis caused by C30-38 olefin/isopropyl maleate/MA copolymer in sunscreen. *Contact Dermatitis*. 2011;64:353-62.
88. Draelos ZD. Botanicals as topical agents. *Clin Dermatol*. 2001;19:474-7.
89. Vansina S, Deblide D, Morren MA, Goossens A. Sensitizing oat extracts in cosmetic creams: Is there an alternative. *Contact Dermatitis*. 2010;63:169-71.
90. Thomson KF, Wilkinson SM. Allergic contact dermatitis to plant extracts in patients with cosmetic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2000;142:84-8.
91. Paulsen E, Christensen LP, Andersen KE. Cosmetics and herbal remedies with Composite plant extracts-are they tolerated by Compositae-allergic patients. *Contact Dermatitis*. 2008;58:15-23.
92. Yazar K, Boman A, Lidén C. p-Phenylenediamine and other hair dye sensitizers in Spain. *Contact Dermatitis*. 2011;66:27-32.
93. Fernández-Vozmediano JM, Padilla-Moreno M, Armario-Hita JC, Carranza-Romero C. Patrón de sensibilización por contacto a parafenildiamina y su detección en tintes capilares. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:206-11.
94. Thyssen JP, White JM. Epidemiological data on consumer allergy to p-phenylenediamine. *Contact Dermatitis*. 2008;59:327-43.
95. Ellis RA, Wilkinson SM. Contact dermatitis to 4-amino-2-hydroxytoluene in hair dye. *Contact Dermatitis*. 2009;60:118-9.
96. Cruz MJ, de Vooght V, Muñoz X, Hoet PHM, Morell F, Nemery B, et al. Assessment of the sensitization potential of persulfate salts used for bleaching hair. *Contact Dermatitis*. 2009;60:85-90.
97. Uter W, Lessmann H, Geier J, Schnuch A. Contact allergy to ingredients of hair cosmetics in female hairdressers and clients—an 8-year analysis of IVDK data. *Contact Dermatitis*. 2003;49:236-40.
98. Jefferson J, Rich P. Update on nail cosmetics. *Dermatol Ther*. 2012;25:481-90.

99. Constandt L, Hecke EV, Naeyaert JM, Goossens A. Screening for contact allergy to artificial nails. *Contact Dermatitis*. 2005;52:73–7.
100. Aalto-Korte K, Henriks-Eckerman ML, Kuuliala O, Jolanki R. Occupational methacrylate and acrylate allergens- cross-reactions and possible screening allergens. *Contact Dermatitis*. 2010;63:301–12.
101. Roche E, de la Cuadra J, Alegre V. Sensibilización a acrilatos por uñas artificiales acrílicas. Revisión de 15 casos. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:788–94.
102. Scheuer E, Warshaw E. Sunscreen allergy: A review of epidemiology, clinical characteristics, and responsible allergens. *Dermatitis*. 2006;17:3–11.
103. Saraswat A. Contact allergy to topical corticosteroids and sunscreens. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78:552–9.
104. Sánchez-Pedreño P, García-Bravo B, Frías-Iniesta J. Contact allergy to tetrasodium EDTA in a sunscreen. *Contact Dermatitis*. 2009;61:125–6.