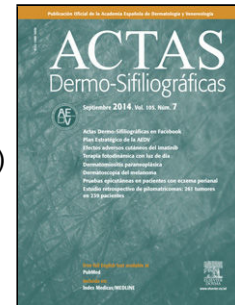


# Journal Pre-proof



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

CP. Hernández Fernández L. Borrego AM. Giménez Arnau T. Sanz Sánchez JM. Carrascosa Carrillo V. Zaragoza Ninet E. Serra Baldrich FJ. Miquel Miquel JF. Silvestre Salvador S. Córdoba Guijarro A. Sánchez Gil P. Mercader García F. Navarro Triviño F. Tous Romero M. Rodríguez Serna G. Melé Ninot I. Ruiz González E. Gómez de la Fuente MA. Pastor Nieto P. Sánchez-Pedreño Guillén J. Sánchez Pérez JJ. Pereyra Rodríguez ME. Gatica Ortega R. González Pérez I. García Doval MA. Gallego Descalzo

PII: S0001-7310(25)00106-1

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2024.10.063>

Reference: AD 4276

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 9 May 2024

Accepted Date: 6 October 2024

Please cite this article as: Hernández Fernández C, Borrego L, Giménez Arnau A, Sanz Sánchez T, Carrascosa Carrillo J, Zaragoza Ninet V, Serra Baldrich E, Miquel Miquel F, Silvestre Salvador J, Córdoba Guijarro S, Sánchez Gil A, Mercader García P, Navarro Triviño F, Tous Romero F, Rodríguez Serna M, Melé Ninot G, Ruiz González I, Gómez de la Fuente E, Pastor Nieto M, Sánchez-Pedreño Guillén P, Sánchez Pérez J, Pereyra Rodríguez J, Gatica Ortega M, González Pérez R, García Doval I, Gallego Descalzo M, ¿Debe continuar el hidroxiiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (LYRAL) en las baterías estándar de pruebas epicutáneas?, *Actas dermosifiliograficas* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.063>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Sección: artículo original

**¿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 STANDARD PATCH TEST SERIES?**

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

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. España.

<sup>b</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. España.

<sup>c</sup>Servicio de Dermatología. Hospital del Mar Research Institute. Barcelona. España.

<sup>d</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid. España.

<sup>e</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Barcelona. España.

<sup>f</sup>Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

<sup>g</sup>Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

<sup>h</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Valencia. España.

<sup>i</sup>Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario Doctor Balmis. ISABIAL. Alicante. España.

<sup>j</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. España.

<sup>k</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Madrid. España.

<sup>l</sup>Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. España.

<sup>m</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

<sup>n</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

<sup>o</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

<sup>p</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Sagrat Cor, Grupo Quirónsalud. Barcelona. España.

<sup>q</sup>Servicio de Dermatología. Complejo Asistencial Universitario de León. León. España.

<sup>r</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

<sup>s</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

<sup>t</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

<sup>u</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

<sup>v</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

<sup>w</sup>Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario de Toledo. Toledo. España.

<sup>x</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Araba. Universidad del País Vasco. Vitoria. España.

<sup>y</sup>Unidad de Investigación. Fundación Piel Sana AEDV. Madrid. España.

**Autor de correspondencia:** Carlos Pelayo Hernández Fernández

**E-mail:** [cpherfer@gobiernodecanarias.org](mailto:cpherfer@gobiernodecanarias.org)

## **RESUMEN**

### **ANTECEDENTES Y OBJETIVO**

El hidroxiiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (HICC), o Lyral<sup>®</sup>, 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 Lyral® 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 sensitization to the HICC in Spain and its simultaneous positivity with the FM II to determine whether it should be part of the Spanish standard patch test 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<sup>st</sup>, 2018 through December 31<sup>st</sup>, 2023.

### **RESULTS**

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

### **CONCLUSIONS**

Prevalence of HICC sensitization in Spain is low and has decreased in recent years. HICC is a prohibited fragrance in cosmetics and FM II detects 3 in 4 sensitized patients. Our results suggest that HICC should remain outside the Spanish standard patch test series and support its exclusion from the European standard patch test series.

### **PALABRAS CLAVE**

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

### **KEYWORDS**

Contact dermatitis; hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde; Lyrál; patch tests; Spain; standard patch test series.

## **1. INTRODUCCIÓN**

El hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (HICC) (núm. CAS [31906-04-4]), o Lyrál®, 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 epicutáneas<sup>1</sup>, 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 2008<sup>2</sup>. En España, ambos se han parcheado como alérgenos de la batería estándar española desde el 2012<sup>3</sup>, si bien el HICC fue eliminado de la batería estándar española en 2022, pasando a formar parte de la batería española ampliada<sup>4</sup>.

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%<sup>5-9</sup>. 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 nacionales<sup>8-13</sup>.

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 España<sup>14</sup>. 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)<sup>15</sup>, 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.<sup>16</sup>. En cambio, la frecuencia de positivos a la MF II se mantuvo estable, en el 3,3%.

En 1999, Frosch et al.<sup>17</sup> recomendaron iniciar el parcheo rutinario del HICC, y en 2005 defendieron la utilidad de la MF II para detectar más pacientes sensibilizados a fragancias<sup>18</sup>, motivo por el que Bruze et al. recomendaron la inclusión de ambos en la batería estándar europea en 2008<sup>2</sup>. 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%, respectivamente<sup>5-9</sup>. Esto está relacionado con la recomendación de 2009 de la *International Fragrance Association* (IFRA) de reducir la concentración del HICC en cosméticos<sup>19</sup>, 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 2021<sup>20</sup>.

Existe una importante variabilidad en la prevalencia de alergia a los distintos marcadores de fragancias entre los distintos centros europeos<sup>21</sup>. La prevalencia dentro del *Information Network of Departments of Dermatology* (IVDK) ha sido estudiada por Geier<sup>6,22</sup>, Uter<sup>23</sup>, Krautheim<sup>24</sup> y Schnuch<sup>25,26</sup> 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<sup>7,27,28</sup>, Ahlström<sup>8</sup> y Frosch<sup>29</sup> 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.<sup>9</sup> 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.<sup>30</sup> 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 Andernord<sup>31</sup>, Engfeldt<sup>12</sup> e Isaksson<sup>10</sup> et al. dentro del *Swedish Contact Dermatitis Research Group* (SCDRG), y por Sukakul<sup>13</sup> y Mowitz<sup>32</sup> 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.<sup>5</sup> observaron una prevalencia respectiva del 1% y 2,1%. En el hospital de Gentofte (Copenhague, Dinamarca), Ahlström et al.<sup>8</sup> 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 Mann<sup>33</sup> y Ung<sup>34</sup> 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.<sup>35</sup> 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<sup>5,8,21,30</sup>. 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 parcheados 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%<sup>34,35</sup> y el 24%<sup>5,8,29</sup>, situándose en torno al 15-20% en la mayoría de trabajos<sup>9,10,12,22,24</sup>. 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.<sup>5</sup>. De hecho, en 2014 el SCDRG eliminó el HICC de la batería estándar sueca<sup>10</sup>, decisión que también adoptaría en 2020 el ICDRG en relación a la batería estándar internacional<sup>11</sup>. Todo ello motivó la exclusión del HICC de la nueva batería estándar española de 2022<sup>4</sup>, 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 cosméticos<sup>36</sup>, 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<sup>5,8,10,25,29,30,37</sup> y a la MF II<sup>5,10,24,38</sup>. La dermatitis laboral, la dermatitis atópica y la localización facial de la dermatitis se han vinculado más ocasionalmente a la positividad al HICC<sup>8,37</sup> y a la MF II<sup>6,24,38</sup>. 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<sup>21,38,39</sup>. 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<sup>6,16,24,38</sup>, mientras que la localización en piernas se ha asociado negativamente con la sensibilización al HICC en muchos otros<sup>8,16,25,37,40</sup>.

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 fragancias es poco frecuente e involucra principalmente a la industria de la perfumería y cosmética, de limpieza doméstica, estética, peluquera, sanitaria, alimentaria, metalúrgica y de aromaterapia<sup>21,39</sup>. No obstante, Montgomery et al.<sup>41</sup> observaron un aumento gradual de la proporción de casos de DAC laboral por fragancias comunicados en Reino Unido durante el periodo 1996-2015.

## **5. CONCLUSIONES**

La prevalencia de sensibilización al HICC en España ha disminuido en los últimos años, situándose actualmente en un 0,8%. La mitad de los casos son clínicamente relevantes. La MF II es capaz de detectar a tres de cada cuatro pacientes sensibilizados al HICC. Nuestros resultados indican que el HICC debería permanecer fuera de la batería estándar española y dentro de la batería española ampliada, y enfatizan la necesidad de valorar su traslado de la batería estándar europea a la batería europea ampliada.

### **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.

### **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 (Lyrál) 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. Lyral 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. 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
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 tuppentine: 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 hidroxiiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (HICC) y la mezcla de fragancias II (MF II)

	Reacciones						Relevancia					
	Positivas				Irritativas (% <sup>†</sup> )	Dudosas ?+ (% <sup>†</sup> )	Presente (%)	Pasada (%)	Irritativa (%)	Sensibilización activa (%)	Reactividad cruzada (%)	Desconocida (%)
<b>HICC</b>	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)
<b>MF II</b>	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, hidroxiiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído; MF II, mezcla de fragancias II

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

‡ Porcentaje sobre el total de positivos

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

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

Abreviaturas: HICC, hidroxiiisohexil 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)

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

	HICC, todos los parcheados (%)	HICC, negativos (%)	HICC, positivos (%)	OR (IC 95%)	HICC, positivos con relevancia presente (%)	OR (IC 95%)
<b>TOTAL</b>	12 029 (100)	11 933 (99,2 <sup>†</sup> )	96 (0,8 <sup>†</sup> )		51 (0,4 <sup>†</sup> )	

<b>MOAHLFA</b>						
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)
<b>Trabajo principal</b>						
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)	
<b>Localización principal de la dermatitis</b>						
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, hidroxiiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído; DE, desviación estándar

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

**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)
<b>TOTAL</b>	12 029 (100)	11 633 (96,7 <sup>†</sup> )	396 (3,3 <sup>†</sup> )		255 (2,1 <sup>†</sup> )	
<b>MOAHLFA</b>						
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)	<b>0,6 (0,5-0,8)</b>	46 (18)	<b>0,7 (0,5-0,96)</b>
Edad > 40 años (A)	8124 (68)	7829 (68)	295 (75)	<b>1,4 (1,1-1,8)</b>	189 (74)	<b>1,4 (1,04-1,85)</b>
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)
<b>Trabajo principal</b>						
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)	
<b>Localización principal de la dermatitis</b>						
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

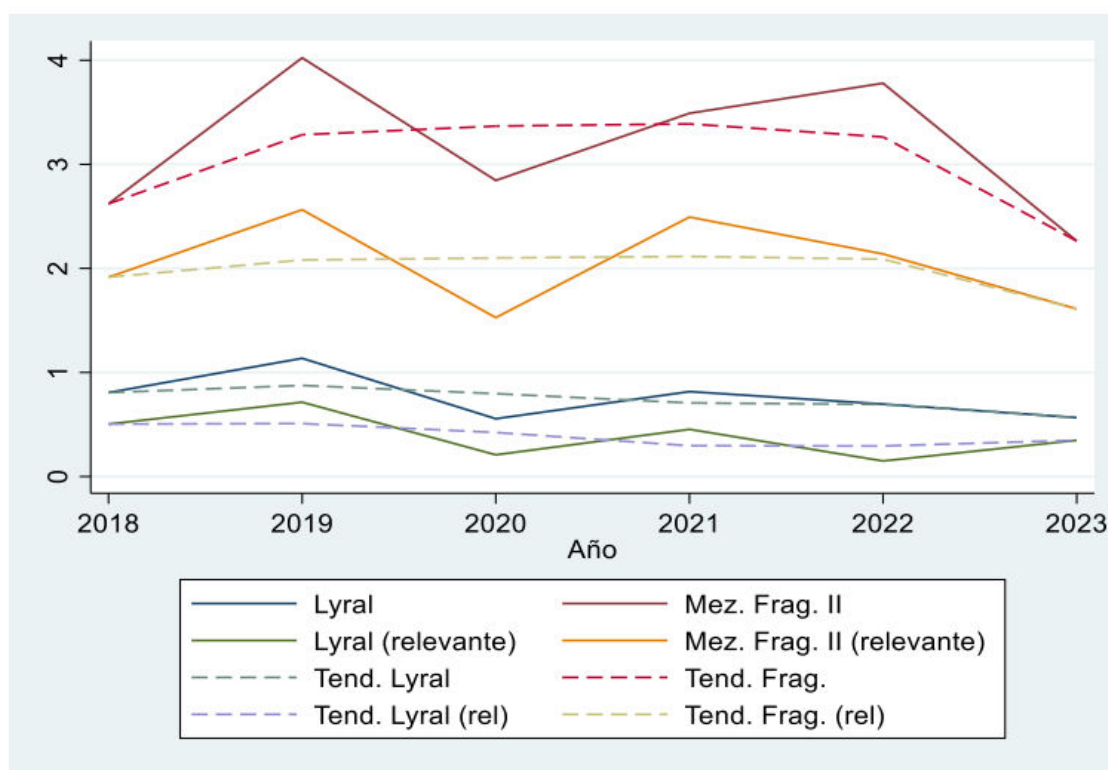
Abreviaturas: MF II, mezcla de fragancias II; DE, desviación estándar

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



## FIGURAS

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

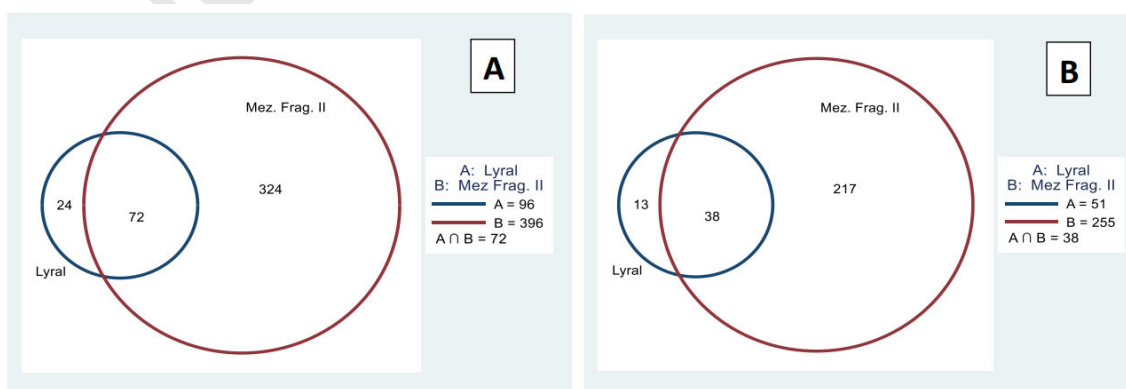


Abreviaturas: Mez. Frag. II, mezcla de fragancias II

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

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

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



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

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

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

Journal Pre-proof