



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.elsevier.es/ad](http://www.elsevier.es/ad)



## REVISIÓN

# Dermatitis de contacto alérgica por fragancias. Parte I

M.P. Arribas\*, P. Soro y J.F. Silvestre

Departamento de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

Recibido el 5 de agosto de 2011; aceptado el 1 de enero de 2012

Disponible en Internet el 11 de julio de 2012

### PALABRAS CLAVE

Dermatitis de contacto alérgica;  
Fragancias;  
Pruebas epicutáneas;  
Marcadores de fragancias

### KEYWORDS

Allergic contact dermatitis;  
Fragrances;  
Patch tests;  
Fragrance markers

**Resumen** Las fragancias son un grupo amplio de sustancias que representan la segunda causa más frecuente de dermatitis de contacto alérgica en nuestro medio. Son alérgenos ubicuos en nuestra sociedad a los cuales nos exponemos de manera continua y diaria. Actualmente, la batería estándar española tiene buenos marcadores para su detección, pero no ideales. En los últimos años han surgido nuevos marcadores que han sido incluidos en baterías de otros países y han demostrado ser rentables. El diagnóstico de esta entidad adquiere mayor importancia a partir de la entrada en vigor de la ley que obliga a la industria a especificar una lista de 26 ingredientes considerados fragancias en productos comerciales. El objetivo de este artículo es realizar una actualización en la dermatitis de contacto alérgica a fragancias. Revisamos las principales fuentes de exposición, las manifestaciones clínicas y proponemos un protocolo de diagnóstico y manejo terapéutico de estos pacientes

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Allergic Contact Dermatitis to Fragrances. Part 1

**Abstract** Fragrances are a large group of substances and the second most common cause of allergic contact dermatitis in Spain.

These potential allergens are extremely common and the general population is subject to continuous exposure on a daily basis.

While the fragrance markers included in the current Spanish standard patch test series are good, there is room for improvement. New markers that have emerged in recent years have proven to be of value in standard series used in other countries. Diagnosing fragrance allergy has taken on even greater importance since the European Union added 26 fragrances to its list of mandatory ingredients to be specified on product labels. The aim of this review is to provide an update on allergic contact dermatitis to fragrances. We examine the main sources of exposure and clinical manifestations of this condition and propose a diagnostic and treatment protocol

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [arribaspaloma@yahoo.es](mailto:arribaspaloma@yahoo.es) (M.P. Arribas).

## Introducción

Las fragancias son un grupo amplio y heterogéneo de compuestos químicos que representan la segunda causa más frecuente de alergia de contacto en nuestro medio<sup>1</sup>, solo superada por la alergia a metales<sup>2-5</sup>. La prevalencia estimada en la población general varía entre el 1,7-4,1% según los resultados de diferentes estudios<sup>6,7</sup>.

Son alérgenos ubicuos en nuestra sociedad a los cuales nos exponemos de manera continua y diaria. Su utilización más conocida es en perfumes comerciales y colonias. Además, por sus propiedades olorosas y por su capacidad de enmascaramiento del olor, se encuentran ampliamente distribuidas en productos cosméticos, de limpieza doméstica, industriales, medicamentos tópicos, productos de aromaterapia, incluso en algunos alimentos o especias<sup>8</sup>. Esto hace que evitar el contacto con dichos alérgenos se convierta en una tarea difícil para los pacientes sensibilizados a fragancias.

En los últimos años tanto las instituciones oficiales como la industria han tomado conciencia del problema que supone la alergia a fragancias y se han producido importantes cambios en la legislación. Hasta hace unos años los fabricantes no estaban obligados a especificar los compuestos químicos considerados fragancias que contenía el producto. Los pacientes alérgicos a fragancias debían evitar cualquier producto de higiene y doméstico que contuviese fragancias en su composición, lo que suponía una notable limitación si se tiene en cuenta la amplia distribución de estas sustancias. La regulación europea actual obliga a la declaración obligatoria de 26 fragancias reconocidas como alérgenos de contacto en las etiquetas de productos cosméticos<sup>9-11</sup> y domésticos desde 2005. Este cambio en la legislación marca un punto de inflexión en el manejo de los pacientes con alergia a fragancias. Esta circunstancia permite que los pacientes ya no estén limitados a usar productos libres de perfume, sino que se les recomiende evitar únicamente los productos que contengan la fragancia o fragancias a las que son alérgicos<sup>6,9,11</sup>. Por todo esto, tiene mayor interés la realización de pruebas epicutáneas con una serie específica de fragancias en aquellos pacientes que hayan presentado una reacción positiva a algunos de los marcadores de fragancias de la batería estándar<sup>1</sup>.

El objetivo principal de este artículo es realizar una actualización en la dermatitis de contacto alérgica a fragancias. Revisamos las principales fuentes de exposición y las manifestaciones clínicas habituales, y proponemos un protocolo de diagnóstico y manejo terapéutico de estos pacientes.

## Conceptos y legislación

A continuación explicamos algunas de las definiciones que es necesario conocer para entender los siguientes apartados de la revisión. Además, realizamos una puesta al día de la legislación actual en cuanto a la información que deben llevar los productos de su contenido en fragancias.

1. Fragancia (según la *International Fragrance Association* [IFRA]): cualquier ingrediente básico usado en la fabricación o manufactura de materiales por sus propiedades

olorosas, de mejora del olor o de mezcla<sup>5</sup>. Pueden ser extractos naturales o compuestos químicos sintéticos<sup>12</sup>.

2. Fragancia natural: fragancia obtenida de la naturaleza, en su gran mayoría de origen botánico que puede estar presente en flores, hojas, tallos, corteza, frutos o cualquier parte de la planta y que se extrae mediante diferentes técnicas como la destilación, *enfleurage* (procedimiento extractivo de disolución), maceración, etc. Existen pocas excepciones de algunos productos animales, como el almizcle obtenido del ciervo. Un extracto natural puede componerse de unos pocos ingredientes o puede ser una composición compleja de numerosos ingredientes diferentes, unos mayores y otros menores, que son responsables de la complejidad del olor (por ejemplo aceites esenciales y bálsamos)<sup>5,6</sup>.
3. Fragancia sintética: son compuestos químicos simples bien definidos con un olor simple, no obtenidos directamente de la naturaleza, sino sintetizados de manera artificial en un laboratorio. Hoy en día son los más usados por razones de coste, pureza, compatibilidad y control de calidad<sup>5</sup>.
4. Perfume: es una composición creativa o producto compuesto por unas 10 hasta 300 fragancias, generalmente diluidas con etanol formando una solución alcohólica. La creación de un perfume o «perfumería» es un arte de origen ancestral, que consiste en la selección deliberada y cuantificación de ingredientes para crear una composición con unas características olorosas específicas que hagan a un producto atractivo al sentido del olfato<sup>5</sup>.
5. Fragancia de enmascaramiento: aquellas fragancias utilizadas sobre todo en productos cosméticos y medicamentos tópicos etiquetados como inodoros, que sirven para enmascarar olores desagradables de las sustancias químicas que son los principios activos del producto<sup>13</sup>.
6. Bálsamo: sustancia aromática, líquida y casi transparente en el momento en que, por incisión, se obtiene de ciertos árboles, pero que va espesándose y tomando color a medida que, por la acción atmosférica, los aceites esenciales que contiene se transforman en resina y en ácido benzoico y cinámico<sup>14</sup>.
7. Aceites esenciales: sustancias aromáticas extraídas de muchas plantas diferentes, un pequeño número de animales o sintetizadas a partir de carbón o petróleo. Están constituidos químicamente por terpenoides y fenilpropanoides, compuestos que son volátiles. Los métodos de extracción de aceites esenciales incluyen la destilación, *enfleurage*, extracción con solventes, extracción por prensado y por fluidos supercríticos. La aromaterapia consiste en la utilización de aceites esenciales, tópicamente o por inhalación, para promover el bienestar físico y psicológico. Su uso está muy extendido y es un sector en auge en los últimos años<sup>5,6</sup>.
8. Legislación y seguridad: existen dos importantes organizaciones para la regulación del uso de fragancias por la industria. El *Research Institute of Fragrance Materials* (RIFM) se fundó en 1966 en Estados Unidos con el objetivo de generar, evaluar y distribuir datos científicos sobre la utilización de fragancias en productos de consumo<sup>15</sup>. En 1973 se creó la IFRA que se encarga, a partir de estos datos, de vigilar la seguridad en el uso de fragancias y de la creación de códigos y guías de actuación para

**Tabla 1** Lista de 26 fragancias de declaración obligatoria (en caso de estar presentes a una concentración  $\geq 10$  ppm en productos que no se retiran y  $\geq 100$  ppm en productos que deben enjuagarse de la piel) en la etiqueta de productos cosméticos, según la séptima Enmienda de la Directiva Europea de Cosmética

Cinamal	Farnesol
Geraniol	Bencilo alcohol
<i>Evernia prunasti</i>	Bencilo salicilato
Alcohol cinámico	Linalool
Eugenol	Limonene
Hidroxicitronelal	Butilfenil metilpropional
Isoeugenol	Anisyl alcohol
$\alpha$ -amilcinamal	Bencilo cinamato
Citral	Bencilo benzoato
Cumarina	2-octionato de metilo
Hidroxiisohexil 3-ciclohexano carboxaldehído	$\alpha$ - Isometil ionone
Citronelol	<i>Evernia furfurácea</i>
$\alpha$ - Hexilcinamal	Amilcinámico

la industria, haciendo recomendaciones para limitar o prohibir el uso de determinadas sustancias, además de testar nuevas fragancias para descartar toxicidad antes de su salida al mercado<sup>5,12</sup>. A pesar de la tarea llevada a cabo por estas instituciones la industria de este sector ha mantenido ocultos durante muchos años los ingredientes utilizados en sus productos. En 2003 La Unión Europea (EU), de acuerdo con la séptima Enmienda de la Directiva Europea de Cosmética, designó 26 fragancias de declaración obligatoria (tabla 1), entre las que se incluyen todas las presentes en las mezclas de fragancias I y II que se utilizan en las pruebas epicutáneas, en la etiqueta de productos cosméticos cuando presentan 10 o más partes por millón (ppm) en aquellos que no se retiran y 100 o más ppm en los productos que se aclaran tras su aplicación en la piel<sup>10</sup>. Unos meses más tarde se aplicó la misma medida para productos de uso doméstico, como detergentes y similares. En 2005 se comenzó a aplicar en España tras la publicación del Real Decreto 209/2005 (BOE 26 de febrero de 2005). En nuestro país, en general, se respeta la legislación en lo referente a los cosméticos, pero en lo tocante a los productos de uso doméstico la aplicación es más deficiente. Esta medida, aunque adecuada, no parece suficiente, ya que se han realizado varios estudios en países europeos que indican la necesidad de revisar y hacer modificaciones en esta lista de 26 alérgenos<sup>9</sup> por el reconocimiento de nuevas fragancias como causantes de eczema de contacto.

## Fuentes

En la sociedad actual la exposición a fragancias en la mayoría de las personas se produce diariamente y proviene de muchas y variadas fuentes<sup>6</sup>. La exposición puede ser como usuario o en el puesto de trabajo.

## Usuario

La fuente de fragancias a la que nos exponemos con mayor frecuencia como usuarios son los cosméticos, donde se pueden englobar los perfumes comerciales, colonias y productos de higiene de todo tipo. Pero las fragancias son alérgenos omnipresentes y se encuentran además en productos domésticos, medicamentos, incluso alimentos.

## Cosméticos

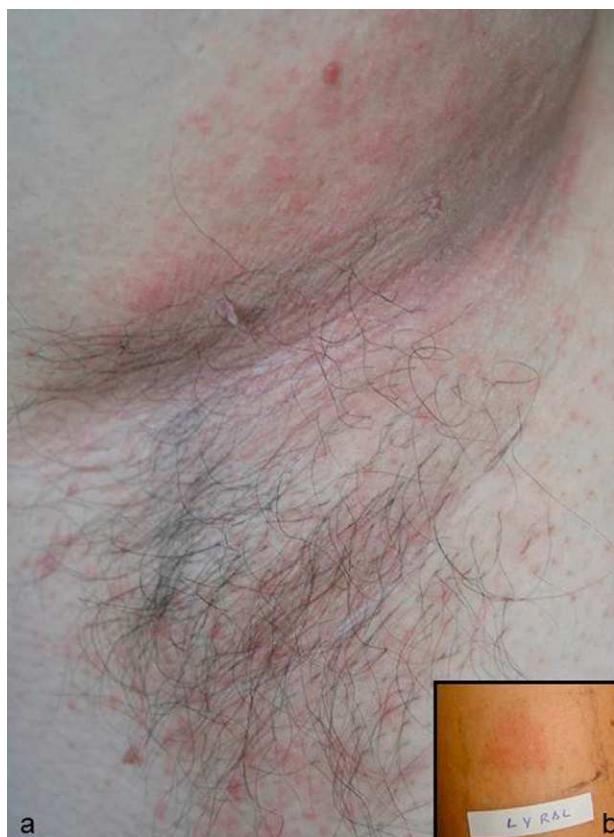
Las fragancias<sup>16,17</sup> son la causa más frecuente de alergia a cosméticos, por delante de los conservantes. Los perfumes comerciales y colonias son los productos con la concentración más alta en fragancias con un 20-30% y 4% respectivamente<sup>5,18</sup>, además un solo perfume puede contener de 10 a 300 fragancias distintas<sup>19</sup>. Se realizó un estudio que analizó la composición de 10 perfumes prestigiosos y se observó que contenían una media de 5 alérgenos de los presentes en la mezcla de fragancias I, mientras que en aquellos perfumes de aparición más reciente solo se encontró una media de 2,8<sup>20</sup>. Esto podría explicarse por la concienciación por parte de la industria del problema que supone la alergia a fragancias. Los alérgenos que contenían más frecuentemente los perfumes fueron hidroxicitronelal y geraniol; el menos encontrado fue  $\alpha$ -amilcinamal<sup>20</sup>.

Las fragancias también pueden estar presentes en champús, acondicionadores, jabones, desodorantes, toallitas húmedas, aceites corporales, cremas hidratantes, productos de maquillaje, etc. Yazar et al.<sup>19</sup> analizaron 206 productos cosméticos comercializados (champús, acondicionadores, gel y toallitas), excluyendo perfumes y colonias, y encontraron fragancias en el 90% de ellos. Las más comunes fueron linalool (38%), hexilcinamal (32%), butilfenilmetilpropional (29%), limonene (28%) y citronellol (20%). Se ha comprobado que los cosméticos de niños contienen menos fragancias reconocidas como alérgenos y en menor concentración que los dirigidos a la población adulta<sup>21</sup>.

Recientemente, Heisterberg et al. han encontrado que las fuentes que más frecuentemente se asocian con alergia a fragancias son los desodorantes, incluso por delante de las colonias y perfumes. Esto podría explicarse por ser una zona sometida a oclusión y por la presencia de folículos pilosos que permiten la entrada de alérgenos con facilidad<sup>22,23</sup>. En una serie de 1.016 pacientes se demostró una correlación significativa entre eczema axilar y alergia a fragancias<sup>24</sup>. Un estudio<sup>25</sup> que analizó 73 desodorantes de venta en 5 países europeos detectó el eugenol y el geraniol como fragancias más frecuentes. Además, todas las fragancias encontradas estaban en concentración mucho más elevada que en otros productos de higiene. Otro alérgeno de importancia en la dermatitis de contacto alérgica por desodorantes es la fragancia hydroxihexil 3-ciclohexano carboxaldehído, conocida vulgarmente como lylal<sup>26</sup> (fig. 1).

También se pueden encontrar fragancias en ingredientes de productos de higiene oral, como dentífricos o colutorios, y se han descrito varios casos de alergia a eugenol por el uso de estos<sup>13</sup>.

Hay que tener en cuenta los cosméticos calificados y comercializados como inodoros, ya que incluso los «libres de fragancias» pueden contener perfumes que enmascaren olores desagradables de otras sustancias del producto<sup>13</sup>.



**Figura 1** Dermatitis de contacto por fragancias con presentación como eczema axilar asociado a desodorante que contenía *Lyral*. a. Lesiones eritematosas de aspecto eczematoso de varias semanas de evolución en axila derecha. b. Prueba epicutánea positiva a *lyral* a las 72 horas.

### Productos de uso doméstico

La mayoría de productos de uso doméstico, como detergentes, suavizantes, ambientadores, limpiadores, abrillantadores, etc. también contienen fragancias. La alergia a fragancias presente en estos productos suele manifestarse como un eczema de manos<sup>27</sup>. El limonene es la fragancia más encontrada en diferentes series<sup>19,27</sup>, en cambio el eugenol o hidroxicitronelal se encuentran con poca frecuencia en comparación con su presencia en los cosméticos.

### Medicamentos tópicos

Diferentes medicamentos tópicos han sido implicados como agentes causales de dermatitis de contacto alérgica por contener fragancias, tales como cremas y pomadas con corticoides, antibióticos, antisépticos, cicatrizantes, otros medicamentos para curar heridas, antiinflamatorios, antimicrobicos o antipruriginosos. Su aplicación en la piel enferma y vulnerable, como heridas, úlceras o eczemas, constituye una fuente importante de sensibilización y predispone a los pacientes a desarrollar sensibilizaciones múltiples<sup>28</sup>. Esta situación es muy común en pacientes con úlceras en las piernas a los que se les realizan curas diarias con diferentes medicamentos tópicos. El bálsamo del Perú (BP) se encontró en el 40% de los pacientes en esta situación y que fueron estudiados<sup>29</sup> por desarrollar eczema. Las fragancias están implicadas en el 3,8% de 3.378 pacientes con dermatitis

de contacto medicamentosa, con predominio en las mujeres y en las piernas<sup>28</sup>. Parece ser que la capacidad para desarrollar alergia a fragancias es más frecuente que a otros alérgenos como antibióticos, excipientes, aceleradores de gomas o corticoides<sup>30</sup>. Por otro lado, la presencia de fragancias en los fármacos tópicos es innecesaria y varios autores han declarado la necesidad de una mejora en la legislación para este tipo de productos<sup>31,32</sup>.

### Ropa/tejidos

Pueden contener fragancias tras su lavado con suavizantes, sobre todo si son industriales.

### Alimentos

En ocasiones también pueden encontrarse fragancias en ciertos alimentos para dar sabor, como jarabes para la tos, chicles, refrescos, helados, etc. Algunas de estas fragancias son sustancias químicas sintéticas y otras son naturales como el clavo, la vainilla o la canela. La ingestión de estos alérgenos puede producir cuadros clínicos de dermatitis de contacto sistémica que se manifiesta como dermatitis de manos, dermatitis inespecífica o reactivación del eczema en sitios de exposición tópica previa<sup>33</sup>.

### Ocupacional/laboral

La literatura existente sobre alergia de contacto ocupacional por fragancias es escasa<sup>6</sup>. Llama la atención que en el ámbito no ocupacional estos alérgenos suponen la segunda causa de alergia de contacto en frecuencia, y que ni siquiera se encuentren entre las 10 causas más frecuentes<sup>34</sup> en el ámbito laboral. La mayoría de las publicaciones a este respecto consideran que las fragancias podrían desempeñar un papel secundario, ya que es muy raro que sea el único factor etiológico implicado, y en la mayoría de los casos la dermatitis es predominantemente de origen irritativo<sup>5</sup>. Por otra parte, cuando un trabajador presenta una alergia a fragancias se suele atribuir a su contacto con ellas como usuario<sup>35</sup>.

Existen múltiples empleos en los que los trabajadores están en contacto directo con fragancias. Para su enumeración los dividiremos en sector industrial y de servicios.

### Industria

Es esperable encontrar alergia a fragancias en trabajadores de la industria de perfumería y cosmética. Bonnevie<sup>36</sup> en 1948 comunicó una serie de casos en la que todos los trabajadores de una fábrica de perfumes se sensibilizaron a aldehído cinámico. Más recientemente, Schubert<sup>37</sup> encontró 6 casos de dermatitis de contacto alérgica a fragancias en embotelladores de una industria de perfumería que se sensibilizaron a geraniol, benzaldehído y aldehído cinámico. También se han comunicado casos en químicos y ayudantes de laboratorio de este sector<sup>38,39</sup>.

En la industria metalúrgica y otras se utilizan habitualmente aceites de corte (líquidos con poder refrigerante y lubricante) compuestos por múltiples sustancias, entre las que se encuentran fragancias. En un estudio de la *Informationsverbund Dermatologischer Kliniken* (IVDK) con 160 trabajadores de la industria metalúrgica las fragancias fueron la tercera causa de sensibilización por estas sustancias<sup>40</sup>. Otras industrias donde podríamos encontrar casos son las

relacionadas con pinturas, gomas, insecticidas, papel, alimentos, etc.

### Servicios

Las peluqueras, esteticistas y trabajadores de aromaterapia, por el tipo de productos que manipulan, son los profesionales de servicios en los que con mayor frecuencia se ha comunicado alergia a fragancias. La dermatitis de contacto ocupacional es un problema de salud significativo en peluquería. En 2009 un centro polaco estudió 121 trabajadores de este sector por dermatitis de manos; el 70% tuvieron uno o más de alérgenos de la batería estándar positivos, y de éstos un 4,5% lo fueron a fragancias, alérgeno que ocupó el duodécimo lugar tras tintes capilares, metales o conservante<sup>41</sup>.

La aromaterapia es un sector en auge en los últimos años. Se han publicado varios casos de dermatitis alérgica por aceites esenciales, sobre todo en masajistas y esteticistas. La mayoría de los casos son mujeres con afectación de las manos y en las que era común la sensibilización múltiple<sup>42,43</sup>.

Otros sectores afectados por la exposición a estos alérgenos son el sanitario, sobre todo en odontología y en relación con eugenol<sup>44,45</sup>, y los trabajadores en contacto con alimentos o especias, como cocineros y camareros.

### Epidemiología

Hoy en día existen unas 3.000 sustancias que se utilizan como fragancias<sup>1</sup>. Las fragancias son unos alérgenos ampliamente extendidos con los que virtualmente toda la población general se encuentra en contacto<sup>5</sup>; sin embargo, la cantidad de pacientes alérgicos a ellas es relativamente pequeña. En cambio, en números absolutos la alergia de contacto a fragancias es común y se trata de la segunda causa más frecuente de dermatitis de contacto alérgica en nuestro medio<sup>5</sup>. Al menos la mitad de los enfermos alérgicos a fragancias no relaciona la clínica con la sensibilización de contacto a las mismas<sup>9</sup>. La frecuencia exacta de personas alérgicas a fragancias en la población general es un dato difícil de obtener<sup>13</sup>. Una revisión publicada en 2009<sup>46</sup> analiza 19 estudios que han realizado pruebas epicutáneas con marcadores de fragancias en la población general y obtiene una prevalencia media en adultos del 3,7% de positivos para mezcla de fragancias I (MF I) y del 1,1% para BP (*Myroxylon pereirae*). Aún no existen estudios de este tipo para el marcador de fragancias mezcla de fragancias II (MF II). La frecuencia de alergia a fragancias es menor en niños y aumenta con la edad; esto podría explicarse por una exposición más prolongada a lo largo de la vida<sup>46,47</sup>.

La determinación de la prevalencia de sensibilización en pacientes con eczema que acuden al dermatólogo es algo más sencillo, y existen numerosos artículos que aportan datos al respecto. Aunque se sospecha que estos datos están infraestimados, ya que los pacientes identifican muchas veces los productos perfumados que les dan problema y simplemente los retiran sin consultar a su médico<sup>1,5</sup>. En España La Red Española de Vigilancia en Alergia de Contacto (REVAC) ha recogido datos de 5 centros y 1.161 pacientes<sup>48</sup> a los que se les realizaron pruebas epicutáneas en el año 2008, y encontraron que el 9,08% estaba sensibilizado a fragancias (M F I 4,64% y BP 4,44%). En un estudio retrospectivo de 4 años sobre fragancias de un centro español<sup>1</sup>, en el que se

recogían 1.253 pacientes estudiados con una batería de epicutáneas que contenía 4 marcadores de fragancias (MF I, MF II, BP y *Lyrall*), encontraron que el 9,3% de esa población dio positivo al menos a uno de esos marcadores.

Los datos de la IVDK, que reunió 40.790 pacientes de varios centros europeos de 2005 a 2008 fueron algo mayores, obteniendo un 15,1% de pacientes sensibilizados a fragancias. Esta prevalencia se eleva hasta un 23,4% en Estados Unidos según datos de la *North American Contact Dermatitis Group* (NACDG) con una positividad a MF I del 11,5% y a BP de un 11,9%<sup>49</sup>. Estas variaciones geográficas se podrían explicar, según algunos autores, en parte debido a los alérgenos empleados para testar, la diferencia de concentraciones utilizadas y por las preferencias de cada sociedad por distintas fragancias<sup>13</sup>.

En la mayoría de estudios, al comparar la distribución por género, las mujeres están más sensibilizadas a fragancias que los hombres, probablemente por un mayor contacto con productos cosméticos y domésticos, aunque existen otros estudios que no encuentran diferencias de género<sup>5,50</sup>, incluso otros con mayor prevalencia en hombres<sup>1</sup>.

Las fragancias encontradas más frecuentemente como causa de la dermatitis de los pacientes estudiados varían de forma significativa según la zona demográfica estudiada. En estudios europeos las fragancias que se detectaron más frecuentemente fueron *Evernia prunasti*, iso Eugenol y cinnamyl, siendo el geraniol uno de los menos prevalentes. Sin embargo, una serie española encuentra el geraniol como la fragancia más prevalente en los pacientes testados, seguido de eugenol y alcohol cinámico, por lo que no consideramos oportuna la retirada del mismo en España<sup>1</sup>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. 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.
2. Mitchell JC. Contact hypersensitivity to some perfume materials. *Contact dermatitis*. 1975;1:196-9.
3. Johansen JD, Mennè T, Christophersen J, Kaaber K, Veien N. Changes in the pattern of sensitization to common contact allergens in Denmark between 1985-86 and 1997-98, with a special view to the effect of preventive strategies. *Br J Dermatol*. 2000;142:490-5.
4. Grupo portugués de estudio de dermatitis de contacto. Estadística do GPEDC-2000. *Boletim Informativo do GPEDC*. 2001;15:52-3.
5. De Groot AC, Frosch PJ. Adverse reactions to fragrances: A clinical review. *Contact Dermatitis*. 1997;36:57-86.
6. Johansen JD. Fragrance Contact Allergy. A Clinical Review. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:789-98.
7. Schnuch A, Uter W, Geier J, Gefeller O, IVDK study group. Epidemiology of contact allergy: an estimation of morbidity employing the clinical epidemiology and drug-utilization research approach. *Contact Dermatitis*. 2002;47:32-9.
8. De Groot AC, Bruynzeel DP, Bos JD, van der Meeren HL, van Joost T, Jagtman BA, et al. The allergens in Cosmetics. *Arch Dermatol*. 1988;124:1125.

9. Van Oosten EJ, Schuttelaar MA, Jan Coenraads P. Clinical relevance of positive patch test reactions to the 26 EU-labelled fragrances. *Contact Dermatitis*. 2009;61:217-23.
10. Directive 2003/15/EC of the European Parliament and of the Council Directive of 27 February 2003 amending Council Directive of 27 July 1976 on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products (76/768/EEC). Official Journal of the European Union. 2003;L66:26-35.
11. Axel S, Uter W, Geier J, Lessmann H, Frosch PJ, et al. Sensitization to 26 fragrances to be labeled according to current European regulation. *Contact Dermatitis*. 2007;57:1-10.
12. Guidelines. Julio 2011. <http://www.ifraorg.org/>.
13. Rietschel RL, Fowler JF, Fisher AA. *Fisher's Contact dermatitis*. 6th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2008.
14. *Diccionario de la Lengua Española de la Real Academia Española*. 22 ed. Espasa: Madrid; 2001.
15. About us. Julio 2011. <http://www.rifm.org/>.
16. Goossens A, Beck MH, Haneke F, McFadden JP, Nolting S, Durupt G, et al. Adverse cutaneous reactions to cosmetic allergens. *Contact Dermatitis*. 1999;40:112-3.
17. White IR, de Groot AC. *Cosmetics and skin care products*. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin JP, editors. *Contact Dermatitis*. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2006.
18. Scheinman PL. Allergic contact dermatitis to fragrance: A review. *Am J Contact Dermatitis*. 1996;7:65-76.
19. Yazar K, Johnsson S, Lind ML, Boman A, Lidén C. Preservatives and fragrances in selected consumers-available cosmetics and detergents. *Contact Dermatitis*. 2010;64:262-5.
20. Rastogui SC, Menné T, Johansen JD. The composition of fine fragrances is changing. *Contact Dermatitis*. 2003;48:130-2.
21. Rastogi SC, Johansen JD, Menné T, Frosch P, Bruze M, Andersen KE, et al. Contents of fragrances allergens in children's cosmetic and cosmetic-toys. *Contact Dermatitis*. 1999;41:84-8.
22. Heisterberg MV, Menné T, Andersen KE, Avnstorp C, Kristensen B, Kristensen O, et al. Deodorants are the leading cause of allergic contact dermatitis to fragrance ingredients. *Contact Dermatitis*. 2001;64:258-64.
23. Johansen JD, Andersen TF, Kjølner M, Veien N, Avnstorp C, Andersen KE, et al. Identification of risk products for fragrance contact allergy: a case referent study based on patients histories. *Am J Contact Dermatol*. 1998;2:80-7.
24. Edman B. Sites of contact dermatitis in relationship to particular allergens. *Contact Dermatitis*. 1985;13:129-35.
25. Rastogui SC, Johansen JD, Frosch P, Menné T, Bruze M, Lepoittevin JP, et al. Deodorants on the European market: quantitative chemical analysis of 21 fragrances. *Contact Dermatitis*. 1998;38:29-35.
26. Jacob SE. Allergic contact dermatitis from lylal in an aerosol deodorant. *Dermatitis*. 2008;19:216-7.
27. Rastogui SC, Heydorn S, Johansen JD, Basketter DA. Fragrance chemical in domestic and occupational products. *Contact Dermatitis*. 2001;45:221-5.
28. Nardelli A, D'Hooghe E, Drieghe J, Dooms M, Goossens A. Allergic contact dermatitis from fragrances components in specific topical pharmaceutical products in Belgium. *Contact Dermatitis*. 2009;60:303-13.
29. Machet L, Couhé C, Perrinaud A, Hoarau C, Lorette G, Vaillant L. A high prevalence of sensibilization still persist in leg ulcer patients: a retrospective series of 106 patients tested between 2001 and 2002 and meta-analysis of 1975-2003 data. *Br J Dermatol*. 2004;150:929-35.
30. Tavadia S, Bianchi J, Dawe RS, McEvoy M, Wiggins E, Hamill E, et al. Allergic contact dermatitis in venous leg ulcer patient. *Contact Dermatitis*. 2003;48:261-5.
31. Schliemann S, Geier J, Elsner P. Fragrances in OTC medicaments- a loophole in EU legislation to be closed. *Contact Dermatitis*. 2006;55 Suppl 1:55.
32. Garioch JJ, Forsyth A, Chapman RS. Allergic contact dermatitis from the perfum Locan cream. *Contact Dermatitis*. 1989;20:61-2.
33. Salaam T, Fowler J. Balsam-related systemic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:377.
34. Gola M, Sertoli A, Angelini G, Ayala F, Deledda S, Goitre M, et al. GIRDCA data bank for occupational and environmental contact dermatitis. *Am J Contact Dermatitis*. 1992;3:179-88.
35. Holness DL, Nethercott JR. Patch testing in an occupational health clinic. *Am J Contact Dermatitis*. 1994;5:150-5.
36. Bonnevie P. Some experiences of war-time industrial dermatoses. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1948;28:231-7.
37. Schubert HJ. Skin diseases in workers at a perfume factory. *Contact Dermatitis*. 2006;55:81-3.
38. English JS, Rycroft RJG. Allergic contact dermatitis from methyl heptene and methyl octene carbonate. *Contact Dermatitis*. 1988;18:174-5.
39. Nethercott JR, Pilger CO, O'Blenis L, Roy AM. Contact dermatitis due to cinnamic aldehyde induced in a deodorant manufacturing process. *Contact Dermatitis*. 1983;9:241-2.
40. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Contact sensitizations in metalworkers with occupational dermatitis exposed to water-based metalworking fluids: results of the research project FaSt. *Int Arch Occup Environ Health*. 2004;77:543-51.
41. Kiec-Swierczynska M, Krycisz B, Chomiczewska D. Occupational contact dermatitis in hairdressers. *Med Pr*. 2009;60:377-82.
42. Trattner A, David M, Lazarov A. Occupational contact dermatitis due to essential oils. *Contact Dermatitis*. 2008;58:282-4.
43. Boonchai W, Iamtharachai P, Sunthonpalin P. Occupational allergic contact dermatitis from essential oils in aromatherapists. *Contact Dermatitis*. 2007;56:181-2.
44. Rudzki E. Occupational dermatitis among health service workers. *Derm Beruf Umwelt*. 1979;27:112-5.
45. Ortiz de Frutos FJ, Vergara A, Isarria MJ, del Prado-Sánchez M, Vanaclocha F. Occupational allergic contact eczema in a dental assistant. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:56-8.
46. Thyssen JP, Menné T, Linneberg A, Johansen JD. Contact sensitization to fragrances in the general population: a Koch's approach may reveal the burden of disease. *Br J Dermatol*. 2009;160:729-35.
47. Buckley DA, Rycroft RJ, White IR, McFadden JP. The frequency of fragrance allergy increases with their age. *Br J Dermatol*. 2003;149:986.
48. 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.
49. 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.
50. De Groot AC, van der Kley AM, Bruynzeel DP, Meinardi MM, Smeenk G, van Joost T, et al. Frequency of false-negative reactions to the fragrance mix. *Contact Dermatitis*. 1993;28:139-40.