

Reactividad y evolución de 4.022 tests de parche en dermatitis de contacto realizadas entre 1995 y 2011 en Santiago de Chile

NATALIA SABATINI¹, RAÚL CABRERA², CLAUDIA BASCUÑÁN^{3,a}, VÍCTOR DÍAZ-NARVÁEZ^{4,b}, RICARDO CASTILLO^{5,c}, MAURICIO URRUTIA^{6,a}, RODRIGO SEPÚLVEDA^{3,a}

Reactivity and evolution of 4022 patch tests in Chilean patients with contact dermatitis

Background: Allergic Contact Dermatitis is a classic delayed hypersensitivity reaction. **Aim:** To study the reactivity and evolution in Chilean patients by gender, using the standard European patch test. **Materials and Methods:** The results of the European standard patch test applied to 4,022 patients aged 1 to 93 years (64% female) with Allergic Contact Dermatitis, diagnosed between January 1995 and August 2011, were retrospectively analyzed. **Results:** From a total of 4,022 patients, 2,439 (60.6%) had a positive reaction. Among reactive patients, 1,854 (76.04%) were female and 584 (23.96%) male. The most common positive allergens were nickel (35.3%), cobalt (15.1%), fragrance mix (14%), chromium (8.7%) and balsam of Peru (8.5%). In females, nickel was the most common reactive antigen (34.28%), and in males, fragrance mix (15.7%). During the period 2003-2011, an increased reactivity to nickel (26.6%) and a decreased reactivity to p-phenylenediamine (29.6%) and fragrance (42.8%), was observed. **Conclusions:** Fragrance mix is the most common reactive allergen in males and the third for females. Nickel is the leading allergen in the female group and the second of importance for males, making it the most significant allergen for the Chilean population. We also observed that the reactivity of some allergens evolves and varies over time.

(Rev Med Chile 2015; 143: 751-758)

Key words: Dermatitis, allergic contact; Chile; Patch tests.

La dermatitis alérgica de contacto (DAC) tiene una incidencia aproximada de 7% en la población general¹ y equivale a 5-15% de todas las dermatosis inflamatorias².

La DAC es la presentación clínica clásica de una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV en respuesta a antígenos específicos³. Se estima que existen más de 6 millones de agentes químicos en el ambiente, de los cuales se han identificado 3.700 como alérgenos de contacto⁴. Los alérgenos o agentes causales de la DAC son antígenos incom-

pletos, denominados haptenos, que son sustancias químicas simples, capaces de atravesar el estrato córneo, ingresar a la epidermis para luego ser reconocidas por las células de Langerhans. Estas posteriormente migran a la dermis desencadenando una reacción de hipersensibilidad retardada mediada por citoquinas liberadas por linfocitos T sensibilizados⁵. El desarrollo de la DAC está determinado por una susceptibilidad individual, las propiedades químicas del alérgeno y la dosis que se aplica en la piel⁶. En algunas ocupaciones

¹Programa de Magister en Epidemiología, Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

²Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

³Escuela Tecnología Médica, Facultad de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

⁴Facultad de Odontología, Universidad San Sebastián, Santiago, Chile.

⁵Departamento de Estadística, Facultad de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

⁶Laboratorio de Dermatología, Departamento de Dermatología, Clínica Alemana de Santiago, Chile.

^aTecnólogo Médico.

^bBiólogo, Ph.D en Ciencias Biológicas.

^cEstadístico, Profesor Investigador.

Fuente de apoyo financiero: No.

Recibido el 1 diciembre de 2014, aceptado el 30 de marzo de 2015.

Correspondencia a:

Dr. Raúl Cabrera
Av. Manquehue Norte
1410, Vitacura, Santiago,
Chile.

Teléfono: (02) 2 2101062
rcabrera@alemana.cl

aumenta la prevalencia de reacciones a ciertos alérgenos, por la abundancia de este en el ambiente laboral^{7,8}. La apariencia clínica de la DAC depende de la localización y duración de ésta⁹.

El test de parche (TP) es la prueba de laboratorio "estándar de referencia" para el diagnóstico etiológico de la DAC^{10,11}. Con este examen, la anamnesis y el examen topográfico, el médico es capaz de realizar el diagnóstico específico del alérgeno relacionado a una DAC¹².

Los alérgenos utilizados varían en los distintos países y a lo largo de los años. Esto depende fundamentalmente de: alérgenos emergentes, alérgenos de interés particular o las poblaciones estudiadas¹³.

Este estudio pretende analizar la frecuencia de los alérgenos más comunes en una población chilena específica. Se analizó la frecuencia de reactividad a los alérgenos de la batería estándar europeo de acuerdo al género y su evolución a lo largo de los años.

Materiales y Métodos

Pacientes

Una vez obtenida la aprobación por parte del comité de ética de Clínica Alemana de Santiago-Universidad del Desarrollo, se analizaron retrospectivamente los resultados del TP estándar europeo practicado a pacientes derivados de consultas dermatológicas con el diagnóstico presuntivo de DAC, entre enero de 1995 y agosto de 2011, en el Laboratorio de Dermatología de la Clínica Alemana de Santiago.

Test de Parche

El estudio fue realizado utilizando el método estándar descrito por Wilkinson¹⁴.

El test se realizó con parches de Finn Chambers (Epitest Ltd Oy, Tuusula, Finlandia) en Scanpor tape (Norgesplaster AS, Vennesla, Noruega). Estos se aplicaron en el tórax posterior, y luego fueron retirados a las 48 h. Se realizó una primera lectura veinte minutos después de retirados, y una segun-

da a las 96 h. La observación se hizo de acuerdo a las recomendaciones del *Internacional Contact Dermatitis Research Group* según los siguientes criterios: reacción negativa (-); reacción dudosa con mácula eritematosa (+/-, ?); reacción débil con eritema y edema (+); reacción fuerte con eritema, edema y vesículas (++) y reacción exagerada representada por bulas y úlceras que se extienden más allá de la zona de contacto (+++). Reacciones irritativas se registraron como IR. Para el análisis de este estudio se consideraron sólo los pacientes que finalizaron el test a las 96 h, ya que a los 4 días hay un mínimo de falsos negativos¹⁵. Sólo se consideraron como positivas para este estudio las reacciones tipo débil, fuerte y exagerada.

Análisis estadístico

Los datos de las reacciones alérgicas observadas se extrajeron de nuestras bases de datos y luego se organizaron en tablas de distribución de frecuencias tomando en consideración los factores de edad y género. Los valores de las frecuencias observadas se sometieron a análisis de tendencia. Para tal efecto, se realizó un análisis de tendencia y se calcularon los estimadores de error porcentual absoluto medio (MAPE), la desviación absoluta de la media (MAD) y la desviación cuadrática media (MSD).

La comparación entre los alérgenos en ambos sexos y en los períodos examinados se realizó mediante la prueba para dos proporciones de poblaciones independientes. Los datos fueron procesados mediante el programa Minitab 15.0. El nivel de significación empleado en todos los casos fue de $\alpha \leq 0,05$.

Resultados

Se analizaron 4.022 pacientes entre enero de 1995 y agosto de 2011. Un total de 1.276 hombres (31,7%) y 2.746 mujeres (68,3%) entre 1 y 93 años. El promedio de edad fue de 37 años. La distribución de reactividad global por género se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Reacciones positivas según género

	Hombres	Mujeres	Total
Pacientes (n)	1.276 (31,7%)	2.746 (68,3%)	4.022 (100%)
Reacciones positivas (≥ 1 alérgeno)	584 (23,96%)	1.854 (76,04%)	2.439 (60,6%)

Las 5 mayores frecuencias para el universo estudiado fueron níquel (35,3%), cobalto (15,1%), mezcla de fragancias (14%), cromo (8,7%) y bálsamo del Perú (8,5%). La reactividad global para el total de alérgenos se observa en la Tabla 2.

El análisis por género demostró que las mujeres presentaron las mayores frecuencias de reactividad a: níquel (34,28%), cobalto (12,74%), mezcla de fragancias (10,25%), cromo (6,04%) y bálsamo del Perú (6,04%). Los hombres favorecieron su reactividad a la mezcla de fragancias (15,66%), níquel (13,47%), cobalto (11,28%), cromo (10,95%) y bálsamo del Perú (10,02%) (Tabla 3). Algunas de estas diferencias de reactividades por género son muy significativas (Tabla 4).

Al comparar las reactividades al TP entre el primer período de seguimiento (años: 1995-2002) con el segundo período de seguimiento (años: 2003-2011) se observó que algunos alérgenos variaron su frecuencia de reactividad. Es relevante el aumento significativo en el tiempo de los metales (níquel, cobalto, cromo) y una disminución significativa en alérgenos asociados a cosméticos (fragancias y bálsamo del Perú) (Tabla 5). También para algunos alérgenos específicos que tienen la importancia de tener las mayores frecuencias de sus grupos (níquel/metales, mezcla de fragancias/fragancias, parafenilenediamina/tinturas) se estudió su reactividad anual y futura.

El níquel mostró una reactividad de crecimiento constante en el tiempo y el estudio predictivo confirmó esta tendencia (Figura 1). La mezcla de fragancias mostró una reactividad decreciente en el tiempo con una tendencia predictiva de similar condición (Figura 2). La p-fenilenediamina mostró una reactividad decreciente en el tiempo al igual que su futura reactividad proyectada (Figura 3).

Discusión

Las pruebas de parche epicutáneas se usan para confirmar o descartar si una sustancia determinada puede inducir sensibilidad de contacto en un paciente con una dermatitis alérgica de contacto potencial. Permiten al médico involucrar a ese contactante como eventual antígeno causal de una DAC¹⁶.

Se han identificado cerca de 3.700 alérgenos asociados a DAC. Este número es siempre cre-

Tabla 2. Reactividad porcentual global por alérgenos

Alérgenos	Reacciones positivas (%)
Sulfato de níquel	35,3
Cloruro de cobalto	15,1
Mezcla de fragancias	14
Dicromato de potasio	8,7
Bálsamo del Perú	8,5
Parafenilenediamina	6,7
Sulfato de neomicina	6,6
Resina de paraterbutilfenol formaldehído	5,4
Formaldehído en agua	4,3
Alcoholes de la lana	3,6
Kathon CG	1,9
Mezcla tiuram	1,3
Benzocaína	1,3
Colofonia	1,3
IPPD	1,3
Mezcla de parabenos	1,2
Quaternium-15	1,2
Resina epoxi	0,8
Mezcla de mercapto	0,5
Primina	0,5
Clioquinol	0,4
Mercaptobenzotiazol	0,37
Mezcla de lactonasesquiterpeno	0,22

ciente por el desarrollo económico de los países. Sin embargo, los actualmente incluidos en las baterías de exámenes estándar para el estudio de DAC no superan los 30 alérgenos. Los alérgenos prevalentes en la población general varían según el país y, a veces, según localización territorial, ya que en países muy extensos también se presentan diferencias regionales¹⁶. En un estudio realizado en varios países de Europa, Uter et al. encontraron que la prevalencia de sensibilización a la mezcla de fragancias I era baja en países del sur, como Italia y Francia, sin embargo, era alta en Europa Oeste y Central¹⁷.

Tabla 3. Distribución porcentual de reactividad según género

Mujeres	%	Hombres	%
Sulfato de níquel	34,28	Mezcla de fragancias	15,66
Cloruro de cobalto L	12,74	Sulfato de níquel	13,47
Mezcla de fragancias	10,25	Cloruro de cobalto	11,8
Dicromato de potasio	6,04	Dicromato de potasio	10,95
Bálsamo del Perú	6,04	Bálsamo del Perú	10,02
Parafenilendiamina	5,85	Sulfato de neomicina	5,3
Sulfato de neomicina	5,56	Formaldehído en agua	5
Resina de paratertbutifenol formaldehído	4,61	Alcoholes de la lana	4,8
Formaldehído en agua	3,06	Parafenilendiamina	4,4
Alcoholes de la lana	2,44	Resina de paratertbutifenol formaldehído	4
Quaternium-15	1,68	Kathon CG	2,2
Kathon CG	1,41	Mezcla de parabenos	2,1
IPPD	1,08	Mezcla tiuram	1,6
Colofonia	1,03	Resina epoxi	1,6
Benzocaína	1	Colofonia	1,34
Mezcla tiuram	0,89	Benzocaína	1,34
Mezcla de parabenos	0,65	IPPD	1,09
Primina	0,46	Quaternium-15	0,67
Mezcla de mercapto	0,4	Mezcla de mercapto	0,58
Resina epoxi	0,4	Clioquinol	0,5
Clioquinol	0,27	Mercaptobenzotiazol	0,42
Mercaptobenzotiazol	0,27	Mezcla de lactonasesquiterpeno	0,42
Mezcla de lactonasesquiterpeno	0,1	Primina	0,25

Tabla 4. Comparación de reactividad específica a alérgenos por género

Alérgenos	Mujeres (%)	Hombres (%)	Significación p
Sulfato de níquel	34,28	13,47	0,0001***
Mezcla de fragancias	10,25	15,66	0,0001***
Dicromato de potasio	6,04	10,95	0,0001***
Bálsamo del Perú	6,04	10,02	0,0001***
Formaldehído en agua	3,06	5	0,004 ***
Alcoholes de la lana	2,44	4,8	0,0001***
Mezcla de parabenos	0,65	2,1	0,001 ***
Resina epoxi	0,4	1,6	0,002***

Tabla 5. Comparación porcentual de reactividad entre 1ª y 2º período de seguimiento

Alérgenos	1ª período 1995-2002 (%)	2ª período 2003-2011 (%)	Significación (p)	Variación
Dicromato de potasio	5,36	8,8	0,0001	↑
Sulfato de neomicina	6,55	4,57	0,003	↓
Parafenilenediamina	6,55	4,61	0,003	↓
Cloruro de cobalto	8,49	16,07	0,0001	↑
Bálsamo del Perú	8,84	5,42	0,0001	↓
IPPD	1,45	0,76	0,025	↓
Alcoholes de la lana	3,87	2,3	0,002	↓
Mezcla de fragancias	15	8,57	0,0001	↓
Sulfato de níquel	25,56	32,38	0,0001	↑

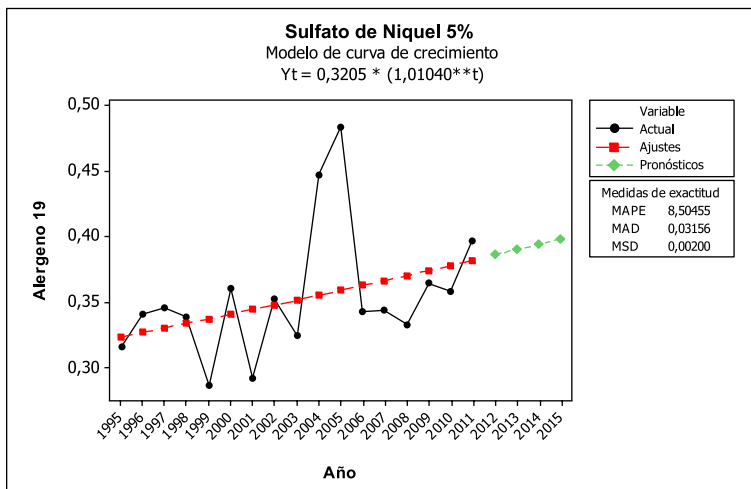


Figura 1. Reactividad anual para níquel y estimación futura de reactividad. La tendencia lineal y predicción apoyan el aumento de la reactividad anual por níquel. La estimación de MAPE (8,50), MAD (0,03) y MSD (0,002) muestran un muy bajo nivel de error de predicción.

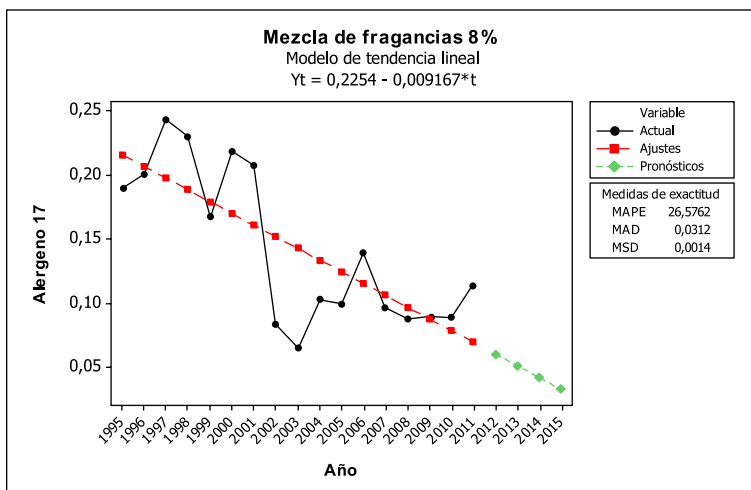


Figura 2. Reactividad anual para Mezcla de fragancias y estimación futura de reactividad. La tendencia lineal y predicción apoyan la disminución de la reactividad a la mezcla de fragancias. La estimación de MAPE (26,57), MAD (0,0312) y MSD (0,0014) muestran un bajo nivel de error de predicción.

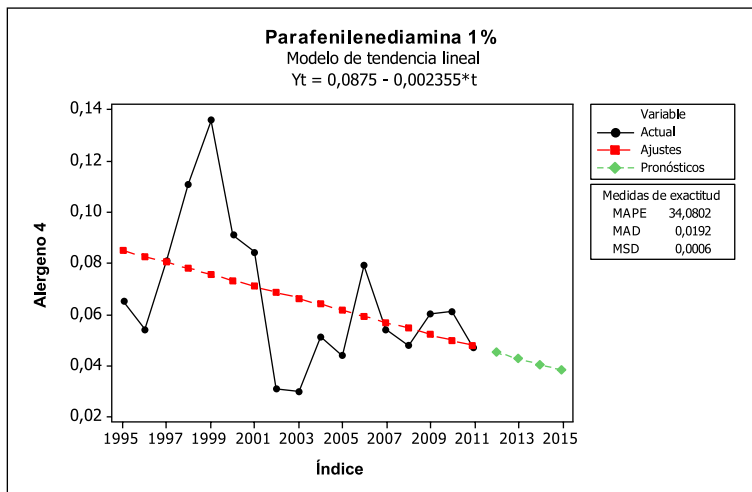


Figura 3. Reactividad anual para parafenilenediamina y estimación futura de reactividad. La tendencia lineal y predicción apoyan una leve disminución en el tiempo de la reactividad a la parafenilenediamina. La estimación del MAPE (34,08), MAD (0,0192) y MSD (0,0006) muestran un muy bajo nivel de error de predicción.

En Chile se han publicado hasta la fecha dos estudios de frecuencias de alérgenos de TP. El primero fue realizado en la Pontificia Universidad Católica de Chile (UC), con 2.232 casos estudiados¹⁸ y el segundo en la Universidad de Chile (UCH), con un total de 2.165 casos¹⁹.

Si comparamos nuestros resultados con el de la UC, podemos afirmar que no hay diferencias de género en las reacciones positivas. En mujeres la reactividad fluctúa entre 76% en nuestro trabajo y 74,05% en la UC. En varones la reactividad es más baja y fluctúa entre 24%, en nuestro estudio, y 25,94%, en la UC.

Los tres estudios nacionales -incluyendo el nuestro- mencionan al níquel como el alérgeno más frecuente en sus poblaciones. En relación a las siguientes mayores frecuencias existen notorias diferencias con respecto al estudio de la UCH, ya que en su trabajo se seleccionó una población principalmente expuesta a alérgenos ocupacionales.

Nuestro trabajo casi duplica el número de pacientes estudiados y reportados en nuestro país y al mismo tiempo -por vez primera- se analiza en forma evolutiva la reactividad de algunos alérgenos a lo largo de 16 años. Para estudiar esta reactividad anual y evolutiva seleccionamos 3 alérgenos; níquel, mezcla de fragancias (por ser los más importantes en mujeres y hombres respectivamente) y p-fenilenediamina, porque su inclusión en la batería estándar ha sido materia de amplia discusión recientemente^{20,21}.

Níquel es por excelencia el alérgeno de contac-

to más frecuente y prevalente en todos los estudios a nivel mundial^{17,18,22,23,24,25,26} como también lo es en nuestro estudio. Tiene una frecuencia de 34,28% en mujeres, siendo la más alta del género. En hombres, con 13,47%, ocupa el segundo lugar de frecuencia global, por debajo de la mezcla de fragancias (Tabla 1). En nuestra población estudiada, su frecuencia global ha ido en aumento en los últimos 16 años, desde una frecuencia de 25,56% a 32,38%, lo cual representa un aumento global de 28,3%, el cual es muy significativo ($p = 0,0001$) (Tabla 4 y Figura 1). El uso cada vez más masivo de joyas y accesorios metálicos con níquel en ambos sexos pueden explicar esta tendencia.

El alérgeno "mezcla de fragancias" (MF I), que resultó ser el más frecuente en varones en nuestro estudio, es una combinación de las más comunes fragancias utilizadas en cosméticos. Se ha demostrado que esta mezcla es capaz de pesquisar 75% de las DAC a fragancia²². Contiene 8 compuestos a una concentración a 1% cada uno. Esta misma batería alérgica para perfumes en nuestro estudio demostró que, en un período de 16 años, disminuyó significativamente su frecuencia global en 42,8%. Con una frecuencia inicial de 15% y luego cayendo a 8,57% ($p = 0,0001$) (Tabla 4 y Figura 2). Esto podría explicarse por recientes sustituciones de algunos alérgenos en las nuevas formulaciones cosméticas. Lo anterior también confirma la necesidad de incorporar una nueva batería de alérgenos para fragancias (MF II) a nuestras baterías estándar, como se ha hecho en otros lugares del mundo^{20,21}.

El alérgeno p-fenilenediamina (PPD) es la amina aromática más usada en tinturas de pelo. Otras fuentes de exposición a PPD son la goma negra, tatuajes de henna, pieles y cueros. Se usa a una concentración a 1% en petrolato blanco. Hemos elegido analizar el comportamiento en el tiempo de este alérgeno, porque se eliminó de la batería estándar europea, ya que en muchos países de Europa está prohibido su uso en tinturas¹⁵. Sin embargo, en Chile sigue siendo el colorante más usado en tinturas. En nuestro estudio, al comparar evolutivamente ambos períodos, se observa que en el segundo hay una frecuencia menor al primero. Si analizamos la curva de tendencia (Figura 3), podemos observar que la reactividad a PPD tiende a la baja en el tiempo.

Concluimos que nuestra población presenta una reactividad al TP de manera similar a lo descrito mundialmente. Sin embargo, en nuestra realidad, la p-fenilenediamina sigue siendo un alérgeno significativo, por lo que recomendamos no retirarla de las baterías estándar.

La mezcla de fragancias en nuestro estudio tiene aún gran importancia al ser la primera causal de reactividad a TP en hombres y la tercera en mujeres. A pesar de que afortunadamente esta reactividad ha ido disminuyendo en el tiempo, es necesario incluir la mezcla de fragancias II (MF II) a nuestras baterías, tal como ya se ha hecho en Estados Unidos de Norteamérica y Europa, para verificar si esta tendencia es real o, posiblemente, un eventual sesgo estadístico por no incluir un número mayor de alérgenos de fragancias al no contar con la MF II en nuestras baterías estándares de alérgenos para TP.

Este es el primer estudio en Chile que analiza el comportamiento de los diferentes alérgenos en un período de tiempo prolongado de 16 años. Consideramos necesario hacer en un futuro reportes de frecuencias de tendencias de reactividad al TP cada dos años, al igual que en Europa y Estados Unidos de Norteamérica, con objeto de ajustar las baterías estándares de TP a una realidad nacional que considere poblaciones específicas y sus cambios en el tiempo. De la misma forma, debemos estar alerta frente a la incorporación por parte de la industria y el comercio de nuevos compuestos químicos en artículos personales de uso frecuente, ya que la incorporación a los TP de nuevos potenciales alérgenos deben estar ajustadas a los nuevos hábitos de vida de una población.

Referencias

1. Uter W, Geier J, Gefeller O. Epidemiology of contact allergy: an estimation of morbidity employing the clinical epidemiology and drug-utilization research (CEDUR) approach. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 32-9.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Allergic contact dermatitis. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, eds. *Dermatology*, 2nd Ed. Berlin: Springer, 2000: 467.
3. Cohen D, Jacob S. Allergic Contact Dermatitis. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*, 7th Ed. New York: McGraw Hill, 2008; 135-46.
4. De Groot AC. *Patch Test concentrations and vehicles for 3700 Chemicals*. 2nd Ed. Amsterdam: Elsevier, 1994.
5. Wilkinson JD, Shaw S. Contact dermatitis: allergic. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of dermatology*, 6th edn. Blackwell science publication: London; 1998. p. 733-812.
6. Wilkinson JD, Hambly E, Wilkinson DS. Comparison Patch test results in two adjacent areas of England; II. Medicaments. *Acta Derm Venereol* 1980; 60: 245-9.
7. Groenewoud GCM, de Jong NW, Burdorf A, De Groot H, Gerth Van Wijk R. Prevalence of occupational allergy to chrysanthemum pollen in greenhouses in the Netherlands. *Allergy* 2002; 57: 835-40.
8. Khader Y, Abu-Zaghlani M, Abu-Al Rish I, Burgan S, Amarin Z. Self-reported allergy to latex gloves among health care workers in Jordan. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 339-43.
9. Belsito D. Contact Dermatitis: Allergic and Irritant. In: Gaspari A, Tyring S, editors. *Clinical and Basic Immunodermatology*. 1st Ed. London: Springer-Verlag 2008; 171-92.
10. James WD, Rosenthal LE, Brancaccio RR, Mark JG. American Academy of Dermatology patch test survey: use and effectiveness of this procedure. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 991-4.
11. Saripalli VY, Achen F, Belsito DV. The detection of clinically relevant contact allergen using a standard screening tray of twenty-three allergens. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 65-9.
12. Mullins E, Guarda R. Las Dermatitis. En: Guarda R, Gubelin W. *Dermatología esencial*. 1^a Ed Santiago: Editorial Mediterránea, 2010; p.111.
13. Zug K, Warshaw E, Fowler J, Maibach H, Belsito D, Pratt M, et al. Patch-Test results of the North American Contact Dermatitis group 2005-2006. *Dermatitis* 2009; 20 (3): 149-60.

14. Wilkinson DS, Fegert S, Magnusson B, Bandmann HJ, Calnan CD, Cronin E, et al. Terminology of contact dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1970; 50 (4): 287-92.
15. Marks J, Elsner P, DeLeo V. Patch Testing. In: Marks J, Elsner P, De Leo V. *Contact and occupational Dermatology*. 3th Edition, St. Louis: Mosby 2002; 34-54.
16. Guarda R. Dermatitis alérgica de contacto. En: Guzmán MA. *Alergias*. 1st Edition, Santiago 2004; 197-209.
17. Uter W, Abeber W, Armario-Hita JC, Fernández-Voz Mediano 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.
18. Sáenz M, Lubiano A, Uribe P, Hasbún T, Zapata S, Salazar R, et al. Análisis de Patch test realizados durante 1995 a 2000 en la Pontificia Universidad Católica de Chile. *Rev Chil Dermatol* 2006; 22: 108-13.
19. Hernández E, Giesen L, Araya I. Análisis de las dermatitis de contacto ocupacionales en Chile. *Piel (Barc)* 2011; 26 (9): 436-45.
20. Frosch PJ, Priker 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* 2005; 52: 207-15.
21. Heisterberg MV, Andersen KE Avnstorp C, Avnstorp C, Kristensen B, Kristensen O, et al. Fragrance mix II in the baseline series contributes significantly to detection of fragrance allergy. *Contact Dermatitis* 2010; 63: 270-6.
22. Maks J, Belsito DV, De Leo VA, Fowler JF Jr, Fransway AF, Maibach HI, et al. North American Contact Dermatitis Group: standard tray patch test results: 1996-1998. *Arch Dermatol* 2000; 136: 272-3.
23. Nguyen S, Dang T, MacPherson C, Maibach H, Maibach HI. Prevalence of patch test results from 1970 to 2002 in a multi-centre population in North America (NACDG). *Contact Dermatitis* 2008; 58: 101-6.
24. Wetter D, Davis M, Yiannias J, Cheng J, Connolly S, el-Alzhary R, et al. Patch test results from the Mayo Clinic Contact Dermatitis Group, 1998-2000. *JAMA cad Dermatol* 2005; 53 (3): 416-21.
25. Bilcha K, Shibeshi D, Grangsjö A, Hilete-work M. Patch test reaction on Ethiopian subjects with eczema. *Int J Dermatol* 2009; 48: 979-83.
26. Zug K, Warchaw E, Fowler J, Maibach H, Belsito D, Pratt M, et al. Patch-test Results of the North American Contact Dermatitis Group 2005-2006. *Dermatitis* 2009; 20 (3): 149-60.