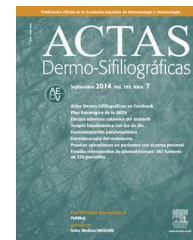




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Estudio descriptivo de la sensibilización a metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona en una unidad de alergia cutánea



B. de Unamuno*, V. Zaragoza Ninet, C. Sierra y J. de la Cuadra

Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

Recibido el 24 de octubre de 2013; aceptado el 2 de febrero de 2014

Disponible en Internet el 27 de marzo de 2014

PALABRAS CLAVE

Metilisotiazolinona;
Metilcloroisotiazolinona;
Sensibilización;
Dermatitis alérgica de contacto;
Pruebas epicutáneas

Resumen

Introducción: La metilcloroisotiazolinona (MCI) y la metilisotiazolinona (MI) son compuestos heterocíclicos que se emplean como conservantes en cosméticos y en productos industriales. Actualmente continúan siendo alérgenos frecuentes con tasas de sensibilización que están en torno al 2-4% de los pacientes a los que se les realizan pruebas epicutáneas.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda de todos los casos de sensibilización a MCI/MI y MI diagnosticados de enero de 1980 hasta marzo del 2013 utilizando la base de datos de la sección de alergia cutánea.

Resultados: Se realizaron pruebas epicutáneas con la mezcla MCI/MI a 8.705 pacientes y la MI aislada a 404 pacientes. Se identificaron 222 pacientes (2,55%) con sensibilización a MI/MCI y 21 pacientes (5,19%) con sensibilización a MI. En cuanto a MCI/MI, se observó un primer pico de incidencia de la sensibilización entre los años 1998 y 2005 y un segundo pico desde 2009 hasta 2013. Ciento cuarenta y dos eran mujeres (64%) y 49 hombres (36%), con una edad media de 43 años. La localización más frecuente fueron las manos (54%), seguidas de los brazos (36%) y la cara (35%). La principal fuente de sensibilización fueron los cosméticos (75,67%), mientras que las pinturas representaron la fuente de sensibilización en el 2,25% de los pacientes. En la MI 12 eran mujeres (57%) y 9 hombres (43%), con una edad media de 50 años. La localización de las lesiones más frecuente fue la cara (71%), seguido de los brazos (38%) y las manos (29%). La fuente de sensibilización en todos los pacientes fueron los cosméticos.

Conclusiones: Los datos de nuestro estudio demuestran un incremento en la prevalencia de la sensibilización a la MCI/MI y MI en los últimos años. Parece necesaria la incorporación del parche con MI en la batería estándar a una concentración todavía no establecida.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: blancaunamuno@yahoo.es (B. de Unamuno).

KEYWORDS

Methylisothiazolinone;
Methylchloroisothiazolinone;
Sensitization;
Allergic contact dermatitis;
Patch tests

Descriptive Study of Sensitization to Methylchloroisothiazolinone and Methylisothiazolinone in a Skin Allergy Unit

Abstract

Background: Methylchloroisothiazolinone (MCI) and methylisothiazolinone (MI) are heterocyclic compounds used as preservatives in cosmetic and industrial products. They continue to be common allergens, causing positive patch test reactions in 2% to 4% of patients tested.

Material and methods: We searched the database at our skin allergy unit for all cases of sensitization to MCI/MI and MI diagnosed between January 1980 and March 2013.

Results: Patch tests were performed with MCI/MI in 8705 patients and with MI in 404 patients. In total, 222 patients (2.55%) were sensitized to MCI/MI and 21 (5.19%) were sensitized to MI. The incidence of MCI/MI cases peaked between 1998 and 2005 and again between 2009 and 2013. Of the 222 patients with MCI/MI sensitization, 142 were women (64%) and 49 were men (36%); the mean age was 43 years. The most frequently affected areas were the hands (54% of cases), the arms (36%), and the face (35%); 75.67% of cases were due to cosmetics and 2.25% were due to paint. Of the 21 patients with MI sensitization (mean age, 50 years), 12 were women (57%) and 9 were men (43%). The most common site of involvement in this group was the face (71% of cases), followed by the arms (38%) and the hands (29%). All the cases were due to cosmetics.

Conclusions: Our data show that sensitization to the combination of MCI and MI and MI alone has increased in recent years. It would appear to be necessary to add MI to the baseline patch test series, although the test concentration has yet to be determined.

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

Introducción

Las isotiazolinonas son compuestos heterocíclicos que se emplean como biocidas debido a sus propiedades antimicrobianas. Se conocen 6 tipos de isotiazolinonas: metilisotiazolinona (MI), metilcloroisotiazolinona (MCI), benzoisotiazolinona, octilisotiazolinona, diclorooctilisotiazolinona y butilbenzoisotiazolinona. Se emplean como conservantes en una gran cantidad de cosméticos, como cremas hidratantes, geles, champús, mascarillas, maquillajes y toallitas limpiadoras. Así mismo, pueden encontrarse en detergentes, suavizantes de ropa, limpiadores, pesticidas, pinturas al agua, lubricantes, aceites de corte y sistemas de aire acondicionado.

En 1980 se aprobó la mezcla MCI/MI para su uso como conservante. En esta década se detectó una epidemia de casos de dermatitis alérgica de contacto (DAC) a la MCI/MI, con tasas de sensibilización superiores al 5%¹. Como consecuencia, en el año 1990 la máxima concentración autorizada en productos cosméticos se redujo a 7,5 y 15 ppm en productos «leave-on» y «rinse-off», respectivamente². Actualmente las tasas de sensibilización continúan siendo altas, con cifras en torno al 2-4% de los pacientes³.

La MI es menos efectiva como biocida, y por ello se requiere su uso a concentraciones mayores que la MCI. La MI se ha utilizado en productos industriales desde la década del 2000, y desde el año 2005 se permite su uso sola como conservante en productos cosméticos, a la concentración de 100 ppm⁴. Inicialmente se señaló que la MI era una alternativa más segura para su uso como conservante dado que la MCI era un sensibilizante significativamente más potente que la MI⁵. Sin embargo, posteriormente se han descrito casos de sensibilización a la MI aislada. En los años 2004 y 2006 se describieron los primeros casos de sensibilización a la MI en productos industriales^{6,7}, y en el año 2010,

los primeros casos de DAC por el uso de MI en productos cosméticos⁸.

La actual prueba epicutánea (Kathon CG) contiene una mezcla 3:1 de MCI (1,125%) y MI (0,375%), con nitrato de magnesio, cloruro de magnesio y agua. Fue incluida en la batería estándar del Grupo Español de Investigación en Dermatitis de contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC) en el año 1990. En nuestro centro se está realizando la prueba epicutánea con MCI/MI a 100 ppm en agua desde el año 1987 y la MI aislada a 500 ppm en agua desde noviembre de 2011.

En el presente trabajo se recogen todos los casos de sensibilización a la MCI/MI y MI diagnosticados en la unidad de alergia cutánea del Servicio de Dermatología, y se analizan de forma retrospectiva las características de los pacientes, así como el origen, la fuente y la relevancia de la sensibilización.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda de los casos de sensibilización a MCI/MI y MI diagnosticados en la unidad de alergia cutánea del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Valencia. Para llevarlo a cabo se utilizó la base de datos de pruebas epicutáneas que recoge todos los pacientes a los que se les han realizado pruebas epicutáneas desde enero de 1980 hasta marzo del 2013. Se recogieron las siguientes variables a estudio:

- **Datos demográficos:** edad y sexo.
- **Antecedentes personales:** historia personal y/o familiar de atopia y profesión.
- **Datos clínicos:** localización de las lesiones, tiempo de evolución y diagnóstico previo a la realización de las pruebas epicutáneas.

Tabla 1 Índice MOAHLFA

	Positividad MCI/MI n=222, % (n)	Negatividad MCI/MI n=8483, % (n)	Positividad MI n=21, % (n)	Negatividad MI n=383, % (n)
Varón (M)	36 (49)	38 (3223)	43 (9)	32 (122)
Dermatitis Ocupacional (O)	5 (11)	9 (763)	5 (1)	11 (42)
Dermatitis atópica (A)	22 (78)	20 (1696)	19 (4)	23 (88)
Dermatitis manos (H)	54 (119)	41 (3478)	29 (6)	41 (157)
Dermatitis piernas (L)	18 (40)	11 (933)	14 (3)	8 (31)
Dermatitis cara (F)	35 (77)	23 (1951)	71 (15)	30 (115)
Edad > 40 años (A)	58 (128)	65 (5514)	71 (15)	63 (241)

MCI: metilcloroisotiazolinona; MI: metilisotiazolinona; MOAHLFA: male, occupational dermatitis, atopic dermatitis, hand dermatitis, leg dermatitis, Age>40 years.

- *Exploración con pruebas epicutáneas:* baterías parchadas (diferentes baterías de pruebas epicutáneas realizadas según la orientación diagnóstica individual), alérgenos concomitantes, origen de la sensibilización (laboral/usuario), fuente de la sensibilización y relevancia de los parches positivos.
- *Otras pruebas diagnósticas:* analítica de sangre (IgE total, cribado de neuroalérgenos y poblaciones linfocitarias), biopsia cutánea, fotoparche, *atopy prick test* (prick test con los alérgenos más frecuentes: dermatofagoides *Pteronyssimus*, *Olea europea* UM2, gramíneas salvajes, *Parietaria judaica*, *Alternaria alternata*, epitelios de perro y gato, *Platanus acerifolia*, *Cupresus arizonica*), test de uso en los productos «rinse off» y prueba abierta en los productos «leave on».

El 22% tenían antecedentes personales y el 25% antecedentes familiares de atopia. Los datos correspondientes al índice MOALFA aparecen en la [tabla 1](#). En cuanto a la incidencia de la sensibilización por años, se observó un primer pico de incidencia entre los años 1998 y 2005 y un segundo pico desde 2009 hasta 2013 ([fig. 1](#)). Llama la atención el incremento en el número de casos en los últimos 5 años (69 casos desde enero del 2009 a marzo del 2013), en los que la tasa de sensibilización asciende hasta 6,27%. El tiempo de evolución medio desde el inicio de las lesiones cutáneas hasta el diagnóstico mediante pruebas epicutáneas estaba especificado en 132 pacientes, siendo de 32,67 meses. La localización más frecuente de las lesiones fueron las manos (54%), seguidas de los brazos (36%), la cara (35%), el cuello (20%), las piernas (18%), los párpados (15%), las axilas (9%), los pies (9%) y el escote (5%). Cabe destacar que más del 36% tenían 3 o más localizaciones y que hasta en el 6% se etiquetó de lesiones generalizadas. En la mayoría de los pacientes (126) el diagnóstico inicial de sospecha fue una DAC; no obstante, algunos pacientes también fueron diagnosticados inicialmente de otras entidades como eccema dishidróico (26), dermatitis atópica (22), eccema endógeno (24), dermatitis de contacto irritativa (8), eccema seborreico (4), psoriasis (4), fotoalergia de contacto (3), fototoxía (3) y dermatitis de contacto proteica (1). Se definió el eccema endógeno como aquel eccema de causa no exógena en el que no se identifican marcadores de atopia (historia

Resultados

En total se realizaron pruebas epicutáneas con Kathon CG a 8.705 pacientes y con MI a 404 pacientes en el periodo comprendido entre enero de 1980 y marzo de 2013. Se identificaron 222 pacientes con sensibilización a MI/MCI, representando el 2,55% del total de pacientes parchados. Ciento cuarenta y dos eran mujeres (64%) y 49 hombres (36%), con una edad media de 43 años, siendo el rango de mayor frecuencia el comprendido entre los 31 y los 50 años.

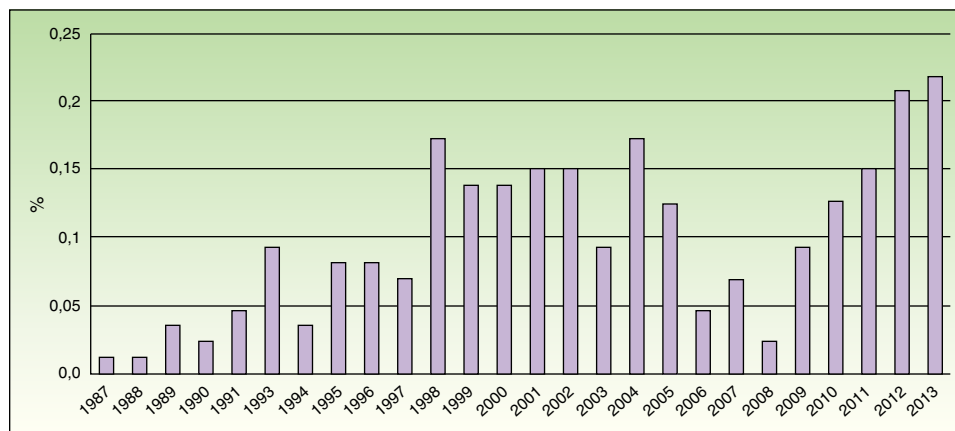


Figura 1 Porcentaje de pacientes sensibilizados a MCI/MI por años: un primer pico de incidencia entre los años 1998 y 2005 y un segundo pico desde el 2009 hasta el 2013.

Tabla 2 Fuentes de sensibilización

Fuente de sensibilización	MCI/MI	MI
Gel	72	9
Champú	35	4
Crema/lociones	47	7
Toallitas	10	0
Jabón lavavajillas	13	2
Pinturas	5	0
No especificado	40	0

MCI: metilcloroisotiazolinona; MI: metilisotiazolinona.

personal o familiar de asma o rinitis alérgica y dermatitis flexural visible).

El alérgeno concomitante más frecuentemente identificado fue el níquel, seguido de la mezcla de fragancias y del cobalto. Además de la batería estándar, las baterías parchadas más frecuentes fueron la batería de conservantes (33%), cosméticos (4%), perfumes (12%), y en el 2,22% se parcharon sus productos propios. En los pacientes cuyo origen de la sensibilización fueron las pinturas, se parchó asimismo la batería de aceites de corte del laboratorio Marti Tor®, identificándose también sensibilización a bencilisotiazolinona y octoisotiazolinona. En algunos pacientes, para llegar al diagnóstico de certeza se requirieron otras pruebas complementarias adicionales. En concreto, en los pacientes con sospecha de dermatitis atópica se realizó un *atopy prick test* y se solicitó una analítica de sangre con IgE total. En los pacientes con clínica sugestiva de linfoma T cutáneo se solicitó una analítica sanguínea con poblaciones linfocitarias y se realizó una biopsia cutánea. Por último, señalar que en el 73% (163 pacientes), además de la batería estándar, se parcharon diferentes baterías de pruebas epicutáneas según la orientación diagnóstica individual.

Se identificaron una amplia variedad de profesiones (68), siendo las más frecuentes ama de casa y administrativo. En la mayor parte de los pacientes (95%) el origen de la sensibilización no fue laboral, y únicamente en 11 pacientes (5%) el origen fue laboral, siendo en 4 pacientes por trabajos vinculados al uso de pinturas, y en 7 pacientes por manipulación de cosméticos en el trabajo (esteticistas).

La fuente de sensibilización más frecuente fueron los cosméticos (75,67%), donde destacaron los geles, los champús, las cremas, las lociones hidratantes y las toallitas húmedas. En el 5,85% la fuente de sensibilización fue el jabón de lavavajillas, y en el 2,25%, las pinturas (tabla 2). En 40 pacientes no se encontró especificada la fuente de sensibilización.

En todos los pacientes, tras ser diagnosticados se realizaron controles periódicos posteriores para comprobar la relevancia de la sensibilización, que se calificó como presente en el 86% de los casos.

En el caso de la MI, se identificaron 21 pacientes, representando el 5,19% de todos a los que se parchó la MI aislada. De los 21 sensibilizados a MI, 3 pacientes (14,28%) mostraron negatividad para el parche con la mezcla MI/MCI. Doce eran mujeres (57%) y 9 hombres (43%), con una edad media de 50 años, siendo el rango de mayor frecuencia el comprendido entre los 36 y los 50 años. Solo en 4 pacientes se identificaron antecedentes personales y familiares de atopia. El tiempo de evolución medio desde el inicio de las lesiones

cutáneas hasta el diagnóstico fue de 6,7 meses. La localización de las lesiones más frecuente fue la cara (71%), seguida de los brazos (38%), las manos (29%), el cuello (24%), el escote (24%), los párpados (19%), las axilas (19%), el tronco (19%), las piernas (14%) y los pies (5%). En el 19% las lesiones se etiquetaron como generalizadas. Al igual que en la MCI/MI, en la mayoría de los pacientes (10) el diagnóstico inicial de sospecha fue una DAC. Junto con batería estándar, las baterías parchadas más frecuentes fueron la batería de conservantes (14%) y la de perfumes (10%). Destacar que en el caso de la MI la fuente de sensibilización en todos los pacientes fueron los cosméticos y no se identificó ningún caso cuya fuente fueran las pinturas. Solo un caso fue de origen laboral, correspondiendo a una paciente que trabajaba como esteticista. En todos los pacientes la relevancia fue calificada como presente.

Discusión

Las cifras de sensibilización a MCI/MI obtenidas en nuestro estudio son equivalentes a las reportadas previamente en la literatura, donde se señalan tasas de sensibilización en torno al 2-4%³. Además, al igual que en estudios recientes, hemos identificado un marcado incremento en las tasas de sensibilización a la MCI/MI, que ha ascendido hasta 6,27% en los últimos 5 años, sin haber objetivado incremento en las tasas de sensibilización de otros conservantes.

Uter et al.⁹ llevaron a cabo un estudio retrospectivo utilizando la *Information Network of Departments of Dermatology* (IVDK), que recoge datos de 56 departamentos de dermatología de Alemania, Suiza y Austria, en el que analizaron las tasas de sensibilización a MCI/MI (0,01%) entre los años 1992 y 2010 e identificaron una prevalencia en el periodo estudiado del 2,33%. Estos mismos autores, en otro estudio retrospectivo de 2009 a 2011, identificaron un incremento en la prevalencia de la sensibilización a MCI/MI del 2,3% en el año 2009 al 3,9% en 2011, así como un incremento en la sensibilización a la MI del 1,9 al 4,4%. En este segundo estudio¹⁰ señalan que probablemente el incremento en la sensibilización a MCI/MI se deba a una reacción cruzada con la MI. Lundov et al.¹¹, en un estudio reciente, objetivan un incremento en la prevalencia de la sensibilización a MCI/MI del 1% en el año 2010 al 2,4% en 2011-2012, y también apuntan a que este incremento se asocia al aumento concomitante en la sensibilización a la MI (que pasa del 2% en 2010 al 3,7% en 2012).

La MI ha sido nombrada el alérgeno del año por la *American Contact Dermatitis Society* (ACDS), dado el creciente número de casos de sensibilización primaria a este alérgeno¹². En 2005 se aprobó su uso como conservante en cosméticos de forma aislada con la intención de disminuir la alta tasa de sensibilización a MCI/MI, ya que se creía que era una sustancia poco sensibilizante, y sin embargo ha resultado en un incremento tanto en la sensibilización a MCI/MI como a MI⁴. Algunos autores apuntan a que la sensibilización a la MI podría deberse a una reacción cruzada entre la MCI y la MI; sin embargo, cada vez son más los que señalan que la MI es el sensibilizante primario en la mayoría de los casos. Lundov et al.¹³ llevaron a cabo un estudio retrospectivo e identificaron una prevalencia de sensibilización a la MI del 1,5% en el periodo de mayo del 2006 a febrero del 2010. Estudios posteriores, como el de Urwin y Wilkinson¹⁴, que

llevaron a cabo un análisis retrospectivo de 2008 a 2012, obtuvieron tasas de sensibilización mayores, alcanzando la cifra del 4,9% en la mezcla MCI/MI y del 4,6% en la MI.

En nuestro centro, la MI se ha parchado a 500 ppm durante 17 meses y se han detectado cifras de sensibilización del 5,19%. Vale la pena destacar que la proporción de pacientes con parche positivo a la MI que no son detectados con el parche MCI/MI a 100 ppm en agua ha resultado del 14,28%, hecho que podría proporcionar evidencia de que la MI es un sensibilizante primario independiente. Esta cifra es menor a la obtenida en estudios previos, en los que identifican tasas del 34-59%¹⁵. Esta discrepancia podría ser atribuida a la diferencia en la concentración de la prueba epicutánea, que varía de unos estudios a otros, habiéndose parchado a 200, 300, 500, 1.000 y 2.000 ppm¹⁶. En Europa la mayor parte de los centros parchan la MCI/MI a 100 ppm, lo que supone un porcentaje de sensibilización a la MI no detectada del 0,5%. García-Gavín et al.⁸ demostraron que la prueba epicutánea MCI/MI a la concentración de 100 ppm (contiene la MI a 25 ppm) resultaba insuficiente para detectar la sensibilización a la MI. Waton et al.¹⁷ realizaron pruebas epicutáneas con MI a 200 y 500 ppm durante 2 años y detectaron 10 casos de positividad con 500 ppm y solo 5 positivos con la concentración de 200 ppm, por lo que sugirieron que la concentración óptima podría ser 500 ppm. Sin embargo, la *European Society of Contact Dermatitis* (ESCD) recientemente ha recomendado la incorporación del parche con MI a 2.000 ppm¹⁸.

En el presente estudio, la sensibilización a la mezcla MCI/MI ha resultado más frecuente en mujeres (69%) con edades comprendidas entre los 31 y los 50 años, y la localización más frecuente han sido las manos (54%), seguidas de los brazos (36%) y la cara (35%). En cuanto a MI, la mayoría eran mujeres, con edades comprendidas entre los 36 y los 50 años, y la localización más frecuente fue la cara (71%). Estos datos concuerdan con los aportados por Lundov et al.¹³, que detectan una mayor frecuencia de sensibilización a MCI/MI y a MI en mujeres, con lesiones localizadas en las manos, seguidas de la cara, y con edades superiores a los 40 años. Asimismo, McFadden et al.¹⁹ identifican tasas de sensibilización a la MI más altas en mujeres mayores de 40 años y con localización en la cara. El hecho de que la cara sea una de las localizaciones más frecuentes en parte podría explicarse por el uso de cosméticos como principal fuente de sensibilización. Por ello, la mayoría de los autores coinciden en que la concentración de la MI debería ser disminuida en los productos cosméticos, distinguiendo entre los productos «leave-on» y «rinse-off», con menores concentraciones en los «leave-on»²⁰.

La mayoría de los casos profesionales relacionados con la MCI y MI referidos en la literatura son pintores. Sin embargo, en nuestro estudio hemos identificado solo 4 casos de sensibilización vinculados al uso de pinturas, todos ellos a su vez sensibilizados a bencilisotiazolinona y octoisotiazolinona. La profesión con mayor número de casos ha sido esteticista (7 pacientes), dada la manipulación de cosméticos en el ámbito laboral.

En nuestro estudio destaca que en el 6% de los pacientes las lesiones se etiquetaron como generalizadas, siendo necesarias otras pruebas complementarias previas a la realización de pruebas epicutáneas para llegar a un diagnóstico

final. Por ello, recomendamos la realización de pruebas epicutáneas en pacientes con lesiones generalizadas para descartar una posible DAC por isotiazolinonas.

La mezcla MCI/MI es un alérgeno frecuente en nuestro medio. Los datos de nuestro estudio demuestran un incremento en la prevalencia de la sensibilización a la mezcla MCI/MI y a MI en los últimos años. Tanto estudios previos como el presente estudio indican que la MI aislada es un alérgeno que produce sensibilizaciones primarias y que debería ser incluido en la batería estándar, aunque se requieren más estudios para establecer cuál es la concentración óptima. Las localizaciones más frecuentes de las lesiones de la DAC por isotiazolinonas son las manos y la cara; sin embargo, los pacientes pueden presentar lesiones cutáneas en diversas localizaciones, pudiendo en ocasiones simular otras patologías cutáneas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A David Baquedano, por sus correcciones y su ayuda en el manejo de los datos.

Bibliografía

1. Wilkinson JD, Shaw S, Anderson KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, et al. Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991-2000). *Contact Dermatitis*. 2002;46:207-10.
2. Cosmetic Ingredient Review Expert Panel of The Cosmetics Toiletry and Fragrance Association. Final report on the safety assessment of methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone. *J Am Coll Toxicol*. 1992;11:75-128.
3. Uter W, Rämisch C, Aberer W, Ayala F, Balato A, Beliauskienė A, et al. The European baseline series in 10 European countries, 2005/2006-results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA). *Contact Dermatitis*. 2009;61:31-8.

4. The Cosmetics Directive of the European Union. Dir. 2005/42/EC. Annex VI: List of Preservatives Which Cosmetic Products May Contain.
5. The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers. SCCNFP/0805/04. Opinion Concerning Methylisothiazolinone. COLIPA N.º P 94.
6. Isaksson M, Gruvberger B, Bruze M. Occupational contact allergy and dermatitis from methylisothiazolinone after contact with wallcovering glue and after a chemical burn from a biocide. *Contact Dermatitis*. 2004;15:201–5.
7. Thyssen JP, Sederberg-Olsen N, Thomsen JF, Menné T. Contact dermatitis from methylisothiazolinone in a paint factory. *Contact Dermatitis*. 2006;54:322–4.
8. García-Gavín J, Vansina S, Kerre S, Naert A, Goossens A. Methylisothiazolinone, an emerging allergen in cosmetics? *Contact Dermatitis*. 2010;63:96–101.
9. Uter W, Gefeller O, Johanes G, Schnuch A. Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone contact sensitization: Diverging trends in subgroups of IVDK patients in a period of 19 years. *Contact Dermatitis*. 2012;67:125–9.
10. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Recent increase in allergic reactions to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: Is methylisothiazolinone the culprit. *Contact Dermatitis*. 2012;67:334–41.
11. Lundov MD, Thysswn JP, Zachariae C, Johansen JD. Prevalence and cause of methylisothiazolinone contact allergy. *Contact Dermatitis*. 2010;63:164.
12. Castanedo-Tardana MP, Zug KA. Methylisothiazolinone. *Dermatitis*. 2013;24:2–6.
13. Lundov MD, Opstrup MS, Johansen JD. Methylisothiazolinone contact allergy – a growing epidemic. *Contact Dermatitis*. 2013;69:271–5.
14. Urwin R, Wilkinson M. Methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: A new epidemic. *Contact Dermatitis*. 2013;68:250–6.
15. Ackermann L, Aalto-Korte K, Alanko K, Hasan T, Jolanki R, Lammintausta K, et al. Contact sensitization to methylisothiazolinone in Finland –a multicentre study. *Contact Dermatitis*. 2011;64:49–53.
16. Lundov MD, Krongaard T, Menné TL, Johansen JD. Methylisothiazolinone contact allergy: A review. *Br J Dermatol*. 2011;165:1178–82.
17. Waton J, Poreaux C, Schmutz JL, Barbaud A. Is 500 ppm a better concentration than 200 ppm for diagnosing contact allergy to methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. 2013;69:251–2.
18. Bruze M, Engfeldt M, Gonçalo M, Goossens A. Recommendation to include methylisothiazolinone in the European baseline patch test series-on behalf of the European Society of Contact Dermatitis and the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis*. 2013;69:263–70.
19. McFadden JP, Mann J, White JM, Banerjee P, White IR. Outbreak of methylisothiazolinone allergy targeting those aged ≥ 40 years. *Contact Dermatitis*. 2013;69:53–5.
20. Uter W, Geier J, Bauer A, Schnuch A. Risk factors associated with methylisothiazolinone contact sensitization. *Contact Dermatitis*. 2013;69:231–8.