



# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

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



## ORIGINAL

# Sensibilización alérgica de contacto en pacientes con rosácea



J. Magdaleno-Tapial\*, C. López-Martí, M. García-Legaz-Martínez,  
A. Martínez-Domenech, F. Partarrieu-Mejías, A. Casanova-Esquembre,  
J. Lorca-Spröhnle, C. Labrandero-Hoyos, R. Peñuelas-Leal, C. Sierra-Talamantes,  
A. Pérez-Ferriols y V. Zaragoza-Ninet

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

Recibido el 23 de abril de 2021; aceptado el 27 de febrero de 2022

Disponible en Internet el 11 de marzo de 2022

### PALABRAS CLAVE

Rosácea;  
Dermatitis de  
contacto;  
Epicutáneas

### Resumen

**Introducción y objetivo:** La rosácea es una dermatosis acneiforme crónica donde la disrupción de la barrera cutánea puede provocar una facilidad para la sensibilización a distintos alérgenos. Nuestro objetivo es analizar la sensibilización alérgica de contacto en los pacientes con rosácea de nuestro medio.

**Material y métodos:** Se realizó estudio de cohortes retrospectivo analizando todos los pacientes parchados en la consulta de Alergia Cutánea de nuestro servicio entre mayo de 1991 hasta mayo de 2019.

**Resultados:** Durante el tiempo de estudio han sido remitidos a nuestra consulta un total de 200 pacientes con rosácea, el 2,1% del total de pacientes parchados en este tiempo. El 81% de los pacientes eran mujeres, con una edad media de 44,7 años. El 46,5% presentaron al menos un parche positivo, considerándose de relevancia presente (RP) en el 15%. Los parches positivos más frecuentes fueron níquel (26%), seguido de cloruro de cobalto (6,5%), isotiazolinonas (6%), PPDA (5,5%), mezcla II de perfumes (5%) y thiomersal (3,5%). Los parches positivos de RP más frecuentes fueron isotiazolinonas en 10/200 pacientes (5%), PPDA, mezcla II de fragancias, toluensulfonamida formaldehído resina en 4/200 pacientes cada uno (2%), tixocortol y mezcla I de fragancias en 2/200 cada uno (1%). El grupo de sustancias más frecuentemente detectadas fueron los metales, con una RP en el 12,6%, seguido de los fármacos con una RP en el 25,8%. Los conservantes y las fragancias fueron los siguientes grupos de sustancias más frecuentemente positivas, con una RP en el 70,8% y el 43,7%, respectivamente. La fuente de sensibilización más frecuente fueron los cosméticos, seguidos de los fármacos tópicos, destacando los corticoides y los antifúngicos tópicos.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jormagta@gmail.com](mailto:jormagta@gmail.com) (J. Magdaleno-Tapial).

**KEYWORDS**

Rosacea;  
Contact dermatitis;  
Patch tests

**Conclusiones:** Destacamos una elevada prevalencia de dermatitis alérgica de contacto en pacientes con rosácea, lo que sustenta la realización de pruebas epicutáneas, especialmente en aquellos con empeoramiento de sus lesiones en relación con la aplicación de productos cosméticos o fármacos tópicos.

© 2022 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Contact Allergy in Patients with Rosacea****Abstract**

**Background and objective:** Rosacea is a chronic acneiform skin disorder in which impaired skin barrier function can lead to sensitization to allergens. We aimed to analyze contact allergies in our patients with rosacea.

**Material and methods:** Retrospective cohort study of all patients who underwent patch testing in our skin allergy clinic between May 1991 and May 2019.

**Results:** A total of 200 patients with rosacea were referred to our clinic for patch testing during the study period; they represented 2.1% of all patch tested patients in the period. Eighty-one percent were women (mean age, 44.7 years). At least 1 positive patch test was recorded for 46.5%; 15% were of current relevance. The most frequent positive reaction was to nickel (26%), followed by cobalt chloride (6.5%), isothiazolinones (6%), p-phenylenediamine (5.5%), fragrance mix II (5%), and thimerosal (3.5%). The most common currently relevant patch test reactions were to isothiazolinones in 10 of the 200 patients (5%); to phenylenediamine, fragrance mix II, and toluensulfonamide formaldehyde resin in 4 patients (2%) each; and to tixocortol and fragrance mix I in 2 patients (1%) each. The allergen groups most often implicated were metals (of current relevance in 12.6%) and drugs (of current relevance in 25.8%). Preservatives and fragrances were the next most common allergen groups, and 70.8% and 43.7% of the positive reactions in these groups, respectively, were of current relevance. Cosmetics were the most frequent source of sensitization, followed by topical medications — notably corticosteroids and antifungal agents.

**Conclusions:** We emphasize the high prevalence of allergic contact dermatitis in patients with rosacea, a finding which supports patch testing, especially if eruptions worsen when these patients use cosmetics and topical medications.

© 2022 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

La rosácea es una dermatosis acneiforme inflamatoria crónica frecuente del área centrofacial que se caracteriza por episodios de rubor transitorio, eritema persistente, telangiectasias, pápulas y pústulas. Tiene una prevalencia estimada de aproximadamente el 10% de la población en nuestro medio, afectando frecuentemente a mujeres de mediana edad. Una característica típica de estos pacientes es la «piel sensible o irritable», definida como susceptibilidad aumentada o intolerancia a productos exógenos<sup>1</sup>.

La fisiopatogenia de esta entidad no está bien establecida a día de hoy. Se han descrito diferentes mecanismos implicados en la aparición de rosácea, como una disregulación neurovascular, una respuesta inmune innata alterada o un sobrecrecimiento del ácaro *Demodex folliculorum*. Actualmente, otro de los factores que también se ha relacionado con esta entidad es la disrupción secundaria de la barrera cutánea<sup>2</sup>. Dicha alteración puede provocar irritación y una facilidad para la sensibilización a distintos alérgenos<sup>3</sup>. Sin embargo, existen pocos estudios sobre alergia de contacto en pacientes con rosácea. Un análisis retrospectivo en pacientes con rosácea y sospecha de alergia de contacto

reveló que este grupo de pacientes tenían un mayor riesgo de alergia de contacto al propóleo, la fragancia sintética Lyral®, productos propios y metronidazol<sup>4</sup>.

El objetivo de este estudio es analizar la sensibilización alérgica de contacto en los pacientes diagnosticados de rosácea en nuestro medio.

**Material y métodos**

Se realizó estudio de cohortes retrospectivo analizando todos los pacientes parchados en la consulta de Alergia Cutánea del Hospital General Universitario de Valencia entre mayo de 1991 hasta mayo de 2019, seleccionando los pacientes remitidos a dicha consulta con diagnóstico de rosácea. 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 junio de 2019. En los casos seleccionados se realizó un estudio con la batería estándar del Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC), proporcionada por Martitor®, así como con baterías adicionales en función de la sospecha clínica en cada caso. Los alérgenos se aplicaron en la espalda de los

**Tabla 1** Alérgenos positivos más frecuentes por grupo de sustancias

Número de parches positivos por grupo de sustancias	n (%)
<b>Metales 79 (43,6)</b>	<b>79 (43,6)</b>
Sulfato de níquel	52 (28,7)
Cloruro de cobalto	13 (7,1)
Dicromato potásico	5 (2,7)
Otros (paladio cloruro, tiosulfato sódico de oro, mercurio)	9 (4,9)
<b>Fármacos</b>	<b>31 (17,1)</b>
Tiomersal	7 (3,8)
Mezcla de caínas	6 (3,3)
Neomicina, povidona yodada, hidrocortisona, ketoconazol, pivalato de tixocortol, budesonida	2 (1,1)
Otros (fenilefrina, ketoprofeno, piktoprofeno, fenofibrato)	6 (3,3)
<b>Conservantes</b>	<b>24 (13,2)</b>
Isotiazolinonas	12 (6,6)
Toluensulfonamida formaldehído resina	4 (2,2)
Quaternium-15	3 (1,6)
Otros (metabisulfito sódico, metildibromoglutaronitrilo, grotan BK)	5 (2,7)
<b>Fragancias</b>	<b>16 (8,8)</b>
Mezcla II de fragancias	10 (5,5)
Mezcla I de fragancias	4 (2,2)
Bálsamo del Perú	2 (1,1)
<b>Tintes</b>	<b>13 (7,2)</b>
PPDA	11 (6)
P-toluendiamina sulfato	1 (0,5)
3-aminofenol	1 (0,5)

PPDA: parafenilendiamina.

pacientes sobre piel aparentemente sana y se ocluyeron durante 48 h con cámaras de Finn proporcionadas por Allergeaze® (Hamburgo, Alemania). La lectura se realizó a las 48 y a las 96 horas. La reacción cutánea se valoró en función de los criterios del *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG). Las variables analizadas fueron: sexo, edad, antecedentes de atopia, alérgenos, relevancia y fuente de la sensibilización. Se definió polisensibilización como la presencia de positividad en al menos tres o más alérgenos diferentes.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de todas las variables, empleando la media y la desviación estándar (DE) para variables cuantitativas y porcentajes para variables cualitativas. Los contrastes de hipótesis se realizaron empleando el test chi-cuadrado o el test t de Student en función de si las variables analizadas eran cualitativas o cuantitativas, respectivamente. Los datos estadísticos se analizaron mediante el programa SPSS versión 21.0 y se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Desde mayo de 1991 hasta mayo de 2019 han sido remitidos a la consulta de Alergia Cutánea de nuestro servicio un total de 200 pacientes con diagnóstico de rosácea, lo que supone el 2,1% del total de pacientes parchados en este tiempo (9.521). El 19% de los pacientes (38/200) eran varones y el 81% (162/200), mujeres, con una edad media de 44,7 años. El 29% de los pacientes (48/200) tenían antecedentes personales y/o familiares de atopia.

Todos los pacientes fueron parchados con la batería estándar del GEIDAC. Además, 57/200 (28,5%) pacientes fueron parchados con la batería de conservantes, 15/200 (7,5%) pacientes con la batería de cosméticos y en 5/200 (2,5%) de ellos se realizó un fotoparche.

Del total de pacientes estudiados, 93/200 (46,5%) presentaron al menos un parche positivo, considerándose de relevancia presente en 30/200 de ellos (15%). Se han detectado un total de 181 parches positivos, lo que corresponde a una media de 0,9 parches positivos por paciente estudiado. La polisensibilización se detectó en 22/200 (11%) pacientes parchados. La positividad de las pruebas epicutáneas no se relacionaba de forma significativa con el sexo ( $p = 0,6$ ), la edad ( $p = 0,6$ ) ni los antecedentes de atopia ( $p = 0,76$ ).

Los parches positivos más frecuentes fueron sulfato de níquel (52/200, 26%), seguido de cloruro de cobalto (13/200, 6,5%), isotiazolinonas (12/200, 6%), parafenilendiamina (PPDA) (11/200, 5,5%), mezcla II de fragancias (10/200, 5%), tiomersal 0,1% (7/200, 3,5%), mezcla de caínas (6/200, 3%) y dicromato potásico 0,5% (5/200, 2,5%).

Los parches positivos de relevancia presente más frecuentes fueron isotiazolinonas (mezcla de metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona y/o metilisotiazolinona aislada) en 10/200 pacientes (5%), PPDA, mezcla II de fragancias, toluensulfonamida formaldehído resina en 4/200 pacientes cada uno (2%) y pivalato de tixocortol y mezcla I de fragancias en 2/200 cada uno (1%).

La **tabla 1** muestra los alérgenos más frecuentes por grupo de sustancias. Se detectaron 79/181 parches positivos a metales, con una relevancia presente en 10/79 de ellos (12,6%). El segundo grupo de sustancias más frecuentemente detectadas fueron los fármacos, con 31/181 parches

positivos, con una relevancia presente en 8/31 casos (25,8%). Los conservantes y las fragancias fueron los siguientes grupos de sustancias más frecuentemente detectadas, con 24/181 y 16/181 parches positivos y una relevancia presente en 17/24 (70,8%) y 7/16 (43,7%) de ellas, respectivamente.

La fuente de sensibilización más frecuente en los pacientes con parches positivos relevantes fueron los cosméticos en el 76,6% de casos, donde destacaron las cremas hidratantes, los perfumes, los tintes capilares y lacas ungueales, seguido de los fármacos tópicos en el 23,3% de los pacientes, destacando los corticoides y los antifúngicos tópicos.

## Discusión

Aunque la fisiopatología de la rosácea es desconocida, se han implicado varios factores etiopatogénicos que pueden estar relacionados en su desarrollo, entre los que destaca la alteración de la reactividad vascular, la respuesta inmunológica a microorganismos como *Demodex folliculorum* y la alteración de la barrera cutánea con hiperrespuesta frente a agentes externos<sup>2</sup>. Además, la expresión clínica de la enfermedad con empeoramiento ante diversos factores ambientales y con intolerancia a productos tópicos motiva que los propios pacientes consulten al dermatólogo ante una posible «alergia cutánea». Si bien está correctamente establecido que la rosácea es un factor de predisposición para padecer «piel sensible»<sup>1</sup> y, por tanto, una mayor tendencia a presentar dermatitis irritativa de contacto, la realización de pruebas epicutáneas puede contribuir a optimizar el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con rosácea.

De hecho, destaca que el 46,5% de los pacientes con rosácea parchados en nuestro estudio han presentado al menos un parche positivo, porcentaje similar al 38,2% reportado por Jappe et al.<sup>4</sup> de los de 361 pacientes incluidos en su artículo. Esta prevalencia es mayor que la reportada en otras dermatosis inflamatorias, como la psoriasis<sup>5</sup>, lo cual podría relacionarse con la hipótesis etiopatogénica de la disfunción de la barrera cutánea que favorece el desarrollo de dermatitis alérgica de contacto en pacientes con rosácea. Medgyesi et al.<sup>2</sup> demostraron que en la rosácea pápulo-pustulosa existe alteración de la capa córnea y una disminución de lípidos intracelulares y de péptidos antimicrobianos similar a lo que ocurre en la dermatitis atópica.

El análisis pormenorizado de los resultados de las pruebas epicutáneas de pacientes con rosácea en las principales series publicadas hallan que el sulfato de níquel es el alérgeno más frecuentemente encontrado, seguido por bálsamo del Perú, propilenglicol, metildibromoglutaronitrilo, sulfato de gentamicina, mezcla de fragancias o tiomersal, en función de la serie publicada<sup>3,4,6</sup>. El alérgeno más frecuentemente detectado en nuestra serie es también el sulfato de níquel, con tasas de sensibilización de hasta el 26%, que si bien está en consonancia con la prevalencia en nuestro medio en la población general<sup>7</sup>, es superior a la reportada en la población europea (14,5%)<sup>8</sup>. Sin embargo, a pesar de que los metales (incluyendo cloruro de cobalto y dicromato potásico) son algunos de los alérgenos más frecuentes comunicados en los estudios de prevalencia de sensibilización en pacientes con rosácea, un análisis crítico de los resultados indica que en la mayoría de casos son de relevancia pasada<sup>7</sup>.

Y aunque es verdad que se ha postulado que existen trazas de metales en cosméticos (especialmente de ojos, como lápices y sombras) que podrían ser causantes de dermatitis alérgica de contacto<sup>9</sup>, la mayoría de parches positivos de metales en pacientes con rosácea son de relevancia pasada o desconocida. Es de destacar también la mayor prevalencia encontrada de sensibilización alérgica de contacto a la mezcla II de fragancias en comparación con la mezcla I de fragancias, al contrario de lo reportado clásicamente en la literatura<sup>10</sup>, aunque en los últimos años parece que esta tendencia se está igualando en concordancia con lo encontrado en nuestros pacientes<sup>11</sup>. Esto podría ser debido a una mayor presencia de estas sustancias en los cosméticos faciales.

Son escasos los artículos que analizan la relevancia de los distintos parches positivos en los pacientes con rosácea, lo que es fundamental para interpretar las pruebas epicutáneas y sus implicaciones prácticas en el manejo del paciente con rosácea. En nuestro estudio, el análisis de la relevancia de los parches positivos demuestra que las fragancias y los conservantes son los alérgenos relevantes más frecuentes. Este hallazgo está en consonancia con el estudio de Pónyai et al.<sup>12</sup>, donde destacan los parches de bálsamo del Perú y mezcla de fragancias como los más relevantes. En este sentido, muchos estudios señalan que los alérgenos relacionados con cosméticos son los hallazgos más frecuentes en las pruebas epicutáneas de los pacientes con rosácea, como en la serie de Diczig et al.<sup>6</sup>, donde se reportan como alérgenos más destacados bálsamo del Perú (9/143 [6,3%]), propilenglicol (6/143 [4,2%]), lanolina (5/143 [3,5%]) y PPDA (5/143 [3,5%]). De hecho, se ha propuesto complementar la exploración del paciente con rosácea con la batería de cosméticos para ampliar la capacidad diagnóstica del dermatólogo.

Por tanto, los alérgenos relevantes más frecuentes en pacientes con rosácea son las fragancias y los conservantes, siendo la fuente de sensibilización habitual los cosméticos faciales, tanto los *rinse-off* (geles, desmaquillantes) como los *leave-on* (cremas hidratantes, fundamentalmente). Entre los conservantes, destacan las isotiazolinonas, las cuales han supuesto una causa importante de alergia cutánea en la población general en las últimas décadas, llegando a considerarse una verdadera epidemia. Afortunadamente, los cambios regulatorios adoptados a nivel de la Unión Europea han hecho disminuir ostensiblemente la incidencia de sensibilización<sup>13</sup>. Otros alérgenos frecuentes a destacar en los pacientes con rosácea son componentes de tintes capilares (parafenilendiamina), así como componentes de cosméticos ungueales (toluenosulfonamida formaldehído resina, fundamentalmente).

Teniendo en cuenta que los alérgenos de cosméticos son los más frecuentes en pacientes con rosácea, la exploración de estos pacientes podría complementarse con la aplicación de baterías de alérgenos comerciales complementarias, especialmente la de cosméticos. Además, queremos destacar la utilidad de explorar a los pacientes con sus propios productos cosméticos, tanto en una primera aproximación diagnóstica en forma de ROAT como aplicándolos en forma de parche. Además de los cosméticos, los fármacos tópicos pueden relacionarse con dermatitis alérgica de contacto en los pacientes con rosácea, especialmente antibióticos, antifúngicos, corticoides y AINE. Debe tenerse en cuenta, por tanto, la posibilidad de DAC iatrogénica en los pacientes

con rosácea, principalmente ante el empeoramiento de sus lesiones.

Como conclusión, destacamos la elevada prevalencia de dermatitis alérgica de contacto en pacientes con rosácea, lo que apoya la realización de pruebas epicutáneas en estos pacientes, especialmente en aquellos con empeoramiento de sus lesiones en relación con la aplicación de estos productos cosméticos o fármacos tópicos empleados. Así, el estudio de alergia cutánea en pacientes con rosácea puede ser útil en términos de prevención secundaria, con la evitación de alérgenos, pero también como prevención primaria. Destacar la recomendación de uso de cosméticos sin fragancias o sin conservantes con conocido potencial de sensibilización<sup>14</sup>, evitación de tintes capilares o de cosméticos ungüeaes, entre otros. Además, instruir a los pacientes con rosácea en la posibilidad de realización de ROAT o test de uso con cosméticos antes de su uso habitual puede ser una herramienta eficaz para optimizar su manejo clínico. Así mismo, es necesario tener presente que también los fármacos tópicos empleados en su tratamiento pueden ser la causa de empeoramiento clínico de la rosácea y, por tanto, sería recomendable incluirlos como potenciales alérgenos (tanto los principios activos como los excipientes) en la exploración diagnóstica.

## Bibliografía

- Rivero AL, Whitfield M. An update on the treatment of rosacea. *Aust Prescr*. 2018;41:20–4, <http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2018.004>.
- Medgyesi B, Dajnoki Z, Béke G, Gáspár K, Szabó IL, Janka EA, et al. Rosacea is characterized by a profoundly diminished skin barrier. *J Invest Dermatol*. 2020;140:1938–50.e5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2020.02.025>.
- Jappe U, Schäfer T, Schnuch A, Uter W. Contact allergy in patients with rosacea: A clinic-based, prospective epidemiological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:1208–14, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02778.x>.
- Jappe U, Schnuch A, Uter W. Rosacea and contact allergy to cosmetics and topical medicaments — retrospective analysis of multicentre surveillance data 1995-2002. *Contact Dermatitis*. 2005;52:96–101, <http://dx.doi.org/10.1111/j.0105-1873.2005.00514.x>.
- Claßen A, Buhl T, Schubert S, Worm M, Bauer A, Geier J, et al., Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) study group. The frequency of specific contact allergies is reduced in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019;180:315–20, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.17080>.
- Diczig B, Németh I, Sárdy M, Pónyai G. Contact hypersensitivity in rosacea — a report on 143 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:e347–9, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14922>.
- García-Rabasco AE, Zaragoza-Ninet V, García-Ruiz R, de la Cuadra-Oyanguren J. Allergic contact dermatitis due to nickel: Descriptive study in a tertiary hospital, 2000-2010. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:590–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.12.003>.
- Schuttelaar MLA, Ofenloch RF, Bruze M, Cazzaniga S, Elsner P, Gonçalo M, et al. Prevalence of contact allergy to metals in the European general population with a focus on nickel and piercings: The EDEN Fragrance Study. *Contact Dermatitis*. 2018;79:1–9, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12983>.
- Bocca B, Forte G, Petrucci F, Cristaudo A. Levels of nickel and other potentially allergenic metals in Ni-tested commercial body creams. *J Pharm Biomed Anal*. 2007;44:1197–202, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2007.04.031>.
- Andernord D, Bruze M, Bryngelsson IL, Bråred Christensson J, Glas B, Hagvall L, et al. Contact allergy to haptens in the Swedish baseline series: Results from the Swedish Patch Test Register (2010 to 2017). *Contact Dermatitis*. 2021;86:175–88, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.13996>.
- Silvestre JF, Mercader P, González-Pérez R, Hervella-Garcés M, Sanz-Sánchez T, Córdoba S, et al. Sensitization to fragrances in Spain: A 5-year multicentre study (2011-2015). *Contact Dermatitis*. 2019;80:94–100, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.13152>. PMID: 30430587.
- Pónyai G, Kiss D, Németh I, Temesvári E. Contact hypersensitivity in rosacea — a study in 82 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1171–2, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04260.x>.
- Magdaleno-Tapia J, Valenzuela-Oñate C, Ortiz-Salvador JM, García-Legaz-Martínez M, Martínez-Domenech A, Alonso-Carpio M, et al. Contact allergy to isothiazolinones epidemic: Current situation. *Contact Dermatitis*. 2020;82:83–6, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.13396>.
- Darrigade A-S, Dendooven E, Aerts O. Contact allergy to fragrances and formaldehyde contributing to papulopustular rosacea. *Contact Dermatitis*. 2019;81:395–7, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.13344>.