



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

PRESENCIA DE SUSTANCIAS TÓXICAS Y ALÉRGENOS EN PRODUCTOS DE COSMÉTICA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Enero 2022

Autor: Yazmín María Asensio Menargues.

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Enrique Barrajon Catalan.

ÍNDICE

ÍNDICE	2
RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	5
• Efectos no deseados.....	7
• Exposición a largo plazo.....	11
OBJETIVOS.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
RESULTADOS.....	15
• Alérgenos presentes en productos cosméticos.....	15
• Agentes tóxicos presentes en cosmética.....	21
• Efectos producidos en el organismo.....	24
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIÓN.....	30
AGRADECIMIENTOS	32
REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA	32

RESUMEN.

Los productos cosméticos tienen como finalidad modificar el aspecto, mantener en buen estado la piel o corregir olores corporales. Sin embargo, algunas veces ocurre que la adición de sustancias, que en un principio tienen como objetivo mejorar las propiedades de los cosméticos, como conservantes, colorantes o emulsionantes, provoca el efecto contrario en el ser humano pudiendo llegar a transformarse en componentes alérgenos o tóxicos, convirtiéndose en un problema para la salud humana. Así pues, el objetivo de este trabajo es identificar aquellas sustancias que podrían llegar a ser perjudiciales para la salud y que se usan en la industria cosmética y los efectos que estos producen en el organismo. Para ello se ha realizado una revisión bibliográfica sobre 12 artículos encontrados en los buscadores de ciencias Embase y Pubmed. Estos artículos revelaron que los compuestos de los cosméticos mayormente relacionados con reacciones de hipersensibilidad fueron: parafenilendiamina (PPD), mezcla de fragancias, Euxyl K-400, galato de propilo y resina de toluenosulfonamida formaldehído. Mientras que los compuestos que se vinculaban en mayor medida con la toxicidad fueron: 1,4-dioxano, cloruro de benzalconio, los metales pesados, derivados de parabenos, ftalatos, metildibromo, dietanolamina, fenilendiamina, y 1,3-bis(hidroxi-metil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona-(DMDM)-hidantoína. Algunos tóxicos también tienen capacidad de producir, a su vez, hipersensibilidad como los formaldehídos y sus derivados, Quaternium-15, metilisotiazolinonas (Kathon CG) y derivados de isotiazolinona, imidazolidinilurea, diazolidinilurea, fenoxietanol o metildibromo-glutaronitrilo. En cuanto a los efectos que producen en el organismo se observó que, entre las reacciones de hipersensibilidad la causa más frecuente fue la dermatitis alérgica por contacto. Por el contrario, las afecciones provocadas por los tóxicos eran variadas, pudiendo actuar principalmente como disruptores endocrinos o citotóxicos, originando problemas hormonales o cáncer.

Palabras clave: toxicidad, alérgenos, cosméticos y productos de belleza.

The purpose of cosmetic products is to modify the appearance, keep the skin in good condition or correct body odors. However, it sometimes happens that the addition of substances which are initially used to improve the properties of cosmetics such as preservatives, colorants or emulsifiers, cause the opposite effect in humans and can become allergenic or toxic components, turning out to be a problem for human health. Thus, the objective of this work is to identify those substances that could become harmful for the health and that are used in the cosmetic industry and the effects these produce in the body. To this purpose, a bibliographic review has been carried out on 12 articles found in the science search webs Embase and Pubmed. These articles revealed that the cosmetic components most associated with hypersensitivity reactions were: paraphenylenediamine (PPD), fragrance mix, Euxyl K-400, propyl gallate, and toluenesulfonamide formaldehyde resin. Whereas the compounds that were linked to a greater extent with toxicity were: 1,4-dioxane, benzalkonium chloride, heavy metals, derivatives of parabens, phthalates, methyldibromo, diethanolamine, phenylenediamine and 1,3- bis (hydroxy-methyl) -5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione (DMDM) -hydantoin. Some toxins also have the ability to produce hypersensitivity, such as formaldehydes and their derivatives, Quaternium-15, methylisothiazolinones (Kathon CG) and derivatives of isothiazolinone, imidazolidinylurea, diazolidinylurea, phenoxyethanol or methyldibromo-glutanitrile. Regarding the effects they produce in the body, it was shown that within hypersensitivity reactions the main cause was allergic contact dermatitis. On the contrary, the negative effects caused by toxins were varied, being able to act mainly as endocrine or cytotoxic disruptors producing hormonal problems or cancer.

Key words: toxicity, allergens, cosmetics and beauty products.

INTRODUCCIÓN.

Desde los principios de la civilización, los cosméticos han formado parte de cuidado corporal de las personas no solo por parte de las clases más altas de la sociedad sino también por parte de todos los niveles sociales. Según el informe de Market et al.[1], se estima que la tasa de crecimiento anual del mercado de cosméticos sea del 4,3% para el período 2016-2022 con previsión de alcanzar los 429.800 millones de dólares en este año 2022.

A lo largo de la historia, se han usado gran variedad de productos químicos en la industria cosmética en todo el mundo. De los cuales, los ingredientes cosméticos que se incluyen serían fragancias, conservantes, estabilizantes, tensioactivos, colorantes y otros productos para potenciar su calidad, propiedades y vida útil [2]. La realidad es que no se conoce mucho sobre estos compuestos por parte de la sociedad en general, lo que conlleva a que tampoco haya un elevado conocimiento de los efectos que pudieran tener sobre la salud.

Para conocer más sobre dichos ingredientes, la comunidad europea a través del Reglamento (CE) N° 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de noviembre de 2009 [3], sobre la regulación de productos cosméticos, define producto cosmético como toda sustancia o mezcla destinada a ser puesta en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir los olores corporales. A su vez, define conservantes como las sustancias cuya finalidad exclusiva o principal sea inhibir el desarrollo de microorganismos en el producto cosmético. La figura 1 muestra la clasificación de los productos de cosmética según la FDA [4].

Dentro de dicho reglamento, se encuentran las normas para su correcto etiquetado, por el que se obliga a los fabricantes a detallar la lista de ingredientes que conforman el producto. Esta información podrá indicarse únicamente en el

embalaje y la lista irá precedida del término «ingredients». Se entenderá por ingrediente cualquier sustancia o mezcla que se utiliza intencionalmente en el producto cosmético durante el proceso de fabricación. Sin embargo, no se considerarán ingredientes las impurezas contenidas en las materias primas utilizadas o las sustancias técnicas subsidiarias utilizadas durante la mezcla, pero que ya no se encuentran en el producto acabado [3].

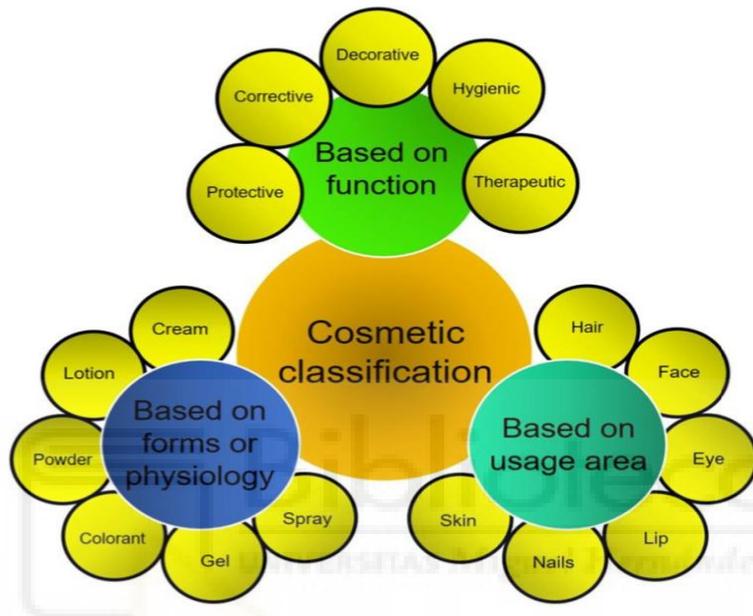


Figura 1. Representación esquemática de las categorías de los cosméticos por parte de Food and Drug Administration (FDA)[4].

Por lo tanto, es posible conocer todos los ingredientes que componen un producto de belleza, sin embargo, se siguen usando sustancias con potencial tóxico e hipersensibilizante. Por ello, es necesario crear conciencia sobre el uso de cosméticos, ya que, cada vez más, la adquisición de estos se está convirtiendo en esencial en la vida de las personas. Incluso algunos estudios muestran que el consumo promedio de la mujer y el hombre en Estados Unidos es doce y seis productos cosméticos todos los días, respectivamente [4]. Como consecuencia, la aplicación indiscriminada de cosméticos se ha convertido recientemente en un problema creciente al que se enfrenta la salud pública.

A pesar del aumento en su uso, el posible daño que la cosmética puede generar en la salud a largo plazo se sigue infravalorando, de hecho, de entre una lista de más de 12.000 químicos sintéticos y de base industrial utilizada en cosméticos,

se determinó que menos del 20% de estos han sido reconocidos como seguros. No solo se centra el foco en los productos químicos, también en los de origen natural, ya que, éstos solos o junto con los químicos sintéticos pueden ocasionar algún efecto no deseado en el organismo.

Por todo esto, muchas de las autoridades reguladoras a nivel mundial están comprometidas con la regulación de las actividades comerciales y con garantizar la seguridad y el control de calidad de los cosméticos. Aunque hay normas y estándares de control de calidad que deben ser aplicados en la fabricación de cosméticos, se hace evidente que, las medidas no son del todo efectivas. Y lo que más llama la atención es que, EEUU siendo una gran potencia en la fabricación de cosméticos, mantiene una ley que no regula los cosméticos o sus componentes y la aprobación previa a la comercialización por parte de la FDA no es necesaria para ningún producto nuevo de belleza. Estos hechos apuntan que los efectos no deseados de los productos cosméticos persisten dentro de los sectores de la población que consumen de dichos artículos [4].

- **Efectos no deseados.**

Se ha comentado la presencia y la regulación por parte de las autoridades de diferentes sustancias en productos cosméticos que pueden ocasionar un daño en el ser humano, pero no se ha especificado qué tipo de efectos son los que producen, por ello, en esta sección del trabajo se profundizará en tales efectos.

Siguiendo el Reglamento (CE) N° 1223/2009, sobre la regulación de productos cosmético anteriormente mencionado, se define efecto no deseado como una reacción adversa para la salud humana atribuible a la utilización normal o razonablemente previsible de un producto cosmético [3]. Por lo tanto, aquellos productos de belleza que provoquen reacciones, ya sean de hipersensibilidad tales como alergias, eczemas, irritación, urticaria o tóxicas como genotoxicidad, alteraciones hormonales o efecto estrogénico entrarían dentro de la definición de efecto no deseado, siendo dichos productos, capaces de generar secuelas en el organismo. En este trabajo se van a seguir dos líneas de estudio: la primera, se

centrará en las reacciones de hipersensibilidad y, la segunda, en las reacciones provocadas por agentes tóxicos.

En el caso de la hipersensibilidad, los efectos tienen una base inmunológica y se dividen en 4 tipos: (tabla 1).

- Tipo I: Anafiláctico: se debe a la formación de anticuerpo IgE que provoca la liberación inmediata de aminas vasoactivas y otros mediadores de la inflamación.
- Tipo II: Citotóxico. Se da como consecuencia de la secreción de IgG, IgM y su unión al antígeno en la superficie de la célula diana, que da lugar a fagocitosis de la célula diana o lisis de ésta por la fracción C8,9 del complemento activado o por citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo.
- Tipo III: Enfermedad por Inmunocomplejos. Se origina la formación de complejos antígeno-anticuerpo que ocasiona la liberación de enzimas lisosomales y otras moléculas tóxicas.
- Tipo IV: Hipersensibilidad mediada por células (retardada). Linfocitos T sensibilizados provocan la liberación de citoquinas inflamatorias y citotoxicidad mediada por células T (dentro de esta se encuentran los subtipos a, b, c, y d).

Tipo de respuesta HS	TIPO I	TIPO II	TIPO III	TIPO IV			
				IVa	IVb	IVc	IVd
Antígeno	Solubles; Ej: pólenes	Asociados a células o matriz extracelular	Solubles	Estimulación célula T o antígeno presentado por célula presentadora de antígenos (CPA)	Estimulación directa de célula T o antígeno presentado por CPA	Estimulación directa de célula T o antígeno presentado por CPA	Estimulación directa de célula T o antígeno presentado por CPA
Reactante inmune	IgE	IgG, IgM	IgG (complejos inmunes circulantes)	TH1, INF γ y TNF α	TH2, IL4, IL5, IL13	Linfocitos citotóxicos, perforinas/granzimas	LT, CXCL8, GM-CSF
Efector	Activación de mastocitos. Asma, rinitis	Fagocitos	Células FcR+, complemento	Macrófagos activados	Eosinófilo	Linfocitos T	Neutrófilos
Ejemplos		Citopenias	Lupus	Dermatitis de contacto, artritis reumatoide	Asma	Exantemas bulosos	Ef de Behçet, pustulosis exantemática

Tabla 1. Clasificación de los tipos de hipersensibilidad [5].

La hipersensibilidad derivada de los artículos de cosmética se centra, sobre todo, en el tipo IV. Estas reacciones involucran la activación de linfocitos TH1 por parte de las sustancias contenidas en los productos cosméticos. Los TH1 producen grandes cantidades de INF_{γ} , activador de macrófagos. Estas últimas células liberan enzimas lisosomales y más citoquinas pro-inflamatorias que dañan el tejido localmente y atrae un infiltrado celular de neutrófilos y monocitos. El INF_{γ} también estimula a linfocitos CD8 en sus actividades citotóxicas, por lo que lo habitual es encontrar una combinación de reacciones tipo IVa con IVc, como en el caso de la dermatitis atópica [5]. Esta afección es la forma más común de hipersensibilidad por productos de cosmética, seguida de eczema o urticaria. Algunas de las sustancias más comunes con efecto sensibilizador son los acrilatos (usados en productos para las uñas), las metilisotiazolinonas, la parafenilendiamina y la mezcla de perfumes. Sobre este tema se hablará posteriormente en el trabajo[6].

Para la detección de cualquier alteración en la piel que pudiera tener origen por contacto con un alérgeno, se usa la prueba del parche (patch-test). Esta prueba se utiliza para reconocer y diagnosticar el agente causal de la inflamación en la piel en casos de dermatitis de contacto y eccema alérgico. Consiste en aplicar sobre la piel de la espalda unos pequeños parches de papel impregnados con diferentes sustancias a las que se desea saber si es alérgico. Se colocan sobre la piel de la espalda y deben permanecer en contacto con la piel durante 48 horas, pasado este tiempo se retiran los parches y se realiza una primera lectura de las pruebas. El resultado definitivo se obtiene a las 96 horas. En caso de alergia, aparecerá una pequeña reacción eccematosa en el lugar de aplicación de alguna de las sustancias [7].

En relación con la toxicidad, hay gran variedad de manifestaciones tóxicas producidas por los aditivos añadidos en los productos de belleza. La forma más común es como un disruptor endocrino, provocando alteraciones a nivel hormonal como, por ejemplo, los estrógenos con capacidad de producir problemas reproductivos o cáncer de mama. Otras manifestaciones serían

neurotoxicidad, genotoxicidad o citotoxicidad. Las sustancias más frecuentes que se encuentran en cosmética con potencial tóxico serían 1,4-dioxano formaldehído, paraformaldehído, cloruro de benzalconio, imidazolidinilurea, diazolidinilurea, trazas de metales pesados, derivados de parabenos, ftalatos, derivados de isotiazolinona (metilcloroso-tiazolinona y metilisotiazolinona), metildibromo glutaronitrilo y fenoxietanol [4]. Cabe destacar los metales pesados por su gran capacidad de acumulación en el organismo, por lo que a corto plazo no supondría un problema, ya que, el organismo lo podría eliminar. Pero el uso prolongado y continuado del producto sí que comprometería la salud del organismo.

Existen varios indicadores para evaluar los riesgos de los elementos tóxicos en los cosméticos. Uno de ellos es el cociente de riesgo (HQ), que es un indicador bien conocido en la mayoría de los estudios de evaluación de riesgos [2]. Este consiste, principalmente, en medir el riesgo de que cierta situación suceda en un grupo en comparación con el riesgo de que la misma situación suceda en otro grupo. Un cociente de riesgos mayor que 1 o menor que 1 significa, por lo general, que la exposición a cierta sustancia o factor determinados aumenta (mayor de uno) o disminuye (menor de uno) el riesgo de contraer cáncer, o que los tratamientos que se comparan no tienen los mismos efectos [8].

Otro ejemplo de indicador de riesgo es el indicador de dosis de referencia (RfD) para exposición dérmica, que se define como la estimación (con una incertidumbre asociada de hasta un orden de magnitud) de la exposición oral diaria a la que puede estar sometida una población humana (incluidos subgrupos sensibles) que es probable que no resulte en la aparición de efectos adversos para la salud a lo largo de una vida [2,9].

Otro punto importante a tratar, es el lugar por el cual las sustancias son capaces de entrar en el organismo y provocar sus efectos. Las vías de entrada al organismo por parte de los alérgenos o los agentes tóxicos presentes en los productos cosméticos son variadas, pero la más común es la tópica (figura 2). Dichas sustancias son capaces de atravesar el estrato córneo e introducirse por la epidermis hasta llegar al interior del organismo. Otras vías serían la inhalación,

por ejemplo, en los salones de belleza con los productos para el pelo como tintes o alisadores que, cuando se pasa la plancha sobre el cabello impregnado con el producto, liberan una especie de vapor que puede ser inhalado. También puede darse a través de la ingestión como, en el caso de los pintalabios. En esta situación, es inevitable la entrada de producto en la cavidad bucal y, por lo tanto, su ingestión. El principal problema de la entrada de estas sustancias es si llega al torrente sanguíneo, ya que, desde aquí se puede distribuir a todo el organismo y ocasionar graves complicaciones.

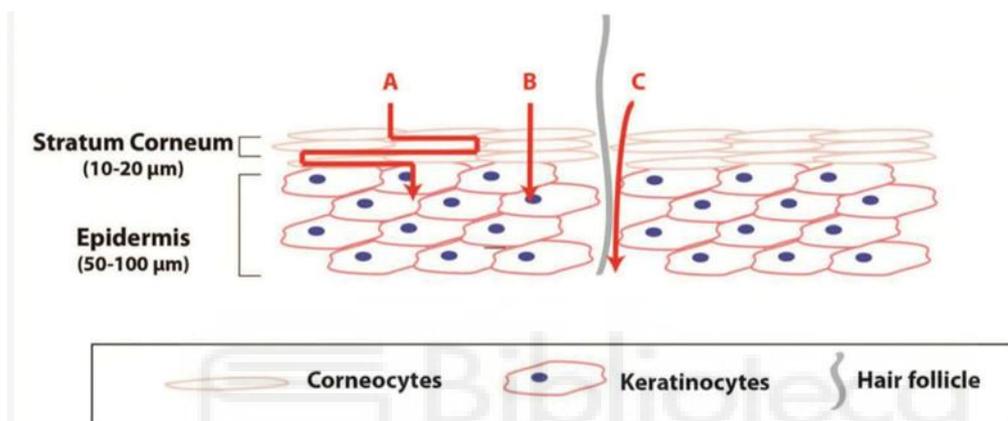


Figura 2. La aplicación de los productos cosméticos en las capas externas de la piel: el estrato córneo (SC) y la epidermis. La figura muestra las rutas probables de transporte de productos terapéuticos a través de ellos: (A) intercelular a través de los espacios intercelulares (B) transcelular a través de los corneocitos, (C) penetración por los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas ecrinas [16,18]

- **Exposición a largo plazo.**

Un aspecto clave en el uso de los diferentes productos de cosmética es el tiempo de exposición a éstos, por ello, es importante dar a conocer que, habitualmente, el uso de una sola vez de un producto que contiene tóxicos puede que no conlleve ninguna manifestación seria ni suponga un riesgo para la salud. El problema más habitual surge por la exposición a dosis bajas a sustancias tóxicas durante un tiempo prolongado, ya sea como un único producto o una combinación de productos a diario, año tras año. Algunos tóxicos en los productos cosméticos pueden acumularse en nuestro cuerpo a lo largo del tiempo con consecuencias graves para el ser humano. Los estudios a largo plazo encontraron una relación entre el elevado nivel de elementos tóxicos e insuficiencia renal o trastornos cardiovasculares y neurológicos [2].

Hay una inmensa variedad de productos cosméticos en el mercado actual con un número aún mayor de ingredientes. El número de nuevos productos sigue creciendo, por lo que, es de esperar que las tasas de reacciones adversas cutáneas también aumenten. Por lo tanto, dado el uso generalizado de cosméticos, es importante controlar sus efectos secundarios [10]. Por todo lo mencionado anteriormente, este trabajo se centra en identificar aquellas sustancias que pueden ser perjudiciales para la salud y que se encuentran dentro de los cosméticos de uso diario y en conocer los efectos que podrían tener sobre la salud. Haciendo alusión, también, a determinados casos en los que los efectos no deseados aparecen como resultado del trabajo que desempeñan. Como consecuencia de lo mencionado en párrafos anteriores, en este trabajo se incluirá, además de los efectos causados por los cosméticos a nivel general, la hipersensibilidad laboral, ya que, se considera que personas que trabajan continuamente en los salones de belleza tienen una mayor exposición, de manera continuada y prolongada en el tiempo, a artículos de cosmética y a sus agentes, por lo tanto, sufren un mayor riesgo de padecer los efectos que dichas sustancias originan en el organismo.

OBJETIVOS.

El objetivo general de este trabajo es realizar una revisión sobre la presencia de alérgenos y agentes tóxicos en productos de cosmética. Para ello se han definido los siguientes objetivos específicos:

1. Identificar los diferentes alérgenos y sustancias tóxicas con mayor presencia en los productos cosméticos.
2. Determinar los productos de cosmética que contienen las sustancias mencionadas en el objetivo 1.
3. Estudiar los efectos que dichas sustancias producen el organismo.
4. Conocer los usos de los diferentes aditivos en la industria cosmética.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Para realizar esta revisión se han realizado una búsqueda específica en los principales buscadores de ciencias relacionadas con las ciencias de la salud. Se ha buscado todo lo relacionado a la presencia de alérgenos y tóxicos en productos de cosmética. Para ello, se ha usado Pubmed y Embase. Utilizando los siguientes descriptores:

Descriptores en inglés (MeSH)	Descriptores en español (DeCS)
Toxicity Allergens Beauty products	Toxicidad Alérgenos Productos de belleza
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Estudios en humanos. • Artículos científicos, revisiones bibliográficas, ensayos clínicos y meta-análisis. • Artículos enfocados en cosmética. • Artículos que hablen de sustancias que pueden actuar como tóxicos o alérgenos. • Artículos tanto en inglés como en español. 	<ul style="list-style-type: none"> • Artículos con anterioridad a 2011. • Estudios que no se centran en cosmética. • Artículos que no hablen de efectos tóxicos o de hipersensibilidad o que lo hagan vagamente. • Recopilaciones de artículos como simposios.

Tabla 2. Descriptores y criterios de inclusión y exclusión usados en la búsqueda de los artículos.

Ecuación Pubmed: (("toxicity"[Subheading] OR toxicity[Text Word]) OR ("allergens"[MeSH Terms] OR allergens[Text Word])) AND (("beauty"[MeSH Terms] OR beauty[Text Word]) AND products[All Fields]) Filters: in the last 10 years, Humans

Nº Referencias recuperadas: 25.

Ecuación embase: beauty AND products AND ('allergen'/exp OR 'toxicity'/exp) AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py) AND 'human'/de

Nº de Referencias recuperadas: 45.

Varios de los artículos se encontraban en los dos buscadores, lo que dejaba un total de 45 artículos. De los 25 artículos identificados en el buscador Pubmed se descartaron 12 dado que no se centraban en productos cosméticos. Por su parte, de las 45 referencias recuperadas mediante Embase, se descartaron 39: 36 referencias coincidían con las encontradas en Pubmed o no se centraban en cosmética. De los 3 restantes se descartó, cada uno, por los siguientes motivos: por ser un simposio de artículos, tratarse de una revista con resúmenes de varios artículos, pero sin los textos completos y otro porque solo se trataba del resumen. En total, tras la búsqueda en ambas bases y una vez leídos los resúmenes, se escogieron 19 artículos. Cuando se leyeron los textos completos, la elección final fue de 12 artículos. Seis de ellos mayormente relacionados con agentes tóxicos y los otros seis con relación a la hipersensibilidad. Ambas búsquedas se realizaron el día 20 de diciembre de 2021.

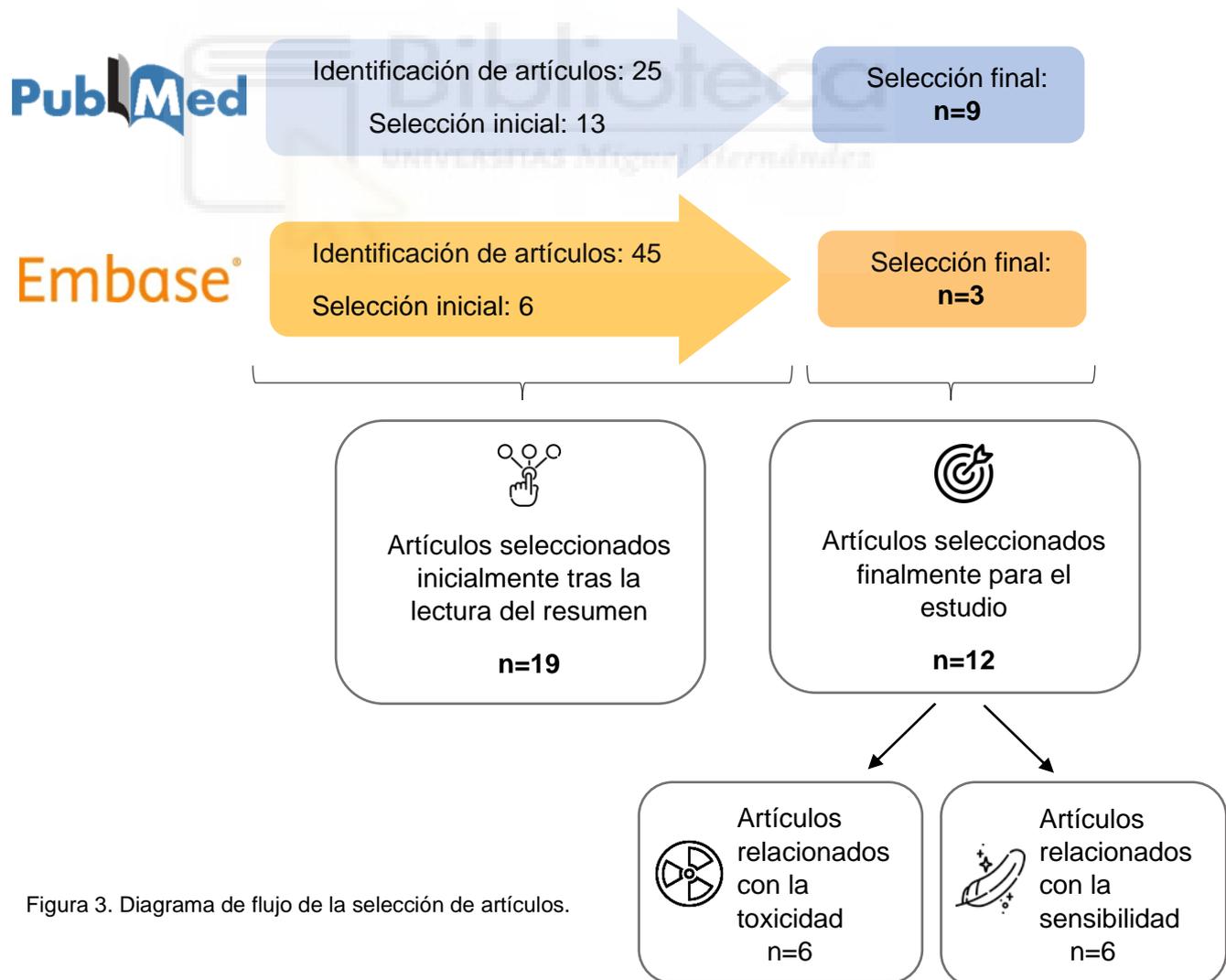


Figura 3. Diagrama de flujo de la selección de artículos.

RESULTADOS.

- **Alérgenos presentes en productos cosméticos.**

En relación con la hipersensibilidad, dos de los seis artículos encontrados vinculados con las alergias, muestran la presencia de sustancias en cosméticos capaces de producir tales efectos [6,11]. Se hace necesario pues, aclarar la metodología seguida por el estudio de Laguna et al.[6] debido a que es el que más datos aporta sobre este tema. Dicho texto trata sobre una revisión de 2.485 casos a los que se les realizó la prueba del parche y en el que se obtuvo que, 202 pacientes (170 mujeres/32 varones) dieron positivo en la prueba debido a cosméticos, lo que equivale al 27,3%. En la tabla 3 se muestra un resumen sobre estos datos que deja ver los alérgenos detectados en cosméticos con una frecuencia mayor o igual a tres casos y los productos cosméticos que los contienen.

Volviendo a los cosméticos, la mezcla de fragancias adicionada a estos con el fin de mejorar sus características organolépticas, es un grupo muy amplio causante de una gran mayoría de reacciones alérgicas. El citado artículo halló 55 positivos a la prueba del parche a los perfumes (22 usando la mezcla de fragancias de la serie estándar y 33 utilizando la específica). De las 33 fragancias de la serie específica, causaron hipersensibilidad las siguientes: geraniol (7 casos), hidroxicitronelal (4 casos), isoeugenol (4 casos), geranio aceite (3 casos), Lyral o hidroxiiisohexilo 3-ciclohexeno carboxaldehído (3 casos), extracto de musgo de roble (2 casos), eugenol (2 casos), aceite de rosa búlgara (2 casos), cinámico alcohol (1 caso), jazmín sintético (1 caso), aceite de ylang-ylang (1 caso), almizcle ambrette (1 caso), almizcle xileno (1 caso), y aceite de sándalo (1 caso). Mientras que el artículo de Couteau et al.[11] destaca que los tres alérgenos más comunes que corresponden a este grupo son limoneno o 1-metil-4-(1-metilfenil)ciclohexano, linalol o 3,7-dimetil octa-1,6-dien-3-ol y alcohol bencílico con una prevalencia de aparición de 29.6%, 26,3% y 15.9% respectivamente entre los 2044 productos cosméticos que se analizaron.

Junto con las fragancias, los conservantes se encuentran entre los alérgenos más frecuentes en cosméticos. Según el primer artículo citado [6], el

formaldehído fue el causante de la aparición de 6 positivos a la prueba del parche, aunque actualmente este compuesto se ha sustituido por otros conservantes, tales aditivos liberan formaldehído en presencia de agua, por lo que, la sensibilización persiste gracias a sustancias como quaternium 15, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol (bronopol), diazolidinil urea, imidazolidinil urea y diaminodifenilmetano(DMDM) hidantoína. Entre los conservantes han surgido nuevas moléculas como Kathon CG y Euxyl K-400 que, han demostrado ser menos tóxicos (se hablará de ellos la siguiente sección), pero presentan un inconveniente al tener un mayor potencial sensibilizador. El Kathon CG, es una composición de dos sustancias, metilcloroisotiazolinona y metilisotiazolinona, ambos fueron causantes de la aparición de 54 casos positivos. Por su parte, el Euxyl K-400 contiene dos ingredientes, fenoxietanol y metildibromo glutaronitrilo (MDBGN), también conocido como 1,2-dibromo-2,4- dicianobutano, ambos alcanzaron la cifra de 16 positivos. El MDBGN tiende a ser responsable de la mayoría de sensibilizaciones. Esto se pudo corroborar por el artículo de Laguna et al.[6] ya que, los dos ingredientes se testaron por separado y como resultado se obtuvo 5 positivos para el MDBGN y ninguno para el fenoxietanol.

Otro alérgeno importante en los cosméticos es la parafenilendiamina (PPD), el cual sigue siendo una causa significativa de hipersensibilidad debido a cosméticos, tanto en el lugar de trabajo (entre los peluqueros, como se comentará posteriormente) como en el hogar. Se hallaron 43 positivos a la prueba del parche por este componente. Además de esta sustancia, se encuentran otras como la cocamidopropil betaína (CAPD), un tensioactivo que ha tenido un amplio uso en cosmética y que fue el causante de 7 casos positivos a la prueba del parche.

Un último componente de los cosméticos capaz de provocar reacciones alérgicas son los ésteres de ácido gálico (galatos), que se utilizan como antioxidantes sobre todo en productos labiales. Seguido de estos, también se debe mencionar 2-etilhexil-4-metoxicinamato, 3-(4'-metilbencilideno)-alcanfor, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 4-terc-butil-4' metoxidibenzoilmetano, y *p*-metoxicinamato de isoamilo. Todos ellos se encuentran en las cremas solares y son responsables de 11 casos positivos según el estudio de Laguna et al.[6].

Alérgenos (en orden de frecuencia)	Número de casos	Producto cosmético	Núm. De casos por cosmético
Kathon CG (metilcloroisotiazolinona y metilisotiazolinona)	54	Gel/jabón	24
		Cremas hidratantes	14
		Champú	13
		Toallitas limpiadoras	6
		After shave	2
		Gel para el cabello	1
Parafenilendiamina (PPD)	43	Tinte del pelo	28
		Tatuaje de henna	15
Mezcla de fragancias	22	Perfume	9
		Gel/jabón	5
		Crema hidratante	5
		Champú	2
		Desodorante	1
		Gel para el cabello	1
Euxyl K-400 (fenoxietanol y metildibromo glutaronitrilo o 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano)	16	Crema hidratante	7
		Toallitas limpiadoras	4
		Gel/jabón	2
		Maquillaje	2
		Cremas solares	1
Galato de propilo	16	Pintalabios	16
Resina de formaldehído de toluenosulfonamida	16	Esmalte de uñas	16
Galato de octilo	9	Pintalabios	9
3-Aminofenol	8	Tinte del pelo	8
Sulfato de tolueno-2,5-diamina	7	Tinte del pelo	7
Cocamidopropil betaína	7	Champú	4
		Gel/jabón	3
o-nitro-PPD	7	Tinte del pelo	7
Geraniol	7	Colonia	3
		Gel/jabón	2
		Champú	2
		Crema hidratante	1
Formaldehído	6	Endurecedor de uñas	1
		Gel/jabón	2
		Pasta de dientes	1
		Champú	2
Quaternium 15	5	Champú	2
		Crema hidratante	1
		Gel/jabón	1
		Desodorante	1
Metildibromo glutaronitrilo	5	Crema hidratante	4
		Toallitas limpiadoras	1
4-Aminofenol	4	Tinte del pelo	4
Hidroxicitronelal	4	Colonia	3
		Champú	1
		Crema hidratante	1
Isoeugenol	4	Gel/jabón	2
		Colonia	1
		Desodorante	1
Bálsamo peruano	4	Crema hidratante	2
		Desodorante	1
		Perfume	1
Nitrocelulosa	3	Esmalte de uñas	3
Aceite de geranio	3	Colonia	3
Lyril (hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído)	3	Desodorante	2
		Gel/jabón	1
2-etilhexil-4-metoxicinamato	3	Crema solar	3
Miristato de isopropilo	3	Crema solar	3
3-(4'-metilbencilideno) alcanfor	3	Crema solar	3

Tabla 3. Los alérgenos detectados en cosmético con frecuencia ≥ 3 casos y los productos cosméticos que los contienen [6].

En cuanto a los cuatro artículos restantes [12–15], los resultados encontrados exponen una correlación entre el tiempo de exposición a la sustancia problema y la frecuencia de aparición del efecto no deseado. En tales estudios, se aprecia una mayor frecuencia de aparición de reacciones alérgicas entre las personas que trabajan en el sector laboral dedicado a los productos cosméticos, es el caso de los peluqueros, los manicuristas o los higienistas dentales. Una vez comparados los artículos, en todos ellos se observa que la reacción alérgica principal es la dermatitis alérgica por contacto (ACD), de ésta se hablará en profundidad en el apartado de efectos producidos en el organismo.

Por su parte los artículos Piapan et al.[12] y Pesonen et al.[13] en los que se realizó una recogida de datos de forma retrospectiva en las bases de datos de pruebas de parches de Triveneto (Italia) y FROD (Registro nacional del Instituto Finlandés de Salud Laboral, Finlandia), respectivamente. Ambos se centran mayoritariamente en dermatitis laboral en los peluqueros exponiendo a los componentes de los tintes del pelo como los agentes causales de prácticamente todos los casos de ACD. Del artículo de Piapan et al.[12] la observación más significativa fue que la presencia de dermatitis laboral apareció más veces entre los peluqueros que entre los que no se dedican a este sector (44,1 % frente a 10 %). Además, este texto subraya que la sensibilización a sulfato de níquel y a parafenilendiamina (PPD) fueron la primera causa de aparición de ACD laboral entre los peluqueros. Consecuentemente, la prevalencia de la sensibilización al sulfato de níquel fue alta tanto entre los no peluqueros (38,8%) como en los peluqueros (37,8%), por lo que, no se evidenciaron diferencias significativas para este compuesto. Adicionalmente, se identificó la sensibilización al persulfato de amonio debido a la aparición de 13,6% casos positivos a la prueba del parche entre los 140 peluqueros evaluados. El persulfato de amonio es comúnmente utilizado como componente en productos para decolorar el cabello.

Otros componentes frecuentes en cosméticos que dan lugar a resultados positivos en la prueba del parche fueron el 2,5-diaminotolueno, el *p*-aminobenceno y el *p*-aminofenol. La incidencia de alergias se encontró en 7,9%, 7,5% y 4,1%, respectivamente, entre peluqueros de este artículo [12]. Sin embargo, en el estudio de Pesonen et al.[13] el porcentaje fue mayor llegando a

20,4% para el 2,5-diaminotolueno. En este documento, la sensibilización a la hidroquinona, componente cuyo fin es blanquear el cabello, fue de 3,6 %. El tioglicolato de glicerilo, un ingrediente ácido permanente originó la aparición de alergias en tres de los 140 peluqueros, mientras que dos fueron sensibles al tioglicolato de amonio, según datos del artículo Piapan et al.[12]. Finalmente, este análisis reportó una prevalencia de sensibilización a ingredientes del tinte para el cabello tales como m-aminofenol, monobenzoato de resorcinol, y resorcinol de 2,3%, 0,8% y 0,7%, respectivamente. En la tabla 4 se aprecia la prevalencia de positivos a la prueba del parche a los diferentes alérgenos presentes en los cosméticos de las peluquerías.

Por otro lado, el artículo Pesonen et al.[13] añade un nuevo componente a los cosméticos que originan ACD en peluqueros, estos son los conservantes (isotiazolinonas). Además de esto, el estudio deja ver que la sensibilización por persulfatos no solo causa ACD como comentaba el artículo de Piapan et al.[12], sino que también provoca rinitis, asma o urticaria. Otra diferencia que se aprecia entre ambos es que la incidencia de positivos a la prueba del parche del primer artículo [13] es del 18,7% de los peluqueros con dermatitis relacionada con el trabajo para persulfato de amonio en comparación con el segundo estudio [12] donde la prevalencia de positividad a la prueba del parche fue ligeramente menor, 13,6%.

Alérgenos	Num. Positivos a la prueba del parche n/N(%)	Alérgenos	Num. Positivos a la prueba del parche n/N(%)
Sulfato de níquel	66/157 (42,0)	<i>p</i> -Aminobenceno	9/120 (7,5)
<i>p</i> -Fenilendiamina	29/157 (18,5)	<i>p</i> -Aminofenol	5/121 (4,1)
Mezcla de fragancias	7/157 (4,4)	Éter monobencílico de hidroquinona	5/140 (3,6)
Myroxylon pereirae (bálsamo del Perú)	7/157 (4,4)	<i>m</i> -Aminofenol	3/131 (2,3)
Mezcla de tiuram	5/157 (3,2)	Tioglicolato de glicerilo	3/140 (2,1)
Carba mix	5/157 (3,2)	Bisulfito de sodio	2/105 (1,9)
Dicromato de potasio	4/157 (2,5)	Tioglicolato de amonio	2/140 (1,4)
N-isopropilN'-fenil- <i>p</i> -fenilendiamina	2/157 (1,3)	Benzofenona	1/105 (0,95)
Persulfato de amonio	19/140 (13,6)	Monobenzoato de resorcinol	1/124 (0,8)
Sulfato de 2,5-diaminotolueno	11/140 (7,9)	Resorcinol	1/140 (0,7)

Tabla 4. Reacciones positivas a la prueba del parche frente a los alérgenos más relevantes en peluquería [12].

Como ya se apuntó anteriormente, de los 4 artículos mayormente relacionados con la ACD laboral, dos se vinculan con el trabajo de los peluqueros, y los dos restantes con los manicuristas. Estos cobran importancia en esta parte del trabajo debido a que los productos cosméticos destinados al tratamiento de uñas también constituyen una fuente de alérgenos para los seres humanos. Los estudios Minamoto [14] y Lin et al.[15] tratan sobre dos y tres casos respectivamente, de ACD laboral debido a los componentes usados mayormente en las uñas artificiales, aunque también se habla de dos casos de dermatitis en higienistas dentales, ya que, el pegamento usado en este tipo de trabajo es el que contiene el alérgeno. En este documento se le da más peso a los manicuristas, puesto que, los productos de uñas contienen más cantidad de alérgenos que el que pueda contener el pegamento usado por los higienistas dentales. Ambos estudios llegan a la conclusión de que los acrilatos son el compuesto esencial responsable de la aparición de alergias entre los manicuristas. En todos los casos presentados se observa que, entre los alérgenos testados en la prueba del parche, el metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) es el sensibilizador más frecuente, seguido del metacrilato de 2-hidroxipropilo (HPMA), dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA), diacrilato de trietilenglicol (TREGDA) y acrilato de hidroxietilo. Incluso, el HEMA estaba presente en más del 80% de los casos positivos de la prueba del parche. En la tabla 5 se puede comprobar la aparición de los sensibilizadores más frecuentes que causan ACD laboral entre los manicuristas.

Alérgenos	Num. De positivos a la prueba del parche	Productos cosméticos
Dimetacrilato de etilenglicol	7	Uñas artificiales
Metacrilato de hidroxietilo	7	Uñas artificiales
Dimetacrilato de trietilenglicol	4	Uñas artificiales
Acrilato de n-butilo 2	2	Uñas artificiales
Dimetacrilato de 1,4-butanodiol	1	Uñas artificiales
Dimetacrilato de tetraetilenglicol	1	Uñas artificiales
Colofonía	1	Cera depilatoria
Resina de formaldehído de toluenosulfonamida	1	Esmalte de uñas

Tabla 5. Alérgenos contenidos en cosméticos causantes de dermatitis alérgica por contacto laboral en manicuristas [4].

- **Agentes tóxicos presentes en cosmética.**

En la sección anterior se ha comentado todo lo relacionado con la hipersensibilidad, por lo que a continuación se pasará a tratar la toxicidad que presentan las principales sustancias que constituyen un cosmético. Los resultados de este apartado se han obtenido principalmente de los artículos Bilal et al.[4] y Ahsan et al.[16], éstos han facilitado la identificación de los diferentes agentes tóxicos en los productos cosméticos. En lo que se refiere a agente tóxico, es primordial citar al 1,4-dioxano ($C_4H_8O_2$, dioxano), es un éter con función de detergente, emulsionante y solvente y se encuentra comúnmente en champú, enjuague bucal y pasta de dientes. A pesar de usarse en la industria cosmética, el dioxano no está incluido en los productos cosméticos, sino que se trata de un subproducto contaminante del paso de etoxilación de fabricación, formando otros ingredientes como polietileno, polietilenglicol, y polioxietileno. Junto a este también se encuentra el cloruro de benzalconio (BAC), que es perteneciente a la familia de los tensioactivos catiónicos y conservantes detergentes, BAC es un compuesto de amonio cuaternario (QAC) utilizado como ingrediente activo en muchos productos cosméticos y de cuidado debido a su actividad antimicrobiana.

Un molécula altamente importante con capacidad de actuar tanto como sensibilizador como agente tóxico es el del formaldehído (FA) conocido como oximetileno o formalina y paraformaldehído (polímero derivado del formaldehído) con utilidad como conservante en varios productos de cosmética, entre ellos jabones líquidos, champús y cremas/lociones de ducha. Como se comentaba anteriormente en la hipersensibilidad, este grupo se ha dejado de usar debido a que tenían un potencial tóxico elevado. Como consecuencia, se comenzó a introducir en la industria unos compuestos liberadores de FA como el imidazolidinil urea, la diazolidinil urea, Quaternium-15, 1,3-bis(hidroximetil)-5,5-dimetilimidazolidina 2,4-diona (DMDM)-hidantoína y 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, que eran menos tóxicos, pero producían mayor número de reacciones alérgicas. En Europa, debido al aumento de casos de ACD provocados por esta sustancia, se tuvo que restringir el nivel de la diazolidinil urea en cosméticos hasta una concentración por debajo del 0.5%.

En los artículos citados, el grupo tóxicos en cosméticos que se refleja en mayor medida es el de los metales pesados. La presencia de trazas de metales pesados (TM), ya sea de manera intencional o por contaminación, en productos cosméticos es un hecho. Gracias a su propiedad colorante, la mayoría de los metales pesados se utiliza en diversos productos cosméticos, principalmente en pintalabios, pero también en tintes y cremas para el pelo, lápices labiales y cremas para la piel. La introducción de estos compuestos da como resultado la aparición de trazas de metales en cosméticos incluyendo antimonio (Sb), arsénico (As), cadmio (Cd), cromo (Cr), cobalto (Co), cobre (Cu), níquel (Ni), manganeso (Mn) y plomo (Pb) según el artículo Bilal et al.[4]. Cabe mencionar que la absorción de TM debido al uso de cosméticos labiales es una exposición más activa en comparación con la que se produce por el contacto no intencional con TM en polvo y joyas de metal. Como consecuencia, la utilización de labiales que contienen metales pesados durante un largo período de tiempo da como resultado que estos se absorban y alcancen la circulación sistémica y originen efectos nocivos en el ser humano. Entre los metales mencionados arriba, se debe resaltar el cromo, su relevancia reside en que puede existir en dos estados de valencia que son Cr^{3+} y Cr^{6+} , ambos podrían comportarse como haptenos causando ACD. Se conoce que Cr^{6+} es más tóxico que el Cr^{3+} , sin embargo, la presencia de Cr^{6+} como componente cosmético no están restringidos por las autoridades reguladoras, pudiendo alcanzar incluso, concentraciones de 39,2 $\mu\text{g/g}$ en cosméticos de color.

En el artículo Bilal et al.[4] se hace referencia a las concentraciones encontradas en los productos de belleza de algunos de estos metales, por ejemplo, el Cd va desde 4,9 y 10,6 $\mu\text{g/g}$, el Cr se puede encontrar por debajo del límite de detección (LOD) y 9.72 $\mu\text{g/g}$ y el de Sb se mantiene en el rango de 0,008 a 0,39 $\mu\text{g/g}$ en cosméticos para labios. Sin embargo, las concentraciones de estos establecidas en otros productos como maquillaje, sombra de ojos o geles eran muy bajas. Por el contrario, elevados niveles de Co fueron registrados en el estudio con una concentración entre 122,78 y 253,33 $\mu\text{g/g}$ observados en sombras de ojos de algunos productos de origen chino en donde los controles son más laxos que en los países occidentales. Mientras que una variada concentración de Co de 0,055

a 0,105, 1,05 a 2,42 y 3,21 a 5,64 $\mu\text{g/g}$ fue encontrada en lápices labiales, sombra de ojos y maquillaje en polvo, respectivamente. El Hg también fue encontrado en niveles variables (entre 0,01 y 12 590 $\mu\text{g/g}$) en cremas para la piel y en altas concentraciones (entre 204 y 4700 $\mu\text{g/g}$) en jabones, cremas y pomadas germicidas. El plomo inorgánico es un componente de diversos cosméticos, como tintes para el cabello (acetato de plomo) y barras de labios, sombra de ojos, lápiz de ojos o crema para el cabello. Según el mencionado artículo se registró una concentración de Pb que oscilaba entre 0,25-81,50 $\mu\text{g/g}$ para sombras de ojos, 7,19 $\mu\text{g/g}$ para labiales y entre 0,98–1,59 $\mu\text{g/g}$ para jabones y champús.

Siguiendo con esta dinámica, el siguiente conjunto de agentes tóxicos son los parabenos (PB), ésteres del ácido *p*-hidroxibenzoico, se usan como conservantes en humectantes, maquillaje, pasta de dientes y productos para el cabello o afeitado. Algunos de ellos son metilparabeno, etilparabeno, bencilparabeno, butilparabeno o propilparabeno. Según el presente estudio [4] se detectó que el uso de isopropilparabeno, provocaba menos toxicidad que el isobutilparabeno en iguales condiciones. Y que el metilparabeno y el propilparabeno son particularmente preferidos, gracias a su menor toxicidad, en comparación con otros PBs, incluso se llegan a utilizar en combinación en la fabricación de cosméticos.

El último grupo relacionado con la toxicidad en cosméticos son los ftalatos, derivados del ácido ftálico cuyo uso principal es como plastificante. Se desarrollan compuestos de ftalato de bajo peso molecular, tales como ftalato de di-*n*-butilo (DnBP) y ftalato de dietilo (DEP), empleados de manera común en la formulación de productos cosméticos como perfumes, lociones, esmaltes de uñas y productos para el cuidado del cabello. Actualmente, seis de los ésteres de ftalato, incluido el ftalato de dietilo (DEP), el ftalato de dimetilo (DMP), el DnBP, el ftalato de butilbencilo (BBzP), el ftalato de di-*n* octilo (DOP) y el ftalato de di (2-etilhexilo) (DEHP) están declarados como contaminantes principales. Entre los compuestos nombrados el DEHP y BBP han sido identificados como posibles carcinógenos humanos, mientras que el ftalato, ftalato de dietilo y ftalato de dimetilo son las configuraciones más comunes. En la tabla 6 se observa un

resumen de todos los agentes tóxicos mencionados en este subapartado, indicando el producto del que forman parte y sus principales usos [4,16].

Por otro lado, es interesante destacar que existen varios compuestos que son catalogados como tóxicos y a su vez pueden causar reacciones alérgicas, entre ellos se encuentran los formaldehídos y los liberadores de formaldehído como metilcloroisotiazolinona o Quaternium-15, la metilcloroisotiazolinona y metilisotiazolinona o el metildibromoglutaronitrilo y fenoxietanol. Sobre estos últimos no se ha hablado en el apartado de tóxicos porque su principal efecto no deseado es la ACD ya comentada en hipersensibilidad.

Agente tóxico	Producto cosmético	Usos
1,4-Dioxano	Champú Pasta de dientes Enjuague bucal	Detergente, emulsificante y solvente
Cloruro de benzalconio (BAC)	Cuidado personal Productos farmacéuticos Soluciones desinfectantes	Tensioactivos catiónicos, detergentes y conservantes antimicrobianos
Formaldehído y sus derivados	Jabones líquidos Champú Cremas/lociones de ducha	Conservantes
Imidazolidinil urea y diazolidinil urea	Cuidado de la piel en niños Maquillaje Champú Esmalte de uñas	Conservante antimicrobiano
Trazas de metales (As, Cd, Cr, Ni, Cu, Sb, Co, Hg y Al)	Pintalabios mayoritariamente Cremas hidratantes Maquillaje Delineador de ojos Sombras de ojos Champú Gel/acondicionador Esmaltes de uñas Tintes del pelo	Principal uso como colorante
Parabenos	Maquillaje Pasta de dientes Productos para el cabello/afeitado	Conservantes
Ftalatos	Perfumes Lociones Esmaltes de uñas Cuidado del pelo	Plastificantes

Tabla 6. Resumen de los principales tóxicos encontrados, su uso y los productos dónde se suelen encontrar [4,16].

- **Efectos producidos en el organismo.**

En cuanto a los resultados obtenidos por parte de los seis artículos en relación con los efectos que los componentes de los productos cosméticos citados anteriormente ocasionan en el ser humano, se concluye que los más comunes vinculados a los alérgenos son: la dermatitis atópica por contacto (ACD), ya sea laboral o no, seguida de eczema y urticaria. Como datos se puede apreciar el documento de Piapan et al.[12], este muestra que de un total de 290 casos con

problemas dermatológicos derivados del trabajo, la ACD representaba el 54% de esos casos, seguida de eccema con el 44% y de urticaria en el 5% de los pacientes. En adición a esto, los artículos Minamoto et al.[14] y Lin et al.[15] señalan que de los cinco pacientes analizados todos presentaron ACD laboral y que la zona mayormente afectada son las manos.

En lo que se refiere a la clínica presentada en humanos, el trabajo de Minamoto et al.[14] desvela que la mayor parte de los pacientes, siendo estas mujeres tanto trabajadoras como clientas, presentaron eccema de manos subagudo o crónico con pulpa eczematososa de los dedos, denominada "pulpitis", acompañada de eccema periungueal. Las lesiones se producen con frecuencia en los lados de las manos, yemas de los dedos suelen entrar en contacto directo con las sustancias tóxicas o alérgenos. Como consecuencia, se producen cambios en las uñas que incluyen onicólisis, onicodistrofia e incluso desprendimiento de uñas se pueden observar en los casos más graves, siendo estos los menos frecuentes. La zona corporal mayormente afectada suelen ser las manos ya que, con ellas, se manipulan prácticamente todos los cosméticos, pero puede aparecer eccema facial como consecuencia del uso de cremas, maquillajes o incluso pegamento de pestañas postizas. Rara vez se han visto casos de conjuntivitis asociada con alergia tipo IV. Otro efecto que añade el artículo Couteau et al.[11] es la rinitis o el asma, debido a los productos alisadores del pelo en peluquerías, cuyo uso requiere que éste se impregne en el cabello para después pasar la plancha caliente o los secadores, liberando sustancias de forma gaseosa que pueden ser aspiradas. Las figuras 4 y 5 muestran ejemplos de dermatitis alérgica por contacto y eccema en los dedos, respectivamente.



Figura 4. Dermatitis alérgica por contacto debido al gel que contiene metilcloroisotiazolinona, el alérgeno más común observado en este trabajo [6].



Figura 5. Eczema con vesículas y escamas en la punta de los dedos [14].

Volviendo a los tóxicos, y como se comentó en el subapartado de efectos no deseados, los problemas de salud que se observan derivados de los agentes tóxicos son muy variados y dependen del agente al que nos enfrentamos. Los artículos que más datos aportaron sobre este tema fueron Bilal et al.[4], Naveed [10] y Zota et al.[17], los resultados ofrecidos apuntan que el efecto adverso más notable es la alteración endocrina debido a que los tóxicos son capaces de actuar como disruptores endocrinos. Según el segundo documento [10] existe una gran fuente de agentes tóxicos que se transforman en disruptores endocrinos entre los productos de cuidado personal. Para corroborar este hecho, se realizaron análisis en la orina de niñas adolescentes obteniéndose un promedio de 13 compuestos que ejercían como disruptores, incluyendo parabenos, triclosanos y ftalatos. Paralelamente, los ftalatos disminuyen la fertilidad en mujeres, pudiendo originar un desarrollo mamario prematuro en mujeres jóvenes. Incluso en las madres que han estado expuestas a niveles elevados de ftalatos, se puede dar la posibilidad de que sus hijos nazcan con niveles anormales de testosterona. Por otro lado, los efectos en los hombres están relacionados con la reducción en el conteo de espermatozoides y en la producción de los mismos. En relación con otros compuestos los estudios Bilal et al.[4] y Naveed [10] mencionan varias sustancias comentados anteriormente, como el 1,4 dioxano catalogado como carcinógeno humano o el formaldehído cuyo efecto no deseado incluye toxicidad del sistema inmune con posibilidad de desarrollar leucemia mieloide, irritación de nariz o garganta y cáncer en humanos, bien es cierto que el artículo aclara que rara vez se dan, pero que pueden llegar a aparecer estas enfermedades. Otro ejemplo es el cloruro de benzalconio, clasificado como citotóxico para las células epiteliales de la conjuntiva y la córnea. Como consecuencia, el exceso de uso de

esta sustancia puede ocasionar la enfermedad del ojo seco. Agentes como imidazolidinil urea y diazolidinil urea, metilcloroisotiazolinona y metilisotiazolinona o metildibromoglutaronitrilo y fenoxietanol están clasificados por los artículos anteriores [4,10,17] como agentes tóxicos, pero también se pueden clasificar como sensibilizadores, ya que, su principal efecto adverso es la dermatitis alérgica por contacto, a excepción de la midazolidinil urea y diazolidinil urea que es posible que se comporte como un cancerígeno.

El último grupo destacado es el de los metales pesados, entre sus efectos existe una gran variedad que se recoge en la tabla 7, por lo que, hablando de forma genérica los metales pesados cobran gran importancia cuando son absorbidos y alcanzan el torrente sanguíneo, una vez allí son capaces de acumularse en el organismo y llegar a concentraciones que provocan daño en órganos vitales, pudiendo llegar a originar casos cáncer.

Agente tóxico	Efecto no deseado
1,4-Dioxano	Puede actuar como un carcinógeno que provoca cáncer de mama, piel e hígado.
Formaldehído y sus derivados	La exposición a altos niveles se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar leucemia mieloide. También podrían desencadenar irritación oftálmica, irritaciones de nariz y garganta.
Cloruro de benzalconio (BAC)	El uso excesivo puede causar la enfermedad del ojo seco además de toxicidad intranasal de las membranas mucosas.
Imidazolidinil urea y diazolidinil urea	Puede desencadenar dermatitis alérgica de contacto. También está catalogado como cancerígeno y agente mutagénico debido a la liberación de formaldehído, provocando los mismos efectos que estos.
Trazas de metales (As, Cd, Cr, Ni, Cu, Sb, Co, Hg y Al)	<ul style="list-style-type: none"> • As, Cu, Ni, Pb, Cd,y Cr se había relacionado con un mayor riesgo de trastornos neurológicos y cardiovasculares. • El As causa problemas en la piel, cáncer de pulmón, neuropatía circulatoria y periférica. • La inhalación de Sb puede causar trastornos respiratorios y efectos gastrointestinales. • La exposición crónica al Cd puede causar tumores de piel y daño renal y fragilidad ósea. • Hg tiene capacidad pronunciada de causar trastornos neurológicos, nefro- y gastrointestinales.
Parabenos	Pueden actuar como disruptores endocrinos junto con actividades estrogénicas en diferentes grados. También son citotóxicos, genotóxicos y/o mutagénicos.
Metilcloroisotiazolinona / metilisotiazolinona	Un alérgeno importante que causa dermatitis por contacto ante su exposición persistente por productos cosméticos.
Metildibromoglutaronitrilo / fenoxietanol	Líder causante de la dermatitis por contacto.
Ftalatos	Pueden actuar como disruptores endocrinos provocando pubertad temprana, pérdida embrionaria, parto prematuro, aumento de peso, diabetes, aumento del riesgo de cáncer de mama y funciones pulmonares masculinas anormales.

Tabla 7. Resumen de los principales tóxicos y sus efectos adversos [4].

DISCUSIÓN

Con los resultados obtenidos de los diferentes artículos, se hace más que evidente que hay una gran presencia de componentes utilizados en la industria cosmética capaces de llegar a producir un daño en el sector de la población que los consume. En este caso, las sustancias con potencial sensibilizador o tóxico pueden provocar efectos nocivos en el organismo, pero también son necesarias para evitar que el producto pierda sus propiedades y se deteriore. Además, es prácticamente imposible no entrar en contacto con algunas de estas sustancias, ya que, están presentes en multitud de productos cosméticos empleados en nuestra rutina de higiene diaria como geles, cremas o maquillaje.

El problema de los aditivos de forma general reside en dos variables principalmente; una es la cantidad de cada componente contenida en el producto y, la otra el tiempo de exposición a este. Como se explicó en la introducción, la exposición momentánea a corto plazo es difícil que provoque daño en el organismo, el dilema aparece cuando esa exposición es continuada y durante un tiempo prolongado. Esto es debido a que las sustancias tienden a acumularse en el organismo y es en ese preciso instante cuando el efecto no deseado se instaura. Un ejemplo de esto es la dermatitis por contacto laboral, cuatro de los seis artículos encontrados relacionados con la sensibilidad muestran que la dermatitis alérgica por contacto (ACD) es el efecto adverso más común derivado de los productos de cosmética usados entre los/las manicuristas y los/las peluqueros/as [12–15]. Los datos que ofrecen dichos estudios, indican que hay una clara correlación entre un mayor tiempo de exposición y el incremento de casos de reacciones alérgicas, ya que, entre las personas que trabajan con cosméticos había una mayor incidencia de ACD que entre las que no se dedicaban a este sector laboral.

Otro ejemplo relacionado con las concentraciones se aprecia en el artículo de Bilal et al.[4] cuando enumera las concentraciones de metales pesados, en las que se observa que hay altas cantidades de estos, sobre todo en pintalabios. Los labiales permiten que los metales sean ingeridos y absorbidos en el intestino, llegando al torrente sanguíneo y provocando serios daños en el organismo como

cáncer. Por ello, es muy importante mantener bajas las concentraciones de los metales. Sin embargo, algunos persisten tal es el caso del cromo, como ya se ha dicho tiene dos valencias Cr^{3+} y Cr^{6+} . Lo curioso es que se ha visto que el Cr^{6+} es más dañino para el ser humano y, a pesar de ello, el contenido de Cr^{6+} como componente cosmético no está restringido por las autoridades reguladoras.

Cabe destacar que los artículos también presentan ciertas limitaciones, en especial aquellos que están relacionados con la ACD laboral [12–15] debido a que es extremadamente difícil dilucidar la causa exacta de la dermatitis, ya que en la búsqueda de datos, muchos de los informes carecen de la declaración sobre la ocupación laboral del paciente, además, el número de casos es en algunos casos demasiado reducido.

Es importante recordar que, si se compara a toda la población que consume productos cosméticos con aquella que sufre las reacciones adversas, es solo un pequeño sector es el que se ve afectado por dichos efectos. Esto implica que las regulaciones actuales por parte de las instituciones cumplen, en cierto grado, con asegurar a la población la seguridad de los productos comercializados. No obstante, se observan casos en los que estas medidas no se cumplen. Uno de estos es el del artículo Bilal et al.[4] donde se habla de los conservantes como el MDBGN componente sensibilizador del Euxyl K-400 (liberador de formaldehídos), como se mencionaba en el apartado de resultados, es responsable de la aparición de ACD del 4,5% de la población evaluada en el estudio. Ante estos datos el Comité Científico de Productos Cosméticos y Productos No Alimenticios de la Comisión Europea prohibió la adición de MDBGN en productos cosméticos sin aclarado y limitó el uso a productos con aclarado. Aún y con todo lo expuesto, en los resultados de este trabajo se puede apreciar que sigue existiendo una sensibilización a MDBGN presente en productos tales como jabón líquido o cremas. También se pueden distinguir problemas en la regulación de conservantes en el documento de Pesonen et al.[13]. En él se habla de un producto contenido en el Kathon CG, la metilisotiazolinona la cual es también un liberador de formaldehído, que se comenzó a usar en cantidades elevadas, lo que llevó una mayor aparición de casos de ACD. Para frenar esta subida de casos, la Unión Europea implantó una

estricta regulación de tales conservantes y, se pudo observar que dicha medida funcionó ya que, la incidencia de alergia de contacto a metilisotiazolinona disminuyó y la misma tendencia se pudo ver en Finlandia. Esto quiere decir que es primordial tener una buena legislación sobre los productos cosmético si se quiere disminuir la aparición de efectos no deseados provocados tanto por los alérgenos como por los diferentes agentes tóxicos.

Para finalizar este apartado, se debe hacer una apreciación sobre una nueva fuente de toxicidad que está emergiendo en la actualidad, esto es el uso de nanocompuestos en la industria cosmética. Su peligrosidad reside en el pequeño tamaño de las nanopartículas que las hace capaces de atravesar las membranas celulares y alcanzar órganos vitales e interactuar con las proteínas, las células y el ADN. Algunos estudios como el de Santos et al.[18], informan que las nanopartículas con un tamaño inferior a 10 nm pueden comportarse como un gas e introducirse entre membranas celulares, lo que lleva a alteraciones químicas celulares.

Otro aspecto importante de este conjunto innovador es que, gracias a estas nanopartículas, se ha aumentado la cantidad de tensioactivos añadidos a sus formulaciones. Lo que conlleva a la posible aparición de efectos adversos relacionados con los tensioactivo mencionados anteriormente como alteraciones en la piel. A pesar de que estos compuestos podrían convertirse en una apuesta de futuro, la realidad es que faltan estudios sobre la toxicidad a largo plazo. Esto debe ser un tema a tratar para poder dilucidar los efectos no deseados debido al uso de nanocompuestos en cosmética y, así, poder crear una regulación por parte de las autoridades competentes que controle su uso y evite daño en el ser humano [18].

CONCLUSIÓN

Los hallazgos encontrados en este trabajo muestran que hay una amplia variedad de sustancias que forman parte de los cosméticos capaces de inducir daño en el organismo. De entre todas ellas, el Euxyl K-400 (fenoxietanol y

MDBGN) y el Katon CG (metilcloroisotiazolinona y metilisotiazolinona) cobran mayor importancia debido que son capaces de provocar tanto toxicidad como hipersensibilidad, aunque originan principalmente reacciones alérgicas como la dermatitis alérgica por contacto. Las fragancias son otro grupo a destacar por su elevada incidencia en reacciones de hipersensibilidad y el gran uso que tienen en cosméticos. Por otro lado, los agentes tóxicos primordiales han sido los metales pesados por su tendencia a acumularse en el organismo y la gravedad de sus efectos no deseados que provoca en el ser humano.

De este trabajo se puede concluir que el daño o efecto no deseado derivado de la cosmética está directamente relacionado con el tiempo de exposición a la sustancia problema. Como lo demuestra la ACD laboral encontrada entre peluqueros y manicuristas. Donde los alérgenos principales fueron los sulfatos y los acrilatos respectivamente.

En cuanto a los efectos no deseados, se hace más que evidente a lo largo de este trabajo que la reacción alérgica esencial fue la dermatitis alérgica por contacto, mientras que la clínica vinculada a los tóxicos fue la aparición de cáncer como consecuencia a las alteraciones endocrinas que producen dichos agentes.

Para finalizar, recalcar que los productos cosméticos que contienen alérgenos o tóxicos son muy variados, encontrándose entre ellos geles, cremas, maquillaje, tintes para el pelo o esmaltes de uñas. Así mismo, la utilidad de estos dentro de la industria cosmética ha sido como conservantes, colorantes o emulsificantes principalmente.

A pesar de todo ello, los productos cosméticos son en su mayoría son seguros, gracias a la labor de las autoridades competentes, las cuales dictan los componentes que están permitidos en la fabricación de cosméticos y, además, obligan a los fabricantes a indicar en la etiqueta todas las sustancias utilizadas, facilitando la identificación y retirada del mercado del compuesto que estuviera originando el problema de salud.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer en primer lugar a mi padre, quién siempre estuvo ahí sin cuestionarme, animándome a terminar la carrera costara lo que costara. Él ha sido la persona que ha hecho posible que yo llegara hasta aquí. Para mí, ha sido la mano que me ha levantado de cada caída (que han sido profundas), pero no ha sido el único en este largo camino. Agradecer a mis amigas Ana, María y Rosa quiénes no han dejado que me saliera de la ruta y a mi pareja, el que me dio el empujón final para llegar a la meta. Por último, agradecer a mi tutor Enrique por tener gran tacto al decirme las cosas por muy mal que estuvieran hechas.

REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA

1. Market V. Allied Market Research, Pune, India. [En ligne]. 2016. Global Opportunity Analysis and Industry Forecast
2. Shomar B, Rashkeev SN. A comprehensive risk assessment of toxic elements in international brands of face foundation powders. *Environmental Research*. Academic Press Inc.; 2021;192. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110274
3. Reglamento de productos de belleza. BOE. 2009;
4. Bilal M, Iqbal HMN. An insight into toxicity and human-health-related adverse consequences of cosmeceuticals — A review. Vol. 670, *Science of the Total Environment* Elsevier B.V.; 2019. p. 555–68.
5. Jessica Salinas L. Mecanismos de daño inmunológico. *Revista Médica Clínica Las Condes*. Elsevier BV; 2012;23(4):458–63. DOI: 10.1016/s0716-8640(12)70336-x
6. Laguna C de la C, Martín-González J, Zaragoza B, Martínez-Casimiro V, Alegre V. Allergic contact dermatitis and cosmetics. *Cutis*. 2012;90(4):201–4. DOI: 10.1016/s1578-2190(09)70010-1

7. Cavallo MC. Departamento Marketing Grupo Gamma [En ligne]. 24 February 2015. Test o Prueba del Parche Cutáneo
8. Instituto Nacional del Cáncer [En ligne]. Cociente de riesgos
9. INSTRUCCIONES TÉCNICAS PARA EL ANÁLISIS DE RIESGOS PARA LA SALUD HUMANA EN EL ÁMBITO DEL REAL DECRETO 9/2005 DE 14 DE ENERO EN LA COMUNIDAD DE MADRID. Comunidad de Madrid. Consejería de medio ambiente y ordenación del territorio. España; June 2011.
10. Naveed N. The Perils of Cosmetics. 2014.
11. Couteau C, Morin T, Diarra H, Coiffard L. Influence of Cosmetic Type and Distribution Channel on the Presence of Regulated Fragrance Allergens: Study of 2044 Commercial Products. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Springer; 2020;59(1):101–8. DOI: 10.1007/s12016-020-08790-w
12. Piapan L, Mauro M, Martinuzzo C, Larese Filon F. Characteristics and incidence of contact dermatitis among hairdressers in north-eastern Italy. *Contact Dermatitis*. Blackwell Publishing Ltd; 2020;83(6):458–65. DOI: 10.1111/cod.13687
13. Pesonen M, Koskela K, Aalto-Korte K. Hairdressers' occupational skin diseases in the Finnish Register of Occupational Diseases in a period of 14 years. *Contact Dermatitis*. Blackwell Publishing Ltd; 2021;84(4):236–9. DOI: 10.1111/cod.13732
14. Minamoto K. Allergic Contact Dermatitis from two-component acrylic resin in a manicurist and a dental hygienist. *Occupational Health*. 2014;56:229–34.
15. Lin YT, Tsai SW, Yang CW, Tseng YH, Chu CY. Allergic contact dermatitis caused by acrylates in nail cosmetic products: Case reports and review of the literatures. *Dermatologica Sinica*. Elsevier Ltd; 2018;36(4):218–21. DOI: 10.1016/j.dsi.2018.05.001

16. Ahsan H. The biomolecules of beauty: biochemical pharmacology and immunotoxicology of cosmeceuticals. Vol. 40, Journal of Immunoassay and Immunochemistry Taylor and Francis Inc.; 2019. p. 91–108.
17. Zota AR, Shamasunder B. The environmental injustice of beauty: framing chemical exposures from beauty products as a health disparities concern. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Mosby Inc.; 2017;217(4):418.e1-418.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.07.020
18. Santos AC, Rodrigues D, Sequeira JAD, Pereira I, Simões A, Costa D, et al. Nanotechnological breakthroughs in the development of topical phytocompounds-based formulations. Vol. 572, International Journal of Pharmaceutics Elsevier B.V.; 2019.
19. Sánchez-Saldaña LA. Absorción percutánea. Sociedad peruana de dermatología. 2018;28.

