

Revisión sistemática “Desafíos y Perspectivas en la Gestión de Parabenos, Formaldehído y Ftalatos: Implicaciones para la Salud Pública¹”

Systematic Review “Challenges and Perspectives in the Management of Parabens, Formaldehyde, and Phthalates.” Implications for Public Health”

Paula Andrea Salas Espinosa²

Cecilia Andrea Ordoñez Hernández³

RESUMEN

En este artículo se presenta una revisión sistemática de la literatura relacionada con los efectos reportados por la exposición a parabenos, formaldehído y ftalatos en la población, abarcando desde un año hasta los 80 años. El objetivo principal es proponer medidas concretas que contribuyan a proteger la salud pública ante estos compuestos. Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en la base de datos PubMed utilizando términos específicos y operadores booleanos para limitar la investigación al período del 2000 al 2023. Los resultados obtenidos revelaron una serie de efectos adversos para la salud asociados con la exposición a estos compuestos, incluyendo trastornos endocrinos, alteraciones en el desarrollo fetal y la función cognitiva. Se destaca la importancia de implementar regulaciones más estrictas y promover la educación pública para reducir la exposición a estos compuestos en la población. En conclusión, se enfatiza la necesidad de medidas regulatorias sólidas y continuación de la investigación para comprender mejor los efectos a largo plazo en la salud humana y garantizar una protección efectiva de la salud pública.

Fecha de Recepción: 13 de junio de 2024
Fecha de Aprobación: 13 de julio de 2024

¹ Artículo resultado de la Investigación: Desafíos y Perspectivas en la Gestión de Parabenos, Formaldehído y Ftalatos: Implicaciones para la Salud Pública, gestionado en la Pontificia Universidad Javeriana Cali

² Estudiante X semestre de medicina, Pontificia Universidad Javeriana de Cali (Colombia), ORCID 0009-0008-3219-0757, paulandrea@javerianacali.edu.co

³ Doctora en Ciencias de la salud en el Trabajo, Pontificia Universidad Javeriana, Docente de la Pontificia Universidad Javeriana de Cali (Colombia), ORCID 0000-0001-9296-3768, cecilia.ordonez@javerianacali.edu.co

Palabras clave: Parabenos, formaldehído, ftalatos, salud pública, regulaciones, exposición, efectos adversos.

SUMMARY

This article presents a systematic review of the literature related to the effects reported by exposure to parabens, formaldehyde, and phthalates in the population, ranging from one year of age to 80 years of age. The main objective is to propose concrete measures that contribute to protecting public health from these compounds. A comprehensive search was carried out in the PubMed database using specific terms and Boolean operators to limit the research to the period from 2000 to 2023. The results obtained revealed a series of adverse health effects associated with exposure to these compounds, including endocrine disorders, alterations in fetal development and cognitive function. The importance of implementing stricter regulations and promoting public education to reduce exposure to these compounds in the population is highlighted. In conclusion, the need for strong regulatory measures and continued research is emphasized to better understand the long-term effects on human health and ensure effective protection of public health.

Keywords: Parabens, formaldehyde, phthalates, public health, regulations, exposure, adverse effects.

INTRODUCCIÓN

La industria cosmética en Colombia es un sector en constante crecimiento y prometedor. Colombia se destaca como el tercer país exportador de cosméticos más importante, con un crecimiento anual del 19.5% en exportaciones y 14.1% en importaciones. Además, es el segundo país con mayor consumo per cápita en la región, después de Argentina, y se espera que el mercado de la cosmética regional alcance los 45,000 millones de dólares para el cierre de 2025, con un avance promedio del 6% anual. En 2023, el mercado de productos cosméticos en Colombia se estimó en USD 241.15 millones, proyectándose un crecimiento a USD 358.28 millones para 2028, con una tasa compuesta anual del 8.24% (Legiscomex) (González, 2023) (Mordor intelligence).

La preocupación en todo el mundo por las sustancias tóxicas presentes en los productos para la piel y el cabello ha aumentado significativamente. Se han emitido alertas sobre la presencia de ingredientes nocivos en productos de belleza y cuidado personal, lo que ha llevado a un mayor interés en la biocosmética o “clean beauty”. Esta tendencia busca evitar los tóxicos en los cosméticos, sustituyéndolos por ingredientes naturales o menos dañinos.

Uno de los ingredientes más reconocidos es el mercurio, ya que el uso de hidróxido de mercurio en productos de belleza representa un grave riesgo, al ser absorbido por el cuerpo y causar problemas de salud como irritabilidad, cambios de ánimo, insomnio, dolores de cabeza, debilidad, temblores e incluso daños permanentes al cerebro, los ojos, sistema nervioso, y riñones a largo plazo. La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) ha emitido alertas sobre la presencia ilegal de mercurio en cremas para aclarar la piel, borrar pecas y tratar el acné, advirtiendo sobre los riesgos asociados con su uso (American Academy Of Ophthalmology. 2023) (TMagazine,2024) (Baptist Health news, 2016). Por ello, también en Colombia, la regulación en contra del mercurio en la industria cosmética (basada en la Decisión Andina 833 de 2018) prohíbe la formulación y la importación de productos cosméticos que contengan mercurio, habiendo planteado que

El país sería un lugar libre de mercurio para el año 2023, evidenciado a través de la ley 1658 del 2013, donde se dio un plazo máximo de 10 años para eliminar el uso de mercurio de los procesos industriales (Comunidad andina, Decisión 833).

Lastimosamente, aún se comercializan productos como La crema Rejuveness de Pond's, la cual ha sido objeto de controversia debido a afirmaciones sobre la presencia de altos niveles de mercurio en el producto. Una demanda colectiva alega que esta crema antienvjecimiento contiene niveles significativos de mercurio, lo que ha generado preocupación sobre su seguridad y efectos en la salud. Casos como el de una mujer en California que cayó en coma después de usar una crema Pond's Rejuveness adulterada con metilmercurio resaltan los riesgos asociados con la exposición a esta sustancia tóxica. Estos incidentes han puesto de manifiesto la importancia de verificar la composición de los productos cosméticos para evitar la exposición a ingredientes peligrosos como el mercurio (ExpokNews, 2019).

Es importante resaltar que, aunque el mercurio es uno de los ingredientes más conocidos e incluso existe una regulación para evitar que los productos cosméticos lo contengan, este no es el único compuesto tóxico que se puede encontrar en productos cosméticos que se comercializan en el país, pues ingredientes como los parabenos, ftalatos y formaldehídos; han sido asociadas con efectos adversos para la salud y el medio ambiente, lo que ha generado un llamado a la conciencia sobre la importancia de revisar todos los ingredientes que contienen los productos que estarán en contacto con la piel de las personas (Portal INSST, 2018)(Viano, 2023)(Salud Ecológica)(Nezeni Cosmetics, 2021).

Los parabenos son una familia de compuestos derivados del ácido para-hidroxibenzoico (PHBA) utilizados como conservantes en productos cosméticos, farmacéuticos y alimenticios. Son eficaces para prevenir el crecimiento de hongos, bacterias y levaduras, contribuyendo a la calidad de los productos al prolongar su vida útil (Martínez, 2020).

En Colombia, la regulación de los parabenos en productos cosméticos ha sido abordada a través de la Resolución N° 1905 emitida por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Esta resolución prohíbe el uso de parabenos de cadena larga, como el isobutilparabeno, fenilparabeno, bencilparabeno y pentilparabeno, en la elaboración de productos cosméticos comercializados en Colombia y otros países miembros de la Comunidad Andina de Naciones (CAN). La normativa establecida en 2017 brindó un período de transición de un año para que los fabricantes ajustaran sus fórmulas y una vez finalizado el plazo, los productos no podrían ser comercializados y deberán ser retirados del mercado, lo cual a 2024 no ha sucedido, puesto que aún se encuentran disponibles en el mercado productos que contienen estos tóxicos (Comunidad Andina, 2017).

Los ftalatos son una clase de compuestos químicos utilizados en una amplia variedad de productos, que van desde plásticos como cortinas de baño, pisos de vinilo, adhesivos, lubricantes y acabados de madera, hasta productos cosméticos como champú y laca para el cabello. Su popularidad en la industria cosmética radica en su capacidad para proporcionar una textura aceitosa y flexibilidad a productos como máscaras de pestañas y esmaltes de uñas. Sin embargo, a pesar de su ubicuidad, es importante destacar que los ftalatos son disruptores endocrinos. Estos compuestos tienen la capacidad de interferir con el sistema endocrino, lo que

puede tener efectos adversos en la salud tanto de los organismos expuestos como de su descendencia. Por lo tanto, a pesar de su uso extendido, la presencia de ftalatos en productos cosméticos y otros artículos plásticos plantea preocupaciones significativas para la salud pública y la seguridad (Janjua, 2008) (Saez&Nbsp, 2021).

En Colombia, la regulación de los ftalatos se encuentra en la Resolución número 3158 de 2007, donde se prohíbe el uso de este tóxico en la fabricación de juguetes, mientras que en cosméticos sigue las normativas internacionales, como el Reglamento UE 2018/2005. Este reglamento establece restricciones sobre el uso de ftalatos, por los que, a partir del 7 de julio de 2020, se prohibió la introducción en el mercado de productos que contengan ciertos ftalatos como DEHP (bis (2-etilexil) Ftalato), DBP (Dibutil Ftalato), BBP (Benzil Butil Ftalato) e DIBP (Diisobutil Ftalato), sin embargo, Colombia no posee su propia normativa enfocada al contexto del país respecto a la restricción de ftalatos en la industria cosmética, lo cual cobra importancia al reconocer que la industria de belleza convencional aún utiliza ingredientes tóxicos que plantean preocupaciones sobre la salud (Zaoshop, 2018)(Eur-lex, Regulación 2018/2005).

Por último, el formaldehído es un compuesto químico que se obtiene por la oxidación catalítica del alcohol metílico. Se utiliza en la producción de abonos, papel, madera contrachapada, resinas de urea-formaldehído y como preservativo en alimentos, cosméticos y otros productos del hogar (ToxFAQsTM).

Al igual que el compuesto nombrado anteriormente, existe una prohibición en el reglamento de la Unión Europea 2022/1181 que establece que el formaldehído está incluido en la entrada 1577 del anexo II, lo que implica su prohibición en productos cosméticos, sin embargo, se siguen encontrando productos con esta sustancia, por lo cual sigue siendo un problema para la salud pública en Colombia (Eur-lex, Regulación 1181 de 2022).

En esta revisión se incluirán los hallazgos de múltiples estudios, los cuales señalan el de los parabenos, ftalatos y el formaldehído sobre el ser humano, con el fin de concientizar tanto al gobierno y a la población para exigirle a la industria cosmética que fabrique productos libres de sustancias tóxicas que puedan ser perjudiciales para la salud.

MATERIALES Y MÉTODOS

Criterios de elegibilidad de publicaciones. Para contestar la pregunta de investigación, los estudios fueron seleccionados para su inclusión si cumplían con los siguientes criterios PICO (Participantes, intervención, control, Resultados):

1. Participantes: Los estudios debían presentar individuos sanos quienes estuvieron en contacto con algún producto que contenía parabenos, ftalatos o formaldehído entre 1 y 80 años.

2. Intervención: Estudios que presenten el registro de los ingredientes tóxicos en el producto, reporten las reacciones cutáneas o sistémicas post aplicación, y el tiempo de registro de los efectos.

3. Control: Estudios con exposición a parabenos, ftalatos o formaldehído comparado con grupo control, o con comparaciones dentro del mismo grupo de estudio o utilizando grupos de referencia históricos.

4. Medidas de resultado: Estudios con aplicación de productos en la piel que contengan algún ingrediente tóxico y observen las reacciones cutáneas o sistémicas en personas sanas entre 10 a 40 años.

5. Diseño del estudio: Se incluyeron ensayos clínicos, estudios observacionales y metanálisis con análisis estadísticos.

Todas las referencias se agruparon y ordenaron alfabéticamente con Microsoft Excel para eliminar los duplicados.

Búsqueda de publicaciones. Se llevó a cabo una búsqueda sistémica de literatura publicada en la base de datos de PubMed, mediante las pautas de las declaraciones PRISMA y los descriptores en ciencias de la salud: “Skin, toxic, substances, parabens, phthalates, formaldehyde”, combinados entre sí con los operadores “AND” y “OR”. La identificación de referencias, dentro del motor de búsqueda, se basó en estudios en humanos, reportados a partir de enero del 2000 hasta el 2023, de artículos de investigación, ensayos clínicos, metaanálisis y estudios observacionales.

A partir de la búsqueda inicial, se identificaron 795 artículos, de los cuales se encontraron duplicados 306 artículos, por lo que las referencias tenidas en cuenta fueron de 489 artículos. De las 489 referencias tenidas en cuenta, fueron excluidas 460 después de la lectura del título y resumen, por lo que 29 cumplieron los criterios de lectura general del texto. Finalmente, 19

artículos fueron excluidos después de la lectura completa de los textos, por lo cual, 10 referencias se incluyeron dentro de la revisión (figura 1).

RESULTADOS

Las principales características de los 10 estudios encontrados en esta revisión se resumen en la Tabla 1. Se encontraron ensayos clínicos, estudios observacionales y metaanálisis. Todos los estudios seleccionados fueron publicados entre el 2000 y 2023. En los 10 artículos se evaluó el impacto de sustancias encontradas en productos para la piel como parabenos, ftalatos o formaldehído. En los estudios se evaluaron los efectos post contacto con las sustancias hasta 6 meses después en personas sanas entre 1 a 80 años.

A. Parabenos

Un estudio reporta que el MP puede inducir cambios en los queratinocitos.

Los queratinocitos humanos neonatales son células de la epidermis que germinan en el estrato basal. Estas células contribuyen significativamente a la formación de la barrera epidérmica de defensa que permite la interacción del individuo con el entorno, siendo esenciales para la integridad y función de la piel (Universidad Vigo, 2023).

Un estudio de simple ciego en el que se evaluó la absorción percutánea de MP, mostró una hora después de la aplicación en la piel que la concentración de MP en la epidermis fue de $19.3 \pm 1.5 \mu\text{g/g}$ de tejido, lo que representó aproximadamente el 0.002% del peso del tejido en términos porcentuales. Este resultado se utilizó para investigar los efectos de MP en los queratinocitos. Se investigaron los efectos de la exposición a largo plazo de MP en queratinocitos humanos neonatales (NHEKs). Los resultados mostraron que hasta el día 20, las células tratadas con 0.001% y 0.003% de MP proliferaron a la misma velocidad que las células de control. Sin embargo, después de ese día, la capacidad proliferativa de las células tratadas con MP disminuyó en comparación con las células de control, y su población se duplicó menos veces que la población de control (Ishiwatari, 2006).

Se investigó el efecto de la exposición a MP a baja concentración en la apoptosis de los NHEKs. Se detectaron células apoptóticas y necróticas mediante tinción con anexina V y

yoduro de propidio (PI), respectivamente. Hasta el día 16 después del tratamiento, no se detectaron células apoptóticas ni necróticas. Sin embargo, el tratamiento con MP resultó en un aumento tanto de células positivas para anexina V como para PI en el día 32. Entonces, se observó el cambio morfológico en los queratinocitos humanos neonatales (NHEKs) basado en el periodo de cultivo y el tratamiento con MP; las células se agrandaron y aplanaron. Estas características de envejecimiento celular fueron aceleradas por la adición de MP (Ishiwatari, 2006).

MP puede impactar en las expresiones de ARNm

Para evaluar los efectos de MP en los NHEKs con mayor detalle, se estimaron los niveles de ARNm de varios tipos de genes. Los niveles de expresión de ARNm de las sintasas de hialuronano (HAS) 1 y 2 en los NHEKs disminuyeron después de la aplicación de MP; esto sugiere que el MP tiene un efecto negativo en la expresión de estos genes, que están involucrados en la síntesis de hialuronano, una molécula importante en la matriz extracelular. Estas células fueron luego analizadas mediante Western blotting. La expresión de colágeno tipo IV (proteína estructural importante en la piel y otras estructuras del cuerpo) disminuyó por la aplicación de MP. En contraste, la aplicación de MP aumentó las expresiones de HSP27 e involucrina (sugiere que las células están experimentando estrés celular y cambios en su diferenciación y función) (Janjua, 2008).

Los parabenos pueden generar efectos sobre la homeostasis de las hormonas tiroideas

En un estudio prospectivo de cohorte de nacimiento, se descubrió que un aumento del 1% en los niveles de Etilparabeno (EtP) se asociaba con disminuciones del 0.253% en la concentración de TSH (hormona estimulante de la tiroides), del 0.256% en la relación TSH/T4 (hormona tiroidea) y del 0.257% en la relación TSH/FreeT4 en hombres adultos. Estas asociaciones sugieren que niveles más altos de EtP pueden estar relacionados con cambios en la función tiroidea en hombres adultos (16).

Se encontró que un aumento del 1% en los niveles de MeP, EtP y BuP se asociaba con aumentos del 0.093%, 0.072% y 0.156%, respectivamente, en la relación TSH en mujeres menores. Además, se observó que un aumento del 1% en los niveles de BuP se asociaba con

aumentos del 0.151% y 0.177% en las relaciones TSH/T4 y TSH/free T4, respectivamente. Estas asociaciones sugieren que niveles más altos de parabenos pueden estar relacionados con cambios en la función tiroidea en mujeres menores (Huang, 2023).

Se encontró una asociación directa entre los niveles de EtP y el índice SPINA-GT (La cual calcula la capacidad secretora de la tiroides a partir de las concentraciones de equilibrio de TSH y T4 libre.) en hombres adultos. Por otro lado, en mujeres menores, los niveles de EtP se asociaron directamente con el índice de TSH de Jostel y sTSHI (métodos para estimar la función tirotrópica, es decir, estimulante de la tiroides). Estos resultados indican que los niveles de EtP pueden tener un efecto en la función tiroidea en diferentes grupos de población (Huang, 2023).

La exposición prenatal a parabenos genera impactos en los niveles de hormonas tiroideas de los recién nacidos Se encontró reportado que las concentraciones maternas de etil-parabeno (EtP) estaban asociadas con un aumento en los niveles totales de triyodotironina (TT3) en suero de cordón umbilical. Específicamente, por cada incremento del 1% en las concentraciones de EtP, se observó un aumento del 1.51% en los niveles de TT3. Esta asociación sugiere que la exposición prenatal al EtP puede tener un impacto en la función tiroidea del feto (Li, 2020).

Además, se encontró que los niveles urinarios de propil-parabeno (PrP) predecían niveles más altos de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPO). Esto indica que la exposición prenatal al PrP puede estar asociada con una respuesta autoinmune en la tiroides materna (Li, 2020).

La exposición prenatal a parabenos se asocia a mayor peso al nacer En un artículo se observó que las concentraciones maternas de EtP y butil-parabeno (BuP) estaban significativamente asociadas con un mayor peso al nacer. Por cada incremento en las concentraciones de EtP y BuP, se observaron aumentos de 40.9g y 62.1g en el peso al nacer, respectivamente. Además, se observó una relación directa entre los niveles de EtP y el peso al nacer en niños varones (Li, 2020).

En otro estudio de cohorte observacional realizado dentro del Sheyang Mini Birth Cohort Study (SMBCS), se encontró una asociación directa entre los niveles de benzilparabeno en la

orina materna y los niveles de leptina en sangre del cordón umbilical. Por cada aumento en los niveles de benzilparabeno, hubo un aumento en los niveles de leptina. Aquellos niveles de leptina y adiponectina en sangre del cordón umbilical, impactaron diversas medidas antropométricas en los recién nacidos, como peso, longitud, circunferencia de la cabeza e índice de ponderal (PI). Esto sugiere que niveles más altos de leptina y adiponectina podrían estar asociados con un mayor tamaño y crecimiento fetal (Zhang, 2022).

La exposición prenatal a parabenos se relaciona con un menor perímetro cefálico en los recién nacidos Se observó una asociación negativa entre la concentración de propilparabeno en la orina materna y la circunferencia cefálica de los recién nacidos, puesto que, niveles más altos de propilparabeno podrían estar asociados con una reducción en la circunferencia cefálica de los recién nacidos. Además, se evidenció que la asociación negativa entre propilparabeno y circunferencia cefálica solo se mantuvo en neonatos varones, lo que sugiere que el efecto podría ser específico de género (Zhang, 2022).

Gran parte de la población se encuentra expuesta a parabenos

En un estudio se analizaron los niveles de metilparabeno (MP), los cuales se encontraron en todas las muestras de orina recolectadas, con concentraciones que oscilan entre 0.3 y 7576 $\mu\text{g/L}$, con una media geométrica (GM) de 19.0 $\mu\text{g/L}$. El etilparabeno (EP) y el propilparabeno (PP) también se detectaron en un alto porcentaje de muestras de orina, con niveles de GM de 2.1 $\mu\text{g/L}$ y 1.5 $\mu\text{g/L}$, respectivamente. Se detectó BP3 en el 82.8% de las muestras analizadas, con niveles que oscilan entre $<\text{LOD}$ y 662.8 $\mu\text{g/L}$ y un nivel geométrico medio (GM) de 1.3 $\mu\text{g/L}$. Similar a los parabenos, BP3 se incorpora con frecuencia en productos de cuidado personal, y sus niveles urinarios se correlacionaron con el uso de cosméticos. Además, se observaron niveles significativamente más altos de todos los parabenos en la orina de las mujeres en comparación con los hombres, probablemente relacionado con un mayor uso de productos de cuidado personal en el grupo femenino (Dewalque, 2014).

Adicionalmente, se encontró una correlación significativa entre los niveles de cuatro parabenos estudiados, especialmente entre MP y PP. Esto sugiere fuentes de exposición comunes para los diferentes parabenos, que se sabe que se utilizan en combinación en productos de cuidado personal (Dewalque, 2014).

B. Ftalatos

Los ftalatos tienen absorción, metabolismo y excreción sistémica

Un estudio describe la excreción urinaria de tres compuestos químicos: monoetil ftalato (MEP), monobutil ftalato (MBP) y benzofenona (BP), luego de la aplicación tópica de una crema. Se encontró que, en promedio, se excretaron 41 +/- 1.9 mg/24 h de MEP, 11.8 +/- 0.6 mg/24 h de MBP y 2.6 +/- 0.1 mg/24 h de BP. Además, se recuperó en promedio el 5.79%, 1.82% y 0.32% de DEP, DBP y BP aplicados, respectivamente, en la orina como MEP, MBP y BP. La concentración máxima de los compuestos en la orina se observó entre 8 y 12 horas después de la aplicación. Se encontró que una proporción significativa de MEP, MBP y BP en la orina estaba en su forma no conjugada (78%, 8.0% y 2.1%, respectivamente). Esto sugiere que la absorción cutánea de DEP, DBP y BP podría contribuir a efectos adversos para la salud, ya que estos compuestos son absorbidos, metabolizados y excretados sistémicamente (Janjua, 2008).

Los ftalatos se asocian con factores de riesgo cardiometabólicos

En un metanálisis que incluyó 17 estudios de cohortes, 15 transversales y tres de casos y controles, se concluyó que existe una asociación directa entre la exposición a ftalatos y factores de riesgo cardiometabólicos en la población pediátrica. Específicamente, se observaron correlaciones entre los niveles bajos y altos de peso molecular de los ftalatos (LMWP y HMWP) y el índice de masa corporal (IMC) y el puntaje Z del IMC. Además, se encontró una asociación entre los ftalatos y el aumento de la presión arterial sistólica (SBP) y la presión arterial diastólica (DBP). Además, se sugiere que la exposición materna a ftalatos podría estar relacionada con futuros trastornos cardiovasculares en la salud de la descendencia (Golestanzadeh, 2019).

Una parte importante de la población se encuentra expuesta los ftalatos, en especial los niños

En un estudio observacional transversal, los metabolitos de ftalatos se detectaron en casi todas las muestras de orina analizadas, con niveles más altos en niños que en adultos, lo que sugiere una mayor exposición a los ftalatos en los niños debido a su mayor tiempo pasado en

interiores y una mayor exposición potencial en el entorno doméstico. Se observó un perfil de metabolitos de ftalatos diferente en los niños y adultos belgas, con proporciones más altas de MnBP y MiBP en comparación con MEP para los niños y una tasa de excreción de MEP más alta para los adultos (Dewalque, 2014).

La exposición a los ftalatos y las diferencias de sexo impactan en las funciones cognitivas de los niños

Un metanálisis indica que se encontró una diferencia significativa en las puntuaciones de la función cognitiva entre los sexos, y esta diferencia está relacionada con la edad en la que se efectuó la evaluación de la concentración de ftalatos. Específicamente, sugiere que las niñas podrían mostrar una mayor resistencia en la función cognitiva cuando están expuestas a una edad más temprana o a concentraciones más bajas de metabolitos de ftalatos. En otras palabras, cuando se evaluaron las diferencias de sexo en las puntuaciones de función cognitiva en relación con la edad en la que se midió la concentración de ftalatos, se observó que las niñas parecen ser más capaces de mantener un rendimiento cognitivo robusto en comparación con los niños, especialmente cuando están expuestas a ftalatos a una edad más temprana o a concentraciones más bajas de estos compuestos químicos. Esto implica que las niñas pueden tener una mayor capacidad para resistir los posibles efectos negativos de la exposición a ftalatos en la función cognitiva, lo que sugiere una posible diferencia en la vulnerabilidad entre sexos ante esta exposición. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para comprender completamente los mecanismos subyacentes y las implicaciones clínicas de estos hallazgos (Liao, 2023).

C. Formaldehído

La exposición a formaldehído puede aumentar la Frecuencia de Parpadeo y Enrojecimiento Conjuntival

En un estudio experimental se observó un aumento significativo en la frecuencia de parpadeo y el enrojecimiento conjuntival en respuesta a exposiciones breves a concentraciones de formaldehído de 1.0 partes por millón (ppm), que ocurrieron sobre una exposición basal de

0.5 ppm. Esto indica que las exposiciones cortas a concentraciones relativamente altas de formaldehído pueden causar irritación ocular (Lang, 2008).

En el mismo estudio se concluyó que la irritación ocular era el parámetro más sensible. Se estableció que el nivel de efecto sin observaciones para la irritación ocular subjetiva y objetiva debido a la exposición al formaldehído fue de 0.5 ppm en caso de una exposición constante y de 0.3 ppm con picos de 0.6 ppm en caso de exposiciones cortas (Lang, 2008).

Se pueden presentar síntomas subjetivos a concentraciones bajas de formaldehído

En un estudio, los síntomas subjetivos, como molestias oculares y olfativas, se reportaron incluso a concentraciones tan bajas como 0.3 ppm de formaldehído. La irritación nasal se informó a niveles de 0.5 ppm de formaldehído, tanto por sí solo como en combinación con exposiciones a etanol (EA). Los puntajes de síntomas aumentados se revirtieron 16 horas después del final de las exposiciones (Lang, 2008).

La exposición al formaldehído se asocia al desarrollo de diferentes tipos de cáncer

Un metanálisis menciona que varios estudios epidemiológicos han documentado una asociación significativa entre la exposición ocupacional al formaldehído y un aumento en la mortalidad por leucemia. Esto implica que las personas expuestas a formaldehído en el lugar de trabajo tienen un mayor riesgo de desarrollar leucemia en comparación con aquellas que no están expuestas (Zhang, 2009). Mientras que, en otro metanálisis se encontró que el riesgo relativo meta-RR para el cáncer cerebral aumentó en un 71% entre los individuos altamente expuestos (Rana, 2021).

Se han identificado interacciones entre el formaldehído y el desarrollo de enfermedades cerebrales.

En un metanálisis se encontró que el riesgo relativo (meta-RR) de esclerosis lateral amiotrófica aumentó en un 78% entre las personas altamente expuestas al formaldehído. Además, se llevó a cabo un análisis bioinformático utilizando WikiPathways y la Base de Datos Toxicogenómica Comparativa para evaluar la plausibilidad biológica de las asociaciones observadas; por medio de lo cual se identificaron genes y vías candidatas relacionadas con el estrés oxidativo y la inflamación, al igual que vías metabólicas como el metabolismo del folato

y la vitamina B12, las cuales son relevantes en las interacciones entre el formaldehído y las enfermedades cerebrales (Rana, 2021).

DISCUSIÓN

Los Parabenos, formaldehído y ftalatos tienen un gran impacto en la Salud Humana

Los parabenos y ftalatos, ampliamente utilizados en productos de cuidado personal y otros bienes de consumo, han sido objeto de preocupación debido a su asociación con diversos efectos adversos para la salud. Estos compuestos químicos pueden afectar negativamente la homeostasis hormonal, el desarrollo neurológico y la función reproductiva, entre otros aspectos. La evidencia presentada en esta revisión subraya la importancia de comprender y abordar los riesgos que representan los parabenos y ftalatos para la salud humana, especialmente en poblaciones vulnerables como los niños y los fetos en desarrollo.

La exposición a parabenos y ftalatos se ha relacionado con una serie de condiciones de salud preocupantes, como trastornos endocrinos, trastornos cardiovasculares, efectos adversos en el desarrollo fetal y alteraciones en la función cognitiva. Estos hallazgos sugieren la necesidad urgente de implementar medidas regulatorias más estrictas para limitar la presencia de estos compuestos en productos de consumo y reducir la exposición de la población a niveles potencialmente dañinos.

Como indican Dewalque et al., los patrones de exposición a las sustancias tóxicas podrían depender del país y estar relacionados con diferentes hábitos alimenticios o de estilo de vida, así como el uso comercial específico de ftalatos en cada país, e incluso la cultura de la población específica, por lo que no es suficiente acoplarse a la normativa de otros países, sino adecuarla al contexto colombiano para comprender completamente los mecanismos subyacentes mediante los cuales se encuentra expuesta la comunidad, cómo afecta la salud, cuáles los efectos a largo plazo de la exposición a estos compuestos, así como investigaciones para identificar biomarcadores que puedan ayudar a detectar y monitorear los efectos adversos en la salud causados por la exposición a estas sustancias. Estos esfuerzos son fundamentales para desarrollar estrategias de prevención y mitigación efectivas.

Vulnerabilidad de los Grupos de Población

Los niños y los fetos en desarrollo son particularmente vulnerables a los efectos nocivos de los parabenos, ftalatos y formaldehído debido a su mayor susceptibilidad a los disruptores endocrinos y su menor capacidad para metabolizar y eliminar estos compuestos del cuerpo. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la exposición prenatal a parabenos y ftalatos puede tener consecuencias significativas para el desarrollo fetal, incluidos efectos adversos en el crecimiento, el desarrollo neurológico y la función tiroidea. Estos hallazgos resaltan la importancia de proteger a las mujeres embarazadas y a los niños en desarrollo de la exposición a estos compuestos químicos.

Es fundamental que las políticas y regulaciones aborden esta vulnerabilidad específica de los grupos de población, garantizando una protección adecuada para los niños y los fetos en desarrollo. Esto incluye la implementación de medidas preventivas en entornos como las escuelas y los hogares, así como la promoción de prácticas de consumo más seguras entre las mujeres embarazadas y las familias con niños pequeños. La protección de estos grupos vulnerables debe ser una prioridad en los esfuerzos para abordar los riesgos asociados con la exposición a parabenos y ftalatos.

Importancia de la Educación y Concienciación Pública

La educación y la concienciación pública son elementos clave en la lucha contra los riesgos asociados con la exposición a parabenos, formaldehído y ftalatos. Es fundamental que la ciudadanía colombiana esté informada sobre los posibles efectos adversos para la salud de estos compuestos químicos y las medidas que pueden tomar para reducir su exposición. Esto incluye proporcionar información sobre cómo identificar productos que contienen estas sustancias tóxicas, así como fomentar el uso de alternativas más seguras y naturales.

Además, es importante aumentar la conciencia sobre la importancia de reportar la presencia de productos que no cumplen con las regulaciones pertinentes. La creación de herramientas de reporte accesibles y fáciles de usar puede empoderar a los ciudadanos para tomar medidas proactivas y contribuir a la vigilancia y el cumplimiento de las regulaciones. Esto puede ayudar a garantizar que los productos que se comercializan en el mercado cumplan con los estándares de seguridad establecidos y protejan la salud pública.

La educación y la concienciación pública también pueden desempeñar un papel crucial en la promoción de cambios en la industria y la formulación de políticas. Al aumentar la demanda de productos libres de tóxicos y generar presión pública sobre los responsables de la toma de decisiones, se puede impulsar un cambio hacia prácticas de producción más seguras y sostenibles; con el fin de crear entornos más saludables y seguros para todos los ciudadanos (Blanco, 2020; Blanco, Echeverry & Ortega, 2020).

Necesidad de Investigaciones Adicionales

A pesar de los avances en la comprensión de los efectos adversos de los parabenos, formaldehído, ftalatos en la salud humana, aún quedan muchas preguntas sin respuesta que requieren más investigación. Es crucial llevar a cabo estudios adicionales para explorar los mecanismos subyacentes de los efectos nocivos de estos compuestos y su impacto a largo plazo en la salud humana. Esto incluye investigaciones sobre la toxicocinética y toxicodinámica, así como estudios epidemiológicos propios de nuestro país para evaluar la asociación entre la exposición a estos compuestos y enfermedades crónicas como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares dentro de la población del país (Fernández, 2021).

Además, se necesita una mayor investigación para comprender los efectos acumulativos y sinérgicos de la exposición a múltiples productos químicos en la salud humana y con las características propias de los colombianos. La exposición a estos compuestos no ocurre de forma aislada, y es importante considerar cómo interactúan entre sí y con otros factores ambientales para influir en la salud. Esto requerirá enfoques multidisciplinarios que integren la toxicología, la epidemiología, la bioquímica y otras disciplinas para abordar la complejidad de estos problemas de salud pública (Alba; Quintero & Díaz, 2022).

Finalmente, es importante destacar la necesidad de investigaciones que evalúen la eficacia de las intervenciones para reducir la exposición a estos disruptores endocrinos y mitigar sus efectos adversos en la salud. Esto incluye estudios sobre la efectividad de políticas regulatorias, programas de educación pública y cambios en las prácticas industriales para proteger a la población de los riesgos asociados con estos compuestos químicos. Estas

investigaciones son fundamentales para informar la formulación de políticas y estrategias de intervención basadas en evidencia que protejan la salud pública (Gual, 2022).

Rol de las políticas y regulaciones

Las políticas y regulaciones desempeñan un papel fundamental en la protección de la salud pública contra los riesgos asociados con la exposición a parabenos y ftalatos. Es crucial que el gobierno implemente medidas regulatorias sólidas que restrinjan el uso de estos compuestos en productos de consumo y promuevan alternativas más seguras y sostenibles. Esto se refiere a la implementación de estándares de seguridad más estrictos para la fabricación y comercialización de productos que contienen estos compuestos.

Es importante promover la transparencia y la divulgación de información sobre la presencia de parabenos y ftalatos en productos de consumo, por lo que se sugiere la implementación de etiquetado claro y preciso que informe a los consumidores sobre la presencia de estos compuestos y sus posibles riesgos para la salud. Al aumentar la conciencia pública y permitir que los consumidores tomen decisiones informadas, las políticas de divulgación pueden fomentar un cambio hacia productos más seguros y promover prácticas de consumo más responsables.

Las políticas y regulaciones también deben abordar la necesidad de monitoreo y cumplimiento para garantizar que se cumplan los estándares de seguridad establecidos; implementando programas de inspección y cumplimiento que supervisen la fabricación, distribución y venta de productos que contienen parabenos, formaldehído y ftalatos, así como la imposición de sanciones por incumplimiento. La aplicación efectiva de las regulaciones es fundamental para proteger la salud pública y garantizar entornos más seguros para todos los ciudadanos.

Implicaciones para la Salud Pública y la Práctica Clínica

Los hallazgos presentados en este estudio tienen importantes implicaciones para la salud pública y la práctica clínica, de modo que los profesionales de la salud deben estar informados sobre los posibles efectos adversos de la exposición a las sustancias nombradas anteriormente y consideren estos factores al evaluar y tratar a los pacientes, incluso en el entorno de la prevención primaria al incluir la identificación y mitigación de la exposición a estos

compuestos en entornos clínicos y la educación de los pacientes sobre cómo reducir su exposición en su vida diaria.

Por último, es importante que los responsables de la formulación de políticas y la toma de decisiones en salud pública consideren los riesgos asociados con la exposición a parabenos, formaldehído y ftalatos al desarrollar estrategias de prevención y control de enfermedades; integrando nuevo y más fuertes medidas para reducir la exposición a estos compuestos y así mejorar los resultados de salud que favorecen a todos los ciudadanos.

CONCLUSIONES

La exposición a productos químicos en la vida diaria ha generado preocupaciones crecientes sobre sus posibles efectos adversos en la salud humana. Entre estos productos químicos, los parabenos, ftalatos y formaldehído han sido objeto de investigaciones intensivas debido a su amplia presencia en productos de consumo comunes y a los riesgos que podrían representar para la salud.

Los parabenos, utilizados como conservantes en una variedad de productos cosméticos y de cuidado personal, han sido asociados con cambios en la función celular, incluyendo efectos en los queratinocitos y la expresión de genes importantes para la matriz extracelular de la piel. Además, se ha encontrado una asociación entre los niveles de parabenos y cambios en la función tiroidea, especialmente en poblaciones como los recién nacidos expuestos prenatalmente. Estos hallazgos resaltan la importancia de comprender y abordar los riesgos que representan los parabenos para la salud, especialmente en grupos vulnerables como los niños y los fetos en desarrollo.

Los ftalatos, utilizados en una variedad de productos, desde plásticos hasta productos de cuidado personal, también presentan preocupaciones significativas para la salud humana. Estudios han asociado la exposición a ftalatos con factores de riesgo cardiometabólicos, efectos en el desarrollo cognitivo de los niños y una mayor vulnerabilidad en poblaciones específicas. Estos hallazgos subrayan la importancia de proteger a la población, especialmente a los niños, de la exposición a ftalatos y promover prácticas de consumo más seguras.

Por otro lado, el formaldehído, un compuesto utilizado en una variedad de productos y también presente en el medio ambiente, ha sido relacionado con efectos irritantes en los ojos y el tracto respiratorio, así como con un mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer y enfermedades cerebrales. Estos hallazgos indican la necesidad de limitar la exposición a este compuesto y tomar medidas para reducir sus impactos en la salud pública.

En términos de implicaciones para la salud pública y la práctica clínica, es fundamental que los profesionales de la salud estén informados sobre los posibles efectos adversos de la exposición a parabenos, ftalatos y formaldehído (Figura 2), y consideren estos factores al evaluar y tratar a los pacientes. Además, se requiere una mayor concienciación pública sobre cómo identificar productos que contienen estos compuestos y cómo reducir la exposición en la vida diaria.

En conclusión, los parabenos, ftalatos y formaldehído representan riesgos significativos para la salud humana y requieren una atención cuidadosa en términos de políticas regulatorias, prácticas de consumo y educación pública. La protección de la población, especialmente de grupos vulnerables, debe ser una prioridad en los esfuerzos para abordar estos riesgos y promover entornos más saludables y seguros para todos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Academy of Ophthalmology. (2023, octubre 24). El envenenamiento por mercurio de los productos de belleza no regulados puede causar pérdida de la visión, advierte la FDA. Nota de prensa. <https://www.aao.org/salud-ocular/noticias/el-envenenamiento-por-mercurio-de-los-productos-de>
- ATSDR Agency for toxic substances and disease registry. Formaldehído (Formaldehyde). ToxFAQs™. Nota de prensa. https://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts111.html
- Baptist Health news. (2016, 21 de septiembre) Alerta de mercurio para algunas cremas de belleza. Nota de prensa. <https://baptisthealth.net/es/baptist-health-news/mercury-warning-skin-creams>

- Alba Urrego, Nicolás; Quintero Valderrama, Andrés; Díaz Arenas, Paula (2022). La protección al consumidor financiero en Colombia, Estado de Cosas. *Revista Nuevos Desafíos del Derecho*. Vol. 2, Núm. 1. <https://doi.org/10.15765/rndd.v2i1.4085>. Documento extraído el 23 de agosto de 2023 de <https://revistas.poligran.edu.co/index.php/desafios/article/view/4085>
- Blanco, C (2020). El recordatorio a la determinación del contenido esencial de los derechos fundamentales, atendiendo el escenario de la pandemia por el Covid-19 en el Estado colombiano, en *Revista Novum Jus*. Vol. 15, Núm. 1. DOI: 10.14718/NovumJus.2021.15.1.2. p.p. 17-40
- Blanco Alvarado, C., Echeverry Botero, D. y Ortega Ruiz, G. (2020). ¿Por qué es importante relacionar a la Comunidad Andina con la descentralización territorial? *Revista IUSTA*, 53, 207-225. doi: <https://doi.org/10.15332/25005286.6277>
- Comunidad Andina (2017, 27 de febrero). Secretaría General emite resolución que prohíbe el uso de parabenos en la producción de cosméticos en los países de la CAN. Nota de prensa. <https://www.comunidadandina.org/notas-de-prensa/secretaria-general-emite-resolucion-que-prohíbe-el-uso-de-parabenos-en-la-produccion-de-cosmeticos-en-los-paises-de-la-can/>
- Comunidad Andina. Decisión 833. <https://www.comunidadandina.org/ressources/decision-833/>
- Dewalque, L., Pirard, C., & Charlier, C. (2014). Measurement of Urinary Biomarkers of Parabens, Benzophenone-3, and Phthalates in a Belgian Population. *BioMed Research International*, 2014, 1-13. <https://doi.org/10.1155/2014/649314>
- Eur Lex. (2022). Regulation 2022/1181. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32022R1181>
- Eur Lex. (2022). Regulation - 2018, 2005. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX:32018R2005>
- ExpokNews. (2019, 31 de diciembre). Pond's Rejuveness en problemas por crema contaminada. Nota de prensa. <https://www.expoknews.com/ponds-rejuveness-en-problemas-de-rse/>

- Fernández Muñoz, M. L. (2021). La ampliación del concepto tradicional de wrongful conception en el campo de la responsabilidad médica en Colombia. *Revista IUSTA*, (54). <https://doi.org/10.15332/25005286.6550>
- Golestanzadeh, M., Riahi, R., & Kelishadi, R. (2019). Association of exposure to phthalates with cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(35), 35670-35686. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06589-7>
- González, T. (2023, 24 de agosto). La industria de la cosmética se expande en Colombia. *FashionNetwork.com*. <https://pe.fashionnetwork.com/news/La-industria-de-la-cosmetica-se-expande-en-colombia,1546545.html>
- Gual Acosta, José Manuel (2022). Cláusulas de modificación unilateral de los contratos: entre necesidad y abusividad. *Revista Nuevos Desafíos del Derecho*. Documento extraído el 23 de agosto de 2023 de file:///C:/Users/HP/Downloads/admin,+9%20(3).pdf
- Huang, P., Chen, H., Leung, S., Lin, Y., Huang, H., Chang, W., Huang, H., & Chang, J. (2023). Associations between paraben exposure, thyroid capacity, homeostasis and pituitary thyrotropic function in the general Taiwanese: Taiwan Environmental Survey for Toxicants (TEST) 2013. *Environmental Science and Pollution Research*. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-31277-y>
- INSST. (2018). Exposición a agentes químicos en tratamientos de cabello. *BASEQUIM*. <https://www.insst.es/stp/basequim/013a-tratamientos-del-cabello-en-peluquerias-exposicion-a-agentes-quimicos-actualizada-en-2018>
- Ishiwatari, S., Suzuki, T., Hitomi, T., Yoshino, T., Matsukuma, S., & Tsuji, T. (2006). Effects of methyl paraben on skin keratinocytes. *Journal Of Applied Toxicology*, 27(1), 1-9. <https://doi.org/10.1002/jat.1176>
- Janjua, N. R., Frederiksen, H., Skakkebaek, N. E., Wulf, H. C., & Andersson, A. (2008). Urinary excretion of phthalates and paraben after repeated whole-body topical application in humans. *Andrology*, 31(2), 118-130. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00841.x>

- Lang, I., Brückner, T., & Triebig, G. (2008). Formaldehyde and chemosensory irritation in humans: A controlled human exposure study. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 50(1), 23-36. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2007.08.012>
- LegisComex. Sistema de Inteligencia Comercial. (s. f.). <https://www.legiscomex.com/Documentos/colombia-industria-cosmetica-sector-crece-promete>
- Li, W., Guo, J., Wu, C., Zhang, J., Zhang, L., Lv, S., Lu, D., Qi, X., Feng, C., Liang, W., Chang, X., Zhang, Y., Xu, H., Cao, Y., Wang, G., & Zhou, Z. (2020). Effects of prenatal exposure to five parabens on neonatal thyroid function and birth weight: Evidence from SMBCS study. *Environmental Research*, 188, 109710. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109710>
- Liao, Y., Xu, Y., Chen, J., Boonhat, H., Su, B., Lin, Y., & Lin, R. (2023). Sex differences in children's cognitive functions and phthalates exposure: a meta-analysis. *Pediatric Research*, 94(5), 1609-1618. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02672-5>
- Martínez, J. (2020, 9 abril). Quimiofobia cosmética: los parabenos – Ciencia UANL. <https://cienciauanl.uanl.mx/?p=10385>
- Mordor intelligence, (2023). Mercado de productos cosméticos de Colombia Insights. (s. f.). <https://www.mordorintelligence.com/es/industry-reports/colombia-cosmetics-products-market-industry>
- Nezeni Cosmetics. (2021, 13 de mayo) 12 ingredientes nocivos que debes evitar en el cuidado de la piel. Nota de prensa. <https://nezeni.com/blog/cosmetica-natural/ingredientes-nocivos-evitar-cuidado-piel/>
- Rana, I., Rieswijk, L., Steinmaus, C., & Zhang, L. (2021). Formaldehyde and Brain Disorders: A Meta-Analysis and Bioinformatics Approach. *Neurotoxicity Research*, 39(3), 924-948. <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00320-y>
- Saez&Nbsp, R. (2021, 3 de noviembre). Disruptores endocrinos: qué son y cómo nos afectan. *Mundo Deportivo*. <https://www.mundodeportivo.com/vidae/nutricion/20211103/1001708338/disruptores-endocrinos-que-son-afectan-act-pau.html>

- Salud Ecológica. Sustancias tóxicas en nuestra cosmética habitual. | https://www.saludecologica.org/inicio/articulos/cosmetica_toxica
- Tmagazine (2024, 3 de enero). Riesgos y precauciones del uso del hidróxido de mercurio en productos de belleza. (2024, 3 de enero). <https://tmagazine.es/hidroxido-de-mercurio-2/>
- Universidad de Vigo. Atlas de histología vegetal y animal. (2023). Tipos celulares. Queratinocito. <https://mmegias.webs.uvigo.es/8-tipos-celulares/queratinocito.php>
- Viano, L. (2023, 11 de agosto). Cómo evitar los 12 ingredientes más tóxicos de la industria de la belleza. OSPAT. <https://www.ospat.com.ar/blog/salud/toxicos-en-los-cosmeticos-como-evitarlos/>
- Zaoshop. (2018, 13 de agosto). Ingredientes tóxicos en cosméticos. ZAO Makeup Colombia. Nota de prensa. <https://www.zaomakeup.com.co/ingredientes-toxicos-en-cosmeticos/>
- Zhang, L., Steinmaus, C., Eastmond, D. A., Xin, X. K., & Smith, M. T. (2009). Formaldehyde exposure and leukemia: A new meta-analysis and potential mechanisms. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 681(2-3), 150-168. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2008.07.002>
- Zhang, L., Zhang, J., Dai, Y., Guo, J., Lv, S., Wang, Z., Xu, S., Lu, D., Qi, X., Feng, C., Liang, W., Xu, H., Cao, Y., Wang, G., Zhou, Z., & Wu, C. (2022). Prenatal exposure to parabens in association with cord serum adipokine levels and offspring size at birth. *Chemosphere*, 301, 134725. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.134725>

FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda sistemática de la información de acuerdo con la metodología PRISMA.

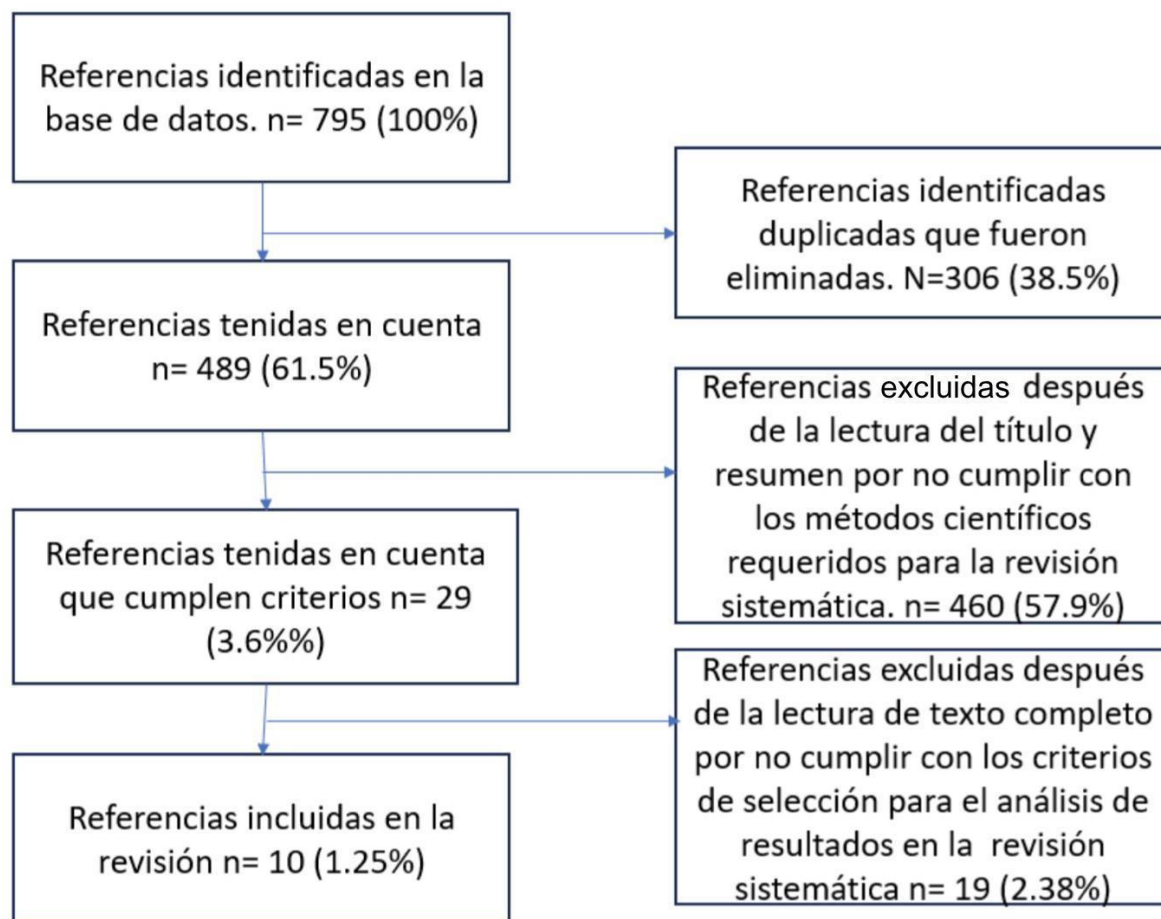


Figura 2. Efectos adversos generados por parabenos, formaldehído y ftalatos

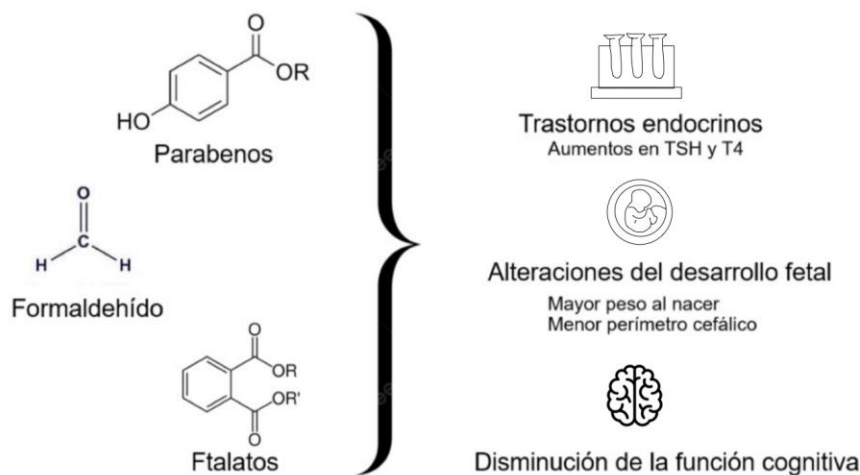


Tabla 1. Impactos generados por parabenos, ftalatos o formaldehído

#/Referencia	Autores	Participantes	Hallazgos	Tipo de estudio
1(13)	S. Ishiwatari, *T. Suzuki, T. Hitomi, T. Yoshino, S. Matsukuma and T. Tsuj	The test population comprised healthy Japanese adults. Informed consent was obtained from each of the subjects before they participated in the study. The formulations used in the study were composed of commonly used ingredients such as water, butyleneglycol, propylene glycol, glycerin (only emulsion) and squalane (only emulsion), ethanol was excluded from the formulations. To examine the concentration of MP in the SC after a single application of a MP containing formulation, emulsions (0.15 g each) containing 0.15%, 0.25% and 0.5% (w/v) of MP were applied to the forearm area of three volunteers (two men and a woman) (area 42 cm ²). At 1, 2, 5 and 12 h after the application, the MP in the SC was extracted using the cup method with 0.5 ml ethanol as a solvent for 5 min after wiping off the emulsion on the skin's surface with wet cotton. The solvent was applied to the skin of the forearm using a glass	After 1 month of daily applications of MP containing formulations, MP remained unmetabolized and persisted slightly in the SC. MP decreased the proliferating ability of keratinocytes and changed the cell morphology. MP also decreased the expressions of hyaluronan synthase 1 and 2 mRNAs and type IV collagen. In contrast, it increased the expressions of involucrin and HSP27. Furthermore, MP influenced the epidermal differentiation of the skin equivalent. These results suggest that MP exposure through application of dermatological formulations results in MP persistence and accumulation in the SC, and that MP might influence the aging and differentiation of keratinocytes.	Experimental study.

		<p>cylinder with a cross-sectional area of 3.1 cm². MP concentrations were determined using a GC-MS system or a HPLC system described below. To examine the concentration of MP in the SC repeated application of MP containing formulations, 12 Japanese volunteers (1 man and 11 women) aged in their 20s and in their 50s were the subjects of this test. Each subject applied test formulations to the forearm twice a day for 1 month. Six subjects applied only lotion, while the other six subjects applied the lotion and an emulsion. The subjects stopped the use of any other formulations on the test area during the test period and bathed as usual. On the morning of the measurement, the test formulations were not used. The MP was extracted using the cup method described above, and MP concentrations were determined using a GC-MS described below.</p>		
2(14)	<p>Janjua, N. R., Frederiksen, H., Skakkebaek, N. E., Wulf, H. C., & Andersson, A.</p>	<p>In a 2-week single-blinded study, 26 healthy Caucasian male subjects were given a whole body topical application of basic cream 2 mg/cm² (2) (control week) and then a cream containing 2% (w/w) of DEP, DBP and BP each (treatment week) daily. Twenty-four-hour urine samples were collected. Urinary total, and unconjugated BP, monoethyl phthalate (MEP) and monobutyl phthalate (MBP) metabolites were analysed by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectroscopy (LC-MS/MS).</p>	<p>Total MEP, MBP and BP (mean +/- SEM) excreted in urine in the treatment week were, respectively, 41 +/- 1.9, 11.8 +/- 0.6 and 2.6 +/- 0.1 mg/24 h. On average 5.79, 1.82 and 0.32%, respectively, of the applied DEP, DBP and BP could be recovered in urine as MEP, MBP and BP. The concentration of the compounds peaked in urine 8-12 h after application. The fractions of unconjugated MEP, MBP, and BP were 78, 8.0 and 2.1%, respectively. Absorption of DEP, DBP and BP through skin could potentially contribute to adverse health effects. The three chemicals are systemically absorbed, metabolized and excreted in urine following application on the skin in a cream preparation. More DEP than DBP was absorbed, presumably because of a faster absorption rate for DEP.</p>	<p>Single-blinded study,</p>
3(15)	<p>Huang, P., Chen, H., Leung, S., Lin, Y., Huang, H., Chang, W., Huang, H., & Chang, J.</p>	<p>Our sample comprised 264 adults (aged 18-97 years) and 75 minors (aged 7-17 years) from Taiwan Environmental Survey for Toxicants 2013. Urinary levels of methylparaben (MeP), ethylparaben (EtP), propylparaben (PrP), and butylparaben (BuP) were assessed. Hormones of particular interest include thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), and thyroxine (T4). We sought integrated parameters to describe the transfer of thyroid hormones in homeostatic models.</p>	<p>The geometric mean urinary paraben levels of the adults were higher than those of the minors (adults vs. minors; MeP: 383 vs. 62.4 ng/mL; PrP: 109 vs. 8.00 ng/mL; EtP: 39.5 vs. 2.38 ng/mL, and BuP: 6.36 vs. 2.13 ng/mL). In the male adults, we discovered that 0.253% (p = 0.032), 0.256% (p = 0.041) and 0.257% (p = 0.037) decreases in the TSH, TSH/T4 and TSH/FreeT4 ratio was associated with 1% EtP increases, respectively. In the female minors, 0.093% (p = 0.044), 0.072% (p = 0.047) and 0.156% (p = 0.004) increases in the TSH ratios were associated with a 1% MeP, EtP and BuP increase, respectively. Moreover, 0.151% (p = 0.008) and 0.177% (p = 0.001) increases in TSH/T4 and TSH/free T4 ratios were associated with a BuP 1% increase,</p>	<p>Observational study</p>

			<p>respectively. Finally, EtP was positively associated with SPINA-GT (β: 15.66, $p = 0.036$) in the male adults. By contrast, EtP were positively associated with Jostel's TSH index and sTSHI (β: 0.072, $p = 0.049$; β: 0.107, $p = 0.049$) in the female minors. The Taiwanese population is commonly exposed to parabens, which can potentially lead to alteration of thyroid hormone homeostasis.</p>	
4(16)	<p>Li, W., Guo, J., Wu, C., Zhang, J., Zhang, L., Lv, S., Lu, D., Qi, X., Feng, C., Liang, W., Chang, X., Zhang, Y., Xu, H., Cao, Y., Wang, G., & Zhou, Z.</p>	<p>A subset of 437 mother-newborn pairs were included from a prospective birth cohort with five parabens quantified in maternal urine and seven thyroid function indicators measured in cord serum samples. Multivariable linear regression models and elastic net regression (ENR) models were applied to explore associations between individual and mixtures of prenatal urinary paraben concentrations and thyroid hormones and birth weight, respectively.</p>	<p>Maternal urinary ethyl-paraben (EtP) concentrations were associated with increased cord serum total triiodothyronine levels (TT3) [percent change: 1.51%; 95% confidence interval (CI): 0.20%, 2.74%; $p=0.017$]. Urinary propyl-paraben (PrP) levels predicted higher thyroid peroxidase antibodies (percent change: 4.19%, 95% CI: 0.20%, 8.44%; $p=0.041$). Maternal urinary EtP and butyl-paraben (BuP) concentrations were significantly positively associated with birth weight [regression coefficient, (β)=40.9g, 95%CI: 3.99, 76.6; $p=0.030$; β=62.1g, 95%CI: 8.70, 115; $p=0.023$, for EtP and BuP, respectively]. In sex-stratified analyses, positive relationship between EtP levels and birth weight was observed in boys. Urinary EtP concentrations predicted higher TT3 levels in cord serum samples, assessing parabens as a chemical mixture with ENR models. Conclusions: Prenatal exposure to parabens may affect thyroid hormone indicators with increased serum TT3 levels and associate with higher birth weight, especially in boys. The underlying biological mechanisms and effects of prenatal paraben exposures on disruption of thyroid function homeostasis and potential impacts of childhood growth and development needed to be further investigated.</p>	<p>Prospective birth cohort study</p>
5(17)	<p>Zhang, L., Zhang, J., Dai, Y., Guo, J., Lv, S., Wang, Z., Xu, S., Lu, D., Qi, X., Feng, C., Liang, W., Xu, H., Cao, Y., Wang, G., Zhou, Z., & Wu, C.</p>	<p>942 mother-newborn pairs from the Sheyang Mini Birth Cohort Study (SMBCS) were enrolled. Data of birth weight, length, head circumference and ponderal index (PI) were obtained from medical records. Maternal urinary parabens were determined by gas chromatography tandem mass spectrometry. Cord serum leptin and adiponectin were measured using ELISA assay. Generalized linear regression was applied to explore the associations among parabens, adipokines and offspring size.</p>	<p>The median levels of leptin and adiponectin were 13.13 $\mu\text{g/L}$ and 161.82 $\mu\text{g/mL}$. Benzylparaben level was positively associated with leptin (regression coefficient (β) = 0.06, 95% confidence interval (CI): 0.03-0.09; $p < 0.01$). Leptin level was positively associated with neonatal weight (β = 84.11, 95% CI: 63.22-105.01; $p < 0.01$), length (β = 0.25, 95% CI: 0.14-0.37; $p < 0.01$), head circumference (β = 0.15, 95% CI: 0.07-0.22; $p < 0.01$) and PI (β = 0.23, 95% CI: 0.08-0.39; $p < 0.01$). Adiponectin was positively associated with neonatal weight (β = 75.94, 95% CI: 29.65-122.23; $p < 0.01$) and PI (β = 0.43, 95% CI: 0.09-0.77; $p = 0.01$). Urinary propylparaben concentration (β = -0.10, 95% CI: -0.17 to -0.02; $p = 0.01$) was negatively associated with head circumference. Sex-stratified analyses indicated the negative association</p>	<p>Observational cohort study conducted within the Sheyang Mini Birth Cohort Study (SMBCS).</p>

			<p>of propylparaben, and head circumference was only remained in male neonates.</p> <p>Conclusions: Prenatal paraben exposure might affect cord serum leptin levels. Both paraben and adipokine levels may affect fetal growth, and sex-specific differences may exist.</p>	
6(18)	Golestanzadeh, M., Riahi, R., & Kelishadi, R.	<p>We conducted this systematic review in the human studies and pediatric age group (≤ 18 years) for both gender participants. The study size of 24,943 persons varied between 72 and 3474 participants. Among 35 studies, 26 observational studies investigated phthalate exposure and obesity as one of the cardiometabolic risk factors in the pediatric age group from infant to 18 years old. Elevated blood pressure and phthalate exposure were investigated in five observational Hyperglycemia and the effect of phthalates were assessed in one study. Finally, urinary phthalate exposure results and dyslipidemia as other cardiometabolic risk factors were investigated in eight studies studies.</p>	<p>Exposure to phthalates and their metabolites could increase cardiometabolic risk factors in the pediatric age group. The results of our meta-analysis on the association between LMWP and HMWP as well as BMI showed positive correlations with ES, 95% CI (0.12; (0.02, 0.22)) and (0.08; (0.01, 0.16)), respectively. Also, the same results were obtained for the association between LMWP, HMWP, and BMI z-score. Notably, the same positive association was observed between phthalates and SBP as well as DBP (overall association of phthalate and SBP; ES, 95% CI (0.12 (0.07, 0.18) and overall association of phthalates and DBP; ES 95% CI (0.03 (-0.01, 0.7)). In addition, based on our meta-analysis, there were no overall association between different phthalates and WC, HDL, and TG, as well as birth weight in pediatric age group. But among these phthalates, some of them significantly affected WC, HDL, TG, and birth weight of infants. Therefore, reducing the usage of product's phthalates must be emphasized, especially in the pediatric age group. Moreover, maternal exposure to phthalates might be associated with future cardiovascular disorders in offspring's health outcomes. In addition, up to now, the comprehensive and clear mechanisms of phthalates on cardiometabolic risk factors are not yet fully understood. While most of the studies concluded that phthalate exposure certainly has effect on human health, they did not refer to internal mechanisms.</p>	Systematic review and meta-analysis
7(19)	Lang, I., Brückner, T., & Triebig, G.	<p>Testing was conducted in 21 healthy volunteers (11 males and 10 females) over a 10-week period using a repeated measures design. Each subject was exposed for 4h to each of the 10 exposure conditions on 10 consecutive working days. The 2-week exposure sequences were randomized, and the exposure to formaldehyde and the effect measurements were conducted in a double-blind fashion. During 4 of the 10 exposure sessions, 12-16 ppm ethyl acetate (EA) was used as a 'masking agent' for formaldehyde exposure. Measurements consisted of conjunctival redness, blinking</p>	<p>The results indicated no significant treatment effects on nasal flow and resistance, pulmonary function, and reaction times. Blinking frequency and conjunctival redness, ranging from slight to moderate, were significantly increased by short-term peak exposures of 1.0 ppm that occurred at a baseline exposure of 0.5 ppm formaldehyde. Results of the subjective ratings indicated eye and olfactory symptoms at concentrations as low as 0.3 ppm. Nasal irritation was reported at concentration levels of 0.5 ppm plus peaks of 1.0 ppm as well as at levels of 0.3 and 0.5 ppm with co-exposure to EA. However, exposure to EA only was also perceived as</p>	Experimental study

		<p>frequency, nasal flow and resistance, pulmonary function, and reaction times. Also, subjective ratings of discomfort as well as the influence of personality factors on the subjective scoring were examined. These were carried out pre-, during and/or post-exposure, and were used to evaluate the possible irritating effects of formaldehyde at these concentrations.</p>	<p>irritating. In addition, volunteers who rated their personality as 'anxious' tended to report complaints at a higher intensity. When 'negative affectivity' was used as covariate, the level of 0.3 ppm was no longer an effect level but 0.5 ppm with peaks of 1.0 ppm was. Increased symptom scores were reversed 16 h after the end of the exposures.</p> <p>Conclusions: The results of the present study indicated eye irritation as the most sensitive parameter. Minimal objective eye irritation was observed at a level of 0.5 ppm with peaks of 1 ppm. The subjective complaints of ocular and nasal irritation noted at lower levels were not paralleled by objective measurements of eye and nasal irritation and were strongly influenced by personality factors and smell. It was concluded that the no-observed-effect level for subjective and objective eye irritation due to formaldehyde exposure was 0.5 ppm in case of a constant exposure level and 0.3 ppm with peaks of 0.6 ppm in case of short-term peak exposures.</p>	
8(20)	Dewalque, L., Pirard, C., & Charlier, C.	<p>261 healthy females and males aged from 1 to 85, living in Liege or in the surrounding areas and having no occupational activity related to phthalates, parabens, or BP3, signed free and informed consent.</p>	<p>The urinary paraben levels observed in the present study were statistically higher in women. Because the skin effects of alkyl parabens at environmental doses are still unknown, their potential interaction with CMM cells should be investigated considering that exposure for the women seemed to be higher due to the use of personal care products. EP, BP3, and phthalate metabolites (excepted MEP) showed significant different urinary levels according to the age groups. Higher exposure in younger age groups is a matter of concern since the disruption of hormonal balance during the development stage might have long-term consequences on their health. The results obtained in this study showed some important differences in terms of exposure levels and pattern among different countries but also among participants in the same population. The sum of the twelve targeted compounds ranged between 14.8 and 8575.2 µg/L showing that the cumulative exposure might be 600 times higher from one individual to another. This is also a matter of concern since additive endocrine disrupting effects are to be expected</p>	<p>Cross-sectional observational study.</p>
9(21)	Zhang, L., Steinmaus, C., Eastmond, D. A., Xin, X. K., & Smith, M. T.	<p>The current meta-analysis includes case-control and cohort studies (n = 26) that provide relative risk estimates of hematological malignancies associated with occupations with known high formaldehyde exposures. Table 4 details the subsets of data from</p>	<p>Ewes describe the epidemiological and biological evidence that appears to support an association between formaldehyde and leukemia. In particular, a number of epidemiological studies document a significant association between occupational exposure to formaldehyde and</p>	<p>Meta-analysis</p>

		each study corresponding to each disease analyzed, including all types of hematological malignancy, all leukemia, myeloid leukemia, Hodgkin lymphoma (HL), non-Hodgkin lymphoma (NHL), and multiple myeloma (MM).	excess mortality from leukemia. A new meta-analysis of these published studies provides evidence of an association with leukemia, particularly of the myeloid type. However, the question of biological plausibility remains and requires further investigation.	
10(22)	Rana, I., Rieswijk, L., Steinmaus, C., & Zhang, L.	Focusing on highly exposed groups, we performed a meta-analysis of human epidemiological studies of formaldehyde and neurodegenerative disease (N = 19) or brain tumors (N = 12). To assess the biological plausibility of observed associations, we then conducted a bioinformatics analysis using WikiPathways and the Comparative Toxicogenomics Database and identified candidate genes and pathways that may be related to these interactions.	We reported the meta-relative risk (meta-RR) of ALS following high exposures to formaldehyde was increased by 78% (meta-RR = 1.78, 95% confidence interval, CI 1.20-2.65). Similarly, the meta-RR for brain cancer was increased by 71% (meta-RR = 1.71; 95% CI 1.07-2.73) among highly exposed individuals. Multiple sensitivity analyses did not reveal sources of heterogeneity or bias. Our bioinformatics analysis revealed that the oxidative stress genes superoxide dismutase (SOD1, SOD2) and the pro-inflammatory marker tumor necrosis factor (TNF) were identified as the top relevant genes, and the folate metabolism, vitamin B12 metabolism, and the ALS pathways were highly affected by formaldehyde and related to the most brain diseases of interest. Further inquiry revealed the two metabolic pathways are also intimately tied with the formaldehyde cycle. Overall, our bioinformatics analysis supports the link of formaldehyde exposure to ALS or brain tumor reported from our meta-analysis.	Meta-analysis
11(23)	Liao, Y., Xu, Y., Chen, J., Boonhat, H., Su, B., Lin, Y., & Lin, R.	Data were collected from PubMed (1998-2022), PROQUEST (1997-2022), and SpringerLink (1995-2022). The study followed the PRISMA process. The included articles were followed by PECO framework. The GRADE applied to assess the certainty of evidence. Of 2422 articles obtained, nine were selected using inclusion criteria. The random-effects model was used to estimate the pooled effects.	Our analysis shows significant difference between sex differences in cognitive function scores associated with age at phthalate concentration assessment. Girls might be more resilient in cognitive function at a younger age or during lower concentrations of phthalates metabolites.	Meta-analysis