

REVISION

Parabenos: ¿mito o realidad?

Blanca Díaz Ley, Felipe Heras Mendaza
y Luis Conde-Salazar Gómez

Servicio de Dermatología. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo.
Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Conservar los productos en buen estado ha sido una preocupación de la humanidad desde el principio de los tiempos. En las últimas décadas se han conseguido avances hasta hace poco impensables, aunque el conservante ideal, aquél con un buen espectro antimicrobiano,

PUNTOS CLAVE

- Los parabenos son unos conservantes (antimicrobianos) usados en una amplia gama de productos.
- Actualmente son muy raras las sensibilizaciones a los parabenos.
- Las personas sensibilizadas a parabenos suelen desarrollar ecema de contacto por productos tópicos aplicados en las zonas de piel dañada.
- Los individuos sensibilizados a parabenos suelen tolerar los productos que los contienen al ser aplicados sobre piel sana o por vía oral.
- Son frecuentes los resultados dudosos de las pruebas epicutáneas con parabenos.
- Recientes estudios que relacionan los parabenos con efectos sobre concentraciones de hormonas sexuales indican la necesidad de reevaluar su seguridad.

Correspondencia: Dra. B. Díaz Ley.
Servicio de Dermatología. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo.
Pabellón 8. Ciudad Universitaria. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: blancadiazley@hotmail.com

estable, eficaz en un amplio margen de pH, no tóxico, no irritante y sin capacidad sensibilizante, todavía no ha sido encontrado.

Los parahidroxibenzoatos (parabenos o parabenes), como el resto de los conservantes, son un grupo de compuestos capaces de prolongar la vida de los productos, y su uso durante más de 70 años avala su eficacia y seguridad. Su efecto antimicrobiano fue descrito por primera vez en 1924 por Sabalitschka¹. Desde entonces, son unos de los conservantes más utilizados en productos cosméticos, farmacológicos y de alimentación.

La sensibilización a los parabenos se comenzó a describir en los años cuarenta^{2,3}. A partir de entonces se han descrito otros nuevos casos, lo que ha llevado a la inclusión de estos alérgenos en las baterías estándar de las pruebas epicutáneas. De todos modos, existen múltiples contradicciones a la hora de interpretar la prueba del parche con parabenos, lo que hace más difícil otorgar una relevancia a estos alérgenos, en un contexto clínico que, de por sí, ya suele ser bastante confuso.

Parafraseando el título de un famoso artículo del campo de la dermatología de contacto⁴, hemos querido sintetizar y confrontar las conclusiones a las que han llegado los investigadores que se han ocupado de la sensibilización a los parabenos. Con esta revisión pretendemos aportar algo de claridad al tema o, al menos, exponer las principales dudas que se plantean.

PARABENOS: ASPECTOS GENERALES

Los parabenos son una familia de alquil-ésteres del ácido parahidroxibenzoico. El grupo éster se localiza en la posición C-4 del ácido. Los ésteres más empleados son metil-, etil-, propil-, butil- y bencilparabeno⁵ (fig. 1).

Son ampliamente utilizados dadas sus óptimas características, ya que son moléculas inoloras, incoloras, no volátiles, eficaces en un amplio margen de pH y económicas^{1,5,6}.

Sus diferentes estructuras químicas hacen que cada parabeno tenga unas propiedades distintas. Cuanto más larga es la cadena hidrocarbonada del éster, mayor es su liposolubilidad¹. Debido a que la replicación microbiana

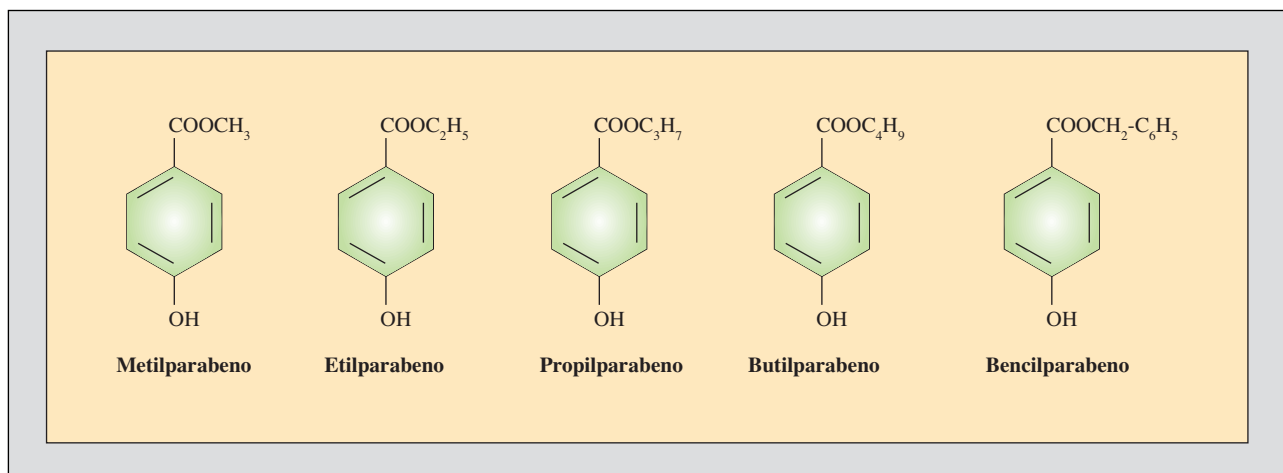


Figura 1. Principales parabenos empleados.

generalmente ocurre en la fase acuosa, la cantidad de parabeno disuelto en esta fase es la que determina la capacidad como conservante, por lo que los ésteres con cadenas más cortas son las opciones más eficaces para evitar el crecimiento de microorganismos⁷.

Los parabenos son sobre todo eficaces frente a hongos y levaduras, pero también frente a bacterias. Dentro de éstas, inhiben con mayor eficacia el crecimiento de las bacterias Gram positivas que el de las Gram negativas, y presentan una peor cobertura frente a las especies de *Pseudomonas*^{1,2,8,9}. Se suelen utilizar en combinaciones entre ellos y junto con otros antimicrobianos; de esta forma se consigue un efecto sinérgico⁹⁻¹².

Sobre la base de diferentes estudios realizados en humanos y animales, se piensa que los parabenos son metabolizados por esterasas del hígado y el riñón, y posteriormente se eliminan en la orina en forma de ácido parahidroxibenzoico^{5,7}. Hasta hace poco se creía que no se acumulaban en el organismo, pero estudios recientes apuntan a que una fracción de los parabenos absorbidos podría retenerse sin ser metabolizada, con los consiguientes posibles efectos sistémicos¹³.

Cuando se aplican sobre la piel a través de productos tópicos, la absorción percutánea de los parabenos aumenta al prolongarse la cadena hidrocarbonada (al crecer su liposolubilidad)^{1,5} y, según un reciente estudio, con el incremento de la temperatura¹⁴. Al atravesar la epidermis, los parabenos son metabolizados por esterasas localizadas en la dermis y en el tejido graso subcutáneo^{1,5}.

Uso y regulación. Los parabenos son utilizados en una amplia gama de productos tópicos, tanto cosméticos como terapéuticos. También son muy usados como conservantes de comidas, bebidas, productos industriales y medicación sistémica. Su uso está tan extendido que la Food and Drug Administration (FDA) les otorga el segundo puesto dentro de los ingredientes más comunes en las formulaciones cosméticas, y son superados únicamente por el agua^{9,11}. Entre los cosméticos resulta difícil encontrar una máscara de pestañas o una sombra de ojos (incluidos los que se proclaman como «hipoalérgicos») que no contenga parabenos^{11,15}. Un estudio sobre el contenido de los diferentes parabenos en 215 cosméticos comercializados en Dinamarca, encontró que el 93% de ellos contenía parabenos, en unas concentraciones que oscilaban entre el 0,01 y el 0,59%. El éster más utilizado era el metilparabeno, que estaba presente en el 98% de los cosméticos que contenían parabenos¹⁶. Otro estudio realizado en Suecia demostró que el 80% de las cremas hidratantes contenía estos conservantes¹⁷.

Las concentraciones a las que generalmente se formulan los parabenos (0,1-0,3%)^{3,18,19} no difieren de las utilizadas con los demás conservantes, por lo que esto no sería un motivo de una elevada tasa de sensibilizaciones. En productos cosméticos, la Comunidad Económica Europea permite una concentración total de parabenos del 0,8% W/W (en agua)^{7,16,17}.

Su uso en preparaciones farmacéuticas también está muy extendido. Se encuentran, por poner algunos ejem-

plos, en supositorios, jarabes, soluciones oftálmicas, contraceptivos, corticoides, anestésicos locales, heparinas y otros medicamentos^{7,20,21}.

La utilización de los parabenos en alimentos está regulada por la Unión Europea según la directiva N.º 95/2/EC⁵. Se usan principalmente en pastelería, helados, cremas, refrescos, fiambres, gelatinas y aceites^{7,22}. Las concentraciones de parabenos en estos productos suelen ser menores del 1%¹. La FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) ha establecido como aceptable la dosis diaria de 0,10 mg/kg para los ésteres etil, metil y propilparabeno¹³⁻²⁵.

Si tenemos en cuenta todas las fuentes (cosméticos, medicamentos y alimentos), se estima que un individuo de 60 kg está expuesto a 76 mg/día de parabenos (1,26 mg/kg/día)⁷.

CUADROS CLINICOS CAUSADOS POR LOS PARABENOS

El cuadro clínico más frecuentemente asociado a los parabenos es la dermatitis de contacto alérgica por el uso de sustancias tópicas que contienen estos conservantes. De todos modos, también se han descrito casos de dermatitis de contacto sistémicas a partir de exposiciones parenterales, así como reacciones urticariales por parabenos contenidos en productos tópicos y sistémicos.

Dermatitis de contacto alérgica. La dermatitis de contacto alérgica (hipersensibilidad retardada o de tipo IV) es el problema más frecuentemente relacionado con el uso de parabenos.

La primera publicación de eccema alérgico de contacto (EAC) por sensibilización a parabenos fue descrito en Europa por Bonnevie en 1940 y se debía a los conservantes utilizados en una crema antifúngica². Hasta 1966 no se describe una sensibilización a parabenos en los EE.UU.³. Desde entonces, se han publicado diversos casos de EAC producidos por estos conservantes en formulaciones tópicas, sobre todo en pacientes que presentaban una dermatitis de base^{3,11,18,26-33}. Eran especialmente pacientes con una dermatitis de estasis en las piernas los que presentaban una sensibilización a parabenos. Estos conservantes se encontraban entre los productos tópicos empleados para tratar su eccema, con lo que se perpetuaba la clínica^{26,34-41}. Estos pacientes eran de edad avanzada y, por tener una barrera cutánea dañada, el alérgeno penetraría con mayor facilidad^{42,43}, facilitado además por la aplicación mantenida en el tiempo que se realiza en estos casos^{44,45}. La mayor prevalencia de sensibilización a parabenos entre los pacientes de edad avanzada y con dermatitis de estasis se pone de manifiesto en algunos estudios, en los que se encuentra una prevalencia de sensibilización a parabenos entre el 5,7-8,5% en este grupo poblacional, la cual es mucho mayor en comparación con las sensibilizaciones que presentan los pacientes estudiados por otro tipo de eccema de contacto⁴⁶⁻⁴⁸. Durante las décadas de los años sesenta y setenta se responsabilizó a los parabenos en la produc-

TABLA I. Prevalencia de sensibilización a parabenos en diferentes estudios epidemiológicos

GRUPO/AUTOR	AÑO DE PUBLICACION	DURACION DEL ESTUDIO	N.º DE PACIENTES	TIPO	RESPUESTA POSITIVA %	% V-M
NACDRG ⁴⁹	1973	1971-1972	1.200	P	3	
Brun (Suiza) ⁵⁰	1975		1.000	P	1,7	
Hannuksela (Fin) ⁵¹	1976		4.097	P	0,3	
GEIDC ⁵²	1977	1977	2.806	P	1,49	
Husain (Escocia) ⁵³	1977	1967-1968	1.312	P	2,3	1,3-0,9
Blondeel (Bélgica) ³⁸	1978		330	P	10,9	
GEIDC-Romaguera ⁵⁴	1980	1973-1977	4.600	P	1,24	
Lyned (Canadá) ⁵⁵	1982	1972-1981	4.190	P	2,5	4-1,6
Nethercott (Canadá) ⁵⁶	1982	1977-1979	200	P	1	
NACDRG-Mitche ⁵⁷	1982	1974-1975	405	P	6,7	
Edman (Suecia) ⁵⁸	1982	1969-1980	8.933	P	0,3	
Vestey (Escocia) ⁵⁹	1982	1982-1985	496	P	6,4	10-4
Shehade (UK) ⁶⁰	1991		4.721	P	1,3	
Nielsen (Dinamarca) ⁶¹	1992		567	S	0,4	0,4-0,3
GEIDC-Conde-Sal. ⁶²	1992	1991	3.832	P	1,04	
Jacobs (Reino Unido) ⁶³	1995	1990-1993	5.167	P	0,46	0,5-0,4
NACDRG-Marks ⁶⁴	1995	1992-1994	3.476	P	2,3	
Liu (China) ⁶⁵	1997	1988-1996	1.135	P	1,9	
Schnuch (Alemania) ⁶⁶	1997		11.708	P	1,3	
NACDRG ⁶⁷	1998	1994-1996	3.086	P	1,7	
Lestringant (UEA) ⁶⁸	1999	1989-1996	373	P	5,1	2,8-6,5
GIRDC (Sertoli) ⁶⁹	1999	1984-1993	42.839	P	1,4	
NACDRG ⁷⁰	2000	1996-1998	4.096	P	1,7	
Nielsen (Dinamarca) ⁷¹	2000	1990-1991	290	S	0	
Nielsen (Dinamarca) ⁷¹	2000	1998	469	S	0	
Schäfer (Alemania) ⁷²	2001	1994-1995	1.141	S	0,6	0,7-0,5
Hussain (Pakistán) ⁷³	2002		350	P	> 2	
GEIDC ⁷⁴	2000	2000	4.310	P	0,7	
Britton (Inglaterra) ⁷⁵	2003	2000	3.062	P	1,1	
NACDRG ⁷⁶	2003	1998-2000	5.800	P	1	
GEIDC (G ^a -Bravo) ⁷⁷	2004	2001	3.832	P	0,44	0,6-0,3
Boyvat (Turquía) ⁷⁸	2005	2000-2004	308	P	0,6	

NACDR: North American Contact Dermatitis Research Group; Fin: Finlandia; GEIDC: Grupo Español de Investigación en Dermatología de Contacto; UEA: Unión de Emiratos Árabes; tipo: tipo de muestra; P: pacientes dermatológicos; S: individuos sanos; Respuestas positivas: tasa de respuestas positivas (n.º de individuos con positividad a parabenos/n.º total de individuos que forman la muestra × 100); % V-M: tasa según sexo; V: varones; M: mujeres.

Los datos reflejados son los obtenidos por los distintos grupos con la mezcla de parabenos al 15% o al 16% en vaselina. En todos ellos, la técnica se realizó según las recomendaciones del ICDRG.

ción de eccemas de contacto iatrogénicos, graves y perdurables²⁶, lo que llevó a la industria cosmética y farmacéutica a comercializar productos sin parabenos o «paraben-free». Esta creencia tenía su base en la elevada tasa de sensibilización a parabenos que presentaban los pacientes con dermatitis crónica, lo que puede explicarse, al menos en parte, porque en estos años era frecuente el uso de estos conservantes a elevadas concentraciones²⁶, pero quizá también porque se desconocía la cantidad de alérgenos que hoy valoramos.

Sin embargo, la visión de los parabenos como sensibilizantes ha cambiado radicalmente en pocas décadas. Actualmente sabemos que la capacidad de sensibilización de los parabenos en la población general es baja: se sitúa, en la mayoría de los estudios, en torno al 1% (tabla I). Sólo algunos estudios muestran tasas ligeramente superiores, y corresponden a investigaciones realizadas antes de los años noventa^{38,497}.

En un metaanálisis llevado a cabo en varios países europeos que incluía los resultados de la batería estándar TRUE TEST[®] durante 15 años consecutivos (1986-2000), la mezcla de parabenos se encontraba dentro de los alérgenos con una menor tasa de reacciones positivas (0,5%)⁷⁹. Un resultado similar se encontró en un estudio

multicéntrico realizado durante la década de los noventa, comprobándose además que los parabenos presentaban la tasa más baja de sensibilización entre los principales conservantes⁸⁰. De hecho, y a pesar de que el uso de los parabenos ha aumentado progresivamente desde su descubrimiento (siendo actualmente los conservantes más utilizados)¹, presentan las tasas de sensibilización más bajas dentro de los conservantes más comunes (tabla II)^{1,48,63,64,78,81-86}.

Respecto de la prevalencia de sensibilización a parabenos en la población sana (sin problemas dermatológicos), encontramos un estudio realizado en 593 voluntarios, jóvenes, en el que la tasa de sensibilización a parabenos fue del 0,67%, muy próxima a la obtenida en enfermos dermatológicos (1%)⁸⁷. Marzulli y Maibach⁸⁸ calcularon una tasa de sensibilización a parabenos en la población general del 0,3% mediante una prueba predictiva.

Dentro de los diferentes parabenos, la mayor tasa de sensibilización la alcanza el éster metilparabeno, y la menor, el bencilparabeno⁸⁹. De hecho, sólo hemos encontrado en la literatura médica un caso descrito de sensibilización al bencilparabeno, que poseía además la peculiaridad de presentar una histopatología de las le-

TABLA II. Prevalencia de sensibilización a los principales conservantes*

	FORM	QUAT	IMID	DIAZO	PB	KATHON	EUXIL K	FENOX	THIOM	BRONOP
Groot ^{s1} 1986	1% aq n = 627 3,3%	1% pet n = 627 0,5%	2% pet n = 627 0,5%	NE	15% pet n = 627 0,3%	NE	NE	NE	NE	0,25%pet n = 627 0,2%
Groot ^{s2} 1986	1% aq n = 501 2%	NE	NE	2% pet n = 501 0%	15% pet n = 501 0,2%	0,67% pet n = 501 1,4%	NE	5% pet n = 501 0,2%	NE	NE
Nethecott ^{s3} 1991 (85-89)	1% aq n = 3.334 6,7%	2% pet n = 3.419 6,1%	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0,1%pet n = 3.388 8,4%	NE
Nethecott ^{s4} 1991 (87-89)	1% aq n = 1.237 7,9%	2% pet n = 1.266 6,9%	2% pet n = 1.069 3,1%	1% pet n = 1.228 2,7%	NE	NE	NE	NE	0,1%pet n = 1.245 10,1%	NE
Marks ^{s4} 1991 (92-94)	1% aq n = 3.526 7,8%	2% pet n = 3.500 9,6%	2% aq n = 3.523 1,9%	1% pet n = 3.481 3%	15% pet n=3.476 2,3%	100 ppm n = 3.504 2,4%	1% pet n = 3.481 1,5%	1% pet n = 3.492 0,2%	1% pet n = 3.472 10,6%	0,5% pet n = 3.479 2,2%
Fransway ^{s5} 1991 (82-89)	2%aq n = 780 9,7%	2%aq n = 4.780 4,9%	2%aq n = 4.780 2,2%	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0,25%pet n = 4.780 5,1%
Fransway ¹ 1991 (84-91)	NE	NE	NE	NE	15% pet n = 4.270 3,8	100 ppm n = 2.332 2,5%	NE	NE	NE	NE
Jacobs ^{s3} 1995 (90-93)	1% aq n = 5.167 2,3%	1% pet n = 5.167 1,8%	2% aq n = 5.167 0,9%	2% aq n = 5.167 0,9%	15% pet n = 5.167 0,46%	0,01% aq n = 5.167 1,2%	0,5% pet n = 5.167 0,27%	NE	NE	0,5% pet n = 5.167 0,62%
Broeckx ^{s6} 1987	n = 5.202 1,7%	NE	n = 5.202 0,1%	NE	n = 5.202 1,4%	NE	NE	NE	n = 5.202 1,6%	n = 5.202 0,1%
Schnuch ^{s7} 1998 (90-94)	1% aq n = 27.907 2,2%	1% pet n = 11.437 0,7%	2% pet n = 11.452 0,6%	2% pet n = 7.812 1,3%	15% pet n = 22.602 1,6%	100 ppm n = 27.331 2,6%	0,5% pet n = 25.584 1,8%	1% pet n = 11.120 0,1%	0,1% pet n = 10.857 5,3%	0,5% pet n = 11.443 1,2%
Boyvat ^{s8} 2005 (00-04)	1% aq n = 308 1,3%	1% pet n = 308 0,6%	2% pet n = 308 0,3%	2% pet n = 308 0,3%	16% pet 0,6	n = 308 n = 308 0,3%	0,01% aq n = 308 0,9%	1,5% pet NE	0,1% pet n = 308 1,6%	0,25% pet n = 308 0%

Form: formaldehído; Quat: quaternium-15, N-(3-cloroalil)-clorato de hexaamonio (Dowicil 200®);

Imid: imidazolidinil urea (Germal 115®); Diazo: diazolidinil urea (Germal II®); PB: mezcla de parabenos: Metil, etil, propil, butil, bencilparabeno (3% cada uno, en vaselina). Si es al 16% cada uno está al 4%, y no se incluye el bencilparabeno; Kathon: metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona (Kathon CG®); Euxil K: Euxil-K 400®.

Metildibromuroglutaronitrilo/fenoxietanol; Fenox: fenoxietanol; Thiom: thiomersal; Bronop: Bronopol®, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol; aq: en agua; pet: en vaselina; NE: no estudiado. *En cada cuadrícula, la cifra superior corresponde a la concentración del alérgeno en la prueba epicutánea; La cifra precedida por "n" corresponde al número de individuos estudiados; la cifra inferior, en negritas, corresponde a la prevalencia de sensibilización.

siones y de la prueba del parche que simulaba un infiltrado linfocitario de Jessner, y que los autores achacaron al bencilparabeno contenido en la alimentación, catalogando este cuadro dentro del grupo de las llamadas dermatitis de contacto dérmicas⁹⁰.

Los casos de sensibilización a parabenos no debidos a medicamentos tópicos se han descrito con productos muy variados, como champúes⁹¹, juguetes^{92,93}, geles de electrocardiografía⁹⁴ y de ecografía³¹, colirios⁹⁵, etc. En general son raros, y en algunos de ellos la clínica descrita se podría explicar por otras sensibilizaciones que no fueron estudiadas con mayor profundidad.

En definitiva, el aspecto más importante de la capacidad sensibilizante de los parabenos es que, aunque es baja, sí desempeñan un papel en la producción de dermatitis alérgica de contacto, especialmente en pacientes con dermatitis de éstasis. La importancia del daño de la piel es tal que, mientras que los casos descritos de EAC con preparados terapéuticos (aplicados sobre piel daña-

da) son relativamente numerosos, los casos de sensibilización a parabenos usados como conservantes de cosméticos (aplicados sobre piel sana) son extremadamente raros. Pero más aun, es frecuente que las personas sensibilizadas a parabenos (y que han desarrollado un EAC al aplicarlos sobre la piel dañada) sean capaces de utilizar cosméticos con parabenos sin ningún problema⁹⁶⁻⁹⁸, incluso aplicados en zonas de piel más vulnerable, como puede ser la de los párpados. Es sorprendente también que los pacientes sensibilizados toleran perfectamente la ingesta de parabenos. Fisher^{11,29,33} sintetizó el comportamiento peculiar de estas sustancias y las contradicciones que se encontraban, en lo que él denominó «las paradojas de los parabenos» («the paraben paradox»).

Dermatitis de contacto sistémica. Otra cuestión que se ha planteado es conocer si existen reacciones de hipersensibilidad retardada por la exposición a parabenos vía oral o parenteral. Por los datos de la literatura médi-

ca, y por la experiencia de que la mayoría de los pacientes sensibilizados toleran los alimentos con parabenos sin problemas^{11,22}, se deduce que de existir estos casos, han de ser rarísimos y de dudosa relevancia clínica. En un estudio realizado en 14 pacientes sensibilizados a parabenos, a quienes se expuso a una dosis única de 100 mg de parabenos por vía oral, sólo 2 de ellos presentaron reactivación de sus lesiones, pero no parecían relacionadas con la provocación oral, porque, entre otras cuestiones, no mejoraron al retirar los parabenos de la dieta⁹⁹.

Otros casos descritos como dermatitis de contacto sistémica tras la administración parenteral de medicamentos que contenían parabenos son criticables, debido a la metodología diagnóstica seguida¹⁰⁰.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata. Los casos descritos de reacciones inmediatas o tipo I por parabenos son aún mucho menos frecuentes que los de tipo IV. Se presentan como eritema o urticaria a los pocos minutos de la administración de preparados que incluyen parabenos en su formulación^{10,101,102}. Entre los medicamentos más frecuentes se encuentran los anestésicos locales^{10,101,103} y los corticoides^{20,104}.

Se han descrito casos de anafilaxia atribuida a una hipersensibilidad de tipo I a parabenos, aunque no todos tienen una base científica clara. Uno de ellos se achacó a la aplicación de un lubricante rectal que contenía parabenos¹⁰⁵, y otros dos a la administración intrauretral de un preparado de lidocaína con parabenos en su formulación¹⁰⁶. En ninguno de estos casos se llevó a cabo las pruebas diagnósticas pertinentes; además los autores no comentaron si descartaron otras causas más comunes de anafilaxia.

Un caso que no ofrece tantas dudas respecto a la implicación de los parabenos en la producción de una reacción de hipersensibilidad inmediata es el descrito en una mujer sometida a diálisis crónica, que a los pocos minutos de la administración de heparina por vía intravenosa (con parabenos) desarrolló un exantema. Esta misma paciente era capaz de tolerar los preparados de heparina sin parabenos. Tras realizar la prueba de inhibición de la migración leucocitaria se confirmó la hipersensibilidad a metil y propilparabeno¹⁰⁷.

PRUEBA EPICUTANEA CON PARABENOS

Con la prueba del parche (prueba epicutánea o *patch-test*) podemos llegar al diagnóstico de una hipersensibilidad retardada o de tipo IV, que es la causante de la dermatitis alérgica de contacto por parabenos. Los parabenos están incluidos en la mayor parte de las series estándar para llevar a cabo las pruebas epicutáneas, junto a los alérgenos que con mayor frecuencia causan una dermatitis de contacto alérgica. Estas baterías contienen una mezcla de parabenos que, en el caso de la serie estándar europea, consiste en metil, etil, propil y butilparabeno, todos ellos a una concentración del 4% en vaselina, con una concentración total del 16%. Se han utilizado diferentes concentraciones, tanto en la mezcla como para parchear cada componente por separado.

Las reacciones cruzadas entre los distintos ésteres son muy habituales¹, aunque no se puede descartar la sensibilización concomitante, ya que es frecuente que los distintos ésteres se usen de forma combinada⁸.

Existe una gran controversia sobre si la forma de realizar las pruebas del parche con parabenos es la adecuada o no. La mayoría de los profesionales parchean primero la mezcla y, sólo si de ésta se obtiene un resultado positivo, cada éster por separado (generalmente, al 3%)⁵. Estos autores consideran que la mezcla de parabenos es adecuada como método de cribado, dado que tanto las reacciones cruzadas entre ellos, como su uso en combinación en los productos utilizados, son muy frecuentes¹⁰⁸. Otros autores están en desacuerdo con esta idea y consideran que la mezcla de parabenos tiene una concentración total de alérgenos muy elevada (15 o 16%, según las series) y próxima al umbral de irritación para muchas personas, por ello se obtienen muchos resultados falsos positivos, mientras que la concentración de cada alérgeno en particular sería subóptima, es decir, por debajo del umbral (5%)²⁸ para que una persona sensibilizada desarrolle una reacción positiva (falsos negativos)^{6,8,69,108}.

Entonces, ¿cómo y a qué concentraciones se deben parchear los parabenos? Distintos investigadores han intentado responder a esta pregunta. Tanto la sensibilización a un alérgeno (fase aferente), como la producción de una respuesta positiva (fase eferente) dependen de las concentraciones del alérgeno, por lo que a mayor concentración, mayor respuesta¹⁰⁹. Esto era algo ya conocido para las dermatitis de contacto irritativas¹¹⁰. En lo referente a la sensibilización por parabenos, también se ha comprobado que la respuesta está en relación con la dosis del alérgeno^{3,32}.

Respecto del poder irritante de los parabenos por separado, no se han objetivado respuestas irritativas con concentraciones de hasta el 5% en series de voluntarios sanos^{3,26}. No parece ocurrir lo mismo con la mezcla de parabenos; Menné y Hjorth⁸⁹, en un total de 60 pacientes con resultado positivo a la mezcla de parabenos, y que fueron posteriormente parcheados con los ésteres individuales, 40 reaccionaron a alguno de ellos. Los 20 pacientes restantes respondieron de forma negativa⁹. Es decir, un tercio de las positividades a la mezcla de parabenos podrían ser falsos positivos. Resultados igualmente discordantes se han objetivado en otros estudios⁸¹.

La confusión es mayor cuando se ha visto que pacientes que presentan una respuesta positiva a la mezcla de parabenos, no muestran esta respuesta positiva cuando son parcheados con la mezcla de parabenos de otra casa comercial, aunque tenga exactamente la misma composición y concentración. En un estudio llevado a cabo en 12 pacientes sensibilizados a la mezcla de parabenos, sólo en 2 de ellos se observaron resultados positivos a las mezclas de dos casas comerciales diferentes (TROLAB® y Chemotechnique®), y los 10 pacientes restantes reaccionaron sólo a una de las dos mezclas¹¹¹.

Con estos resultados, los autores comentan que es imposible obtener conclusiones más allá de que se trata de resultados, bien falsos positivos o bien falsos negativos, pero en cualquier caso falsos.

¿Cómo se pueden explicar estos resultados? Parte de los resultados falsos positivos pueden explicarse porque las concentraciones a las que se parchean los parabenos en algunas personas superan el umbral de irritación. Este es un problema común al resto de las mezclas de alérgenos¹¹².

Otra posibilidad a tener en cuenta es que la respuesta forme parte del síndrome de la piel excitada o «*angry back*». Este fenómeno consiste en la adición de las respuestas inflamatorias ante diferentes alérgenos. Según esto, alérgenos parcheados a concentraciones por debajo del umbral para desencadenar una respuesta positiva, sí son capaces de provocarla al ser parcheados cerca de otros alérgenos¹¹². McLelland y Shuster¹¹³ estudiaron este fenómeno, comparando las curvas dosis-respuesta (medida como el aumento del grosor de la piel) de varios alérgenos, al aplicarlos en solitario o junto a otros. Los resultados les permitieron concluir que la obtención de una respuesta (*elicitation sensitivity*) es dependiente de la dosis y aditiva, de modo que el umbral de concentración para obtener una respuesta ante un alérgeno disminuye en presencia de otro. Según esto, una respuesta débil, invisible, y que por tanto sería evaluada como negativa, podría hacerse visible (positiva) por la suma de las respuestas inflamatorias provocadas por los alérgenos que la rodean. Este fenómeno sería especialmente importante en el caso de las mezclas y de los alérgenos localizados en posiciones contiguas en la prueba del parche, aunque la cercanía no es una condición indispensable. Forma parte de este síndrome el hecho de obtener múltiples positividades, que son falsos positivos, en un paciente con una dermatitis activa de base (adición de las respuestas inflamatorias inespecíficas con la dermatitis de base, aunque ésta se encuentre en una zona anatómica distante)¹¹²⁻¹¹⁴.

También se ha señalado a las reacciones cruzadas como una causa de falsos positivos. En este caso, la obtención de una reacción positiva frente a un alérgeno débil (y que por sí solo no desarrollaría reacción alguna), se debe a la afinidad química con otro alérgeno parcheado en una posición cercana que sí es capaz de desarrollar una fuerte reacción y que potencia al primer alérgeno. Las reacciones cruzadas entre los diferentes parabenos son un hecho muy conocido y comúnmente aceptado. Sin embargo, existe controversia sobre si son capaces o no de reaccionar con otros grupos, especialmente con el grupo *para*-aminobenzoico (grupo PARA). El grupo PARA engloba diferentes compuestos químicos que tienen en común la presencia de un grupo amino libre en la posición *para* del anillo benzoico. Se diferencian de los parabenos en que tienen un grupo hidroxilo en esa misma posición. En la literatura médica se puede encontrar algunos casos que describen reacciones cruzadas con algún componente del grupo PARA (anestésicos

locales¹⁰¹ y parafenilendiamina³²). Se han publicado dos trabajos que hablan sobre este fenómeno. En uno de ellos, se parcheó con la prueba estándar (mezcla de parabenos al 15%) a 630 pacientes. De ellos, se seleccionó a 39 con sospecha de síndrome de la piel excitada, ya que habían obtenido 2 o más respuestas positivas. Estos 39 pacientes vuelven a ser parcheados con los alérgenos a los que han reaccionado, pero esta vez guardando una mayor distancia entre ellos. Para cada alérgeno se obtiene la tasa de respuestas perdidas (respuestas positivas en la primera prueba, menos respuestas positivas en la segunda). Los parabenos obtuvieron un 66% de respuestas perdidas ($p < 0,05$). Los autores de este artículo concluyen que las diferencias podrían deberse a que en el parcheo con la primera batería los parabenos estaban localizados en posiciones contiguas a la parafenilendiamina (molécula perteneciente al grupo PARA)¹¹⁵. Poco tiempo después, estos mismos autores publicaron un estudio que evaluaba la relación entre la posición de los alérgenos y la obtención de resultados falsamente positivos. Consistía en parchear 100 voluntarios sanos con diferentes versiones de la prueba estándar, que diferían según la posición de cada alérgeno. Cuando se comparan las reacciones positivas entre la versión 1 (V-1), que posiciona la mezcla de parabenos junto a la parafenilendiamina, con la versión 2 (V-2), que separa más estos dos alérgenos, se obtiene que de los 100 pacientes, 7 obtuvieron respuesta positiva a la mezcla de parabenos en V-1. De estos 7 pacientes, sólo 1 presentó además respuesta positiva en V-2 (verdadero positivo) y ningún paciente presentó una respuesta positiva en V-2 y negativa en V-1¹¹⁶.

A pesar de esto, son muchos los autores que consideran que los parabenos no presentan reacciones cruzadas con el grupo PARA^{6,8,28}.

Los resultados falsos negativos en la prueba del parche se explican porque la concentración del alérgeno es insuficiente, el individuo en el que se realiza la prueba está en un estado de hiporreactividad, o porque el alérgeno no llega a su diana, la célula de Langerhans^{89,108,117-119}. Que el alérgeno alcance esta diana depende de su difusión transepidermica. En el caso de los parabenos, cuanto más larga es su cadena hidrocarbonada, mayor es su liposolubilidad y mayor su absorción cutánea⁷. Se cree que la oclusión acelera la difusión de la mayor parte de los alérgenos, al aumentar la hidratación de la capa córnea y disminuir la interfase entre la epidermis viable y la capa córnea¹²⁰. En un estudio *in vitro*, se investigó el efecto de la oclusión en la penetración epidérmica de los parabenos, y se concluyó que dependía del vehículo utilizado, y la penetración con ungüento es menor que con acetona o etanol¹²¹. Son necesarios más estudios para comprender mejor las variables de las que depende la difusión de los parabenos a través de la piel, y optimizar así el *patch-test* con estos alérgenos.

Un punto importante respecto a las reacciones negativas es que, frecuentemente, un paciente sensibilizado a parabenos presenta una prueba del parche negativa con el producto responsable de su EAC, al aplicarlo tal cual

para la prueba epicutánea. La explicación que nosotros proponemos para este fenómeno se basa en el concepto de umbral de «obtención de una respuesta positiva»¹¹³. Los parabenos son unos sensibilizantes débiles, lo que puede determinar que solamente en pieles sometidas a una aplicación repetida de múltiples alérgenos (con respuestas inflamatorias aditivas), tendrían un umbral lo suficientemente bajo como para provocar una reacción positiva. El tipo de piel que se somete de forma repetida a múltiples alérgenos suele ser la piel enferma, y no la piel sana. En la piel sana (donde se realiza la prueba del parche), el umbral sería más alto, y por lo tanto serían mayores las concentraciones necesarias de parabenos para obtener una respuesta positiva.

Con estos datos podemos decir que existe discordancia entre los resultados del *patch-test* con la mezcla de parabenos y con los ésteres por separado, que se pueden obtener diferentes resultados según la casa que comercialice la prueba, que la tasa de respuestas positivas difiere según la localización de los parabenos en la prueba del parche y que la confirmación de que son los parabenos los causantes de un EAC mediante el parcheo del producto propio del paciente suele ser negativa. De esta forma, nos podemos hacer una idea de lo complicado que es realizar el *pacht-test* con parabenos en la práctica clínica diaria. Complicado porque las reacciones dudosas con la mezcla de parabenos son frecuentes y porque, en ocasiones, las reacciones positivas a la mezcla de parabenos se dan en pacientes en los que la historia clínica no es sugerente de sensibilización a estos alérgenos. Es en estas situaciones (cuando la relevancia de los parabenos en la producción de un eccema alérgico de contacto no está clara) en las que dar un consejo médico es difícil, dado el uso tan extendido de estos conservantes.

Por todos estos motivos, diversos autores cuestionan la validez de la prueba del parche con parabenos tal y como se viene realizando^{1,89,111}, y proponen como una mejor opción incluir en las pruebas de cribado un único éster y a mayor concentración^{89,111}. De esta forma, no se alcanzaría la concentración tan elevada (próxima a la irritación) de la mezcla, y disminuiría el efecto de la suma de respuestas entre los componentes de la mezcla, con lo que disminuirían los falsos positivos y las reacciones dudosas.

¿EXISTE RELACION ENTRE LOS PARABENOS, EL CARCINOMA MAMARIO Y LA INFERTILIDAD?

A pesar de que los parabenos se usan desde hace aproximadamente 80 años, y aunque ninguna experiencia en la clínica nos haga sospechar de su seguridad, están sometidos, como lo están todos los productos de consumo, a continuas evaluaciones¹²²⁻¹²⁴. Aproximadamente a partir de los años noventa comenzó a extenderse la idea de que los desodorantes estaban en relación con la producción de cáncer de mama¹²⁵, idea que sostenía que los conservantes de los desodorantes se absorbían de forma percutánea y llegaban a la mama por cerca-

nía. Dada la similitud estructural entre los parabenos y compuestos con actividad estrogénica como los alquilfenoles, y dado que las concentraciones de estrógenos están en relación con el cáncer de mama y la disminución de la producción de esperma, comenzaron a realizarse diferentes estudios en relación con esta hipótesis. La actividad estrogénica de los parabenos ha demostrado ser mayor para aquellos con una mayor longitud de la cadena^{126,127}. En estudios sobre células con receptores estrogénicos (células MCF7 procedentes de tumores mamaros) se ha comprobado que los parabenos incrementan la proliferación celular, los ésteres de mayor actividad (isopropil, isobutilparabenos) tienen una respuesta $1,7 \times 10^5$ veces menor a la obtenida con 17β -estradiol¹²⁸. Hossaini et al²⁴ llevaron a cabo un estudio *in vivo* con el que no pudieron determinar que los parabenos tuvieran un efecto uterotrófico en ratas a las que se les había administrado parabenos por vía oral²⁴. Otros estudios también *in vivo* tienen resultados contrarios y concluyen que una posible explicación a estas diferencias es la existencia o no del paso hepático (importancia de la vía de administración)^{129,130}. Darbre et al¹³, en un estudio no controlado, objetivaron la presencia de parabenos en tejido mamario procedente de 20 pacientes con cáncer de mama. La concentración media que obtuvo fue de $26,6 \pm 4,2$ ng, y el éster encontrado a mayores concentraciones fue el metilparabeno¹³.

Respecto de la posible capacidad de los parabenos de interferir en la fertilidad masculina Oishi et al¹³⁰⁻¹³³ han publicado recientes estudios en los que demuestran un efecto antiespermatogénico en ratas adultas alimentadas con parabenos de los ésteres propil y butil, mientras que con los ésteres etil y metilparabeno no se demostró tal efecto¹³¹⁻¹³⁴. Kang et al¹³⁴ demostraron también el efecto antiespermatogénico en ratas cuyas madres habían sido alimentadas con butilparabeno¹³⁵.

Con todos estos estudios la pregunta de si los parabenos pueden tener una implicación en el cáncer de mama o en la fertilidad masculina de humanos queda pendiente de nuevas investigaciones. Pero sí se puede avanzar que los mayores efectos hormonales se dan en aquellos ésteres de cadena más larga, y que su potencia es mucho menor a la de los estrógenos naturales, y que es poco plausible que a las dosis de exposición habituales puedan aumentar el riesgo de padecer trastornos relacionados con los valores de estrógenos, incluidos la infertilidad masculina o el cáncer de mama¹³⁶.

Un punto importante es determinar estos efectos tras la aplicación cutánea. Teniendo en cuenta que a medida que aumenta la longitud de la cadena, aumentan tanto la difusión percutánea como los efectos estrogénicos, y que tras la absorción cutánea no existe paso hepático, sería apropiado usar los ésteres de cadena corta (etilmetil) en los productos tópicos hasta que se cuente con resultados concluyentes sobre sus efectos hormonales en el hombre. Recientemente, el Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (CIR) ha decidido incluir dentro de sus programas la reevaluación de la seguridad de los parabenos^{123,137}.

CONCLUSIONES

A pesar de que los parabenos son utilizados como conservantes en multitud de productos, son muy raros los casos de sensibilización a ellos. En décadas pasadas era relativamente frecuente el diagnóstico de «alergia a parabenos», sobre todo en pacientes con un eccema paravariaricoso. Parte de culpa la tenía el hecho de que estos conservantes se utilizaban en los productos tópicos a concentraciones más altas que las actuales, pero también, quizá, debido a que eran desconocidos muchos otros alérgenos que en el presente valoramos ante los eccemas de contacto. Si a esto añadimos que los resultados de la prueba del parche con los parabenos y los productos que los contienen están sujetos a múltiples consideraciones, podremos entender cómo ha evolucionado la opinión sobre estos alérgenos desde los albores de la dermatología de contacto hasta nuestros días.

Su vuelta a la actualidad se debe al efecto hormonal que pudieran tener. Al menos sobre animales, algunos parabenos han demostrado efectos como la disminución de la cantidad de esperma, pero la extrapolación al hombre es aún muy cuestionable. Deberíamos ser cautos sobre este tema (sin llegar al alarmismo), mientras esperamos nuevos estudios más concluyentes. Podemos decir que, si en el campo de la sensibilización por contacto a parabenos queda mucho por saber, sobre sus posibles efectos hormonales no conocemos prácticamente nada.

Creemos que sería injusto finalizar estas conclusiones sin reconocer algún mérito a estos conservantes. Gracias a ellos, entre otras cosas, podemos mantener alimentos y medicinas durante un largo período, con los beneficios que se obtiene de ello para la vida y la salud de las personas.

BIBLIOGRAFIA

- Fransway AF. The problem of preservation in the 1990s: III. Agents with preservative function independent of formaldehyde release. *Am J Contact Dermat*. 1991;2:145-74.
- Bonnevie P. Øverfølsomhed for aetylparoxybenzoat (Mycoceten). *Nord Med*. 1940;6:684-6.
- Schorr WP, Mohajerin AH. Paraben sensitivity. *Arch Derm* 1966;93:721-3.
- Janssens V, Morren M, Dooms-Goossens A, Degreif H. Protein contact dermatitis: myth or reality? *Br J Dermatol*. 1995;132:1-6.
- Cashman AL, Warshaw EM. Parabens: A review of epidemiology, structure, allergenicity, and hormonal properties. *Dermatitis*. 2005;16:57-66.
- Mowad CM. Allergic contact dermatitis caused by parabens: 2 case reports and a review. *Am J Contact Dermat* 2000;11:53-6.
- Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food Chem Toxicol*. 2005;43:985-1015.
- Sasseville D. Hypersensitivity to preservatives. *Dermatol Ther*. 2004;17:251-63.
- Lorenzetti OJ, Wernet TC. Topical parabens: benefits and risks. *Dermatologica*. 1977;154:244-50.
- Henry JC, Tschen EH, Becker LE. Contact urticaria to parabens. *Arch Dermatol*. 1979;115:1231-2.
- Fisher AA. Esoteric contact dermatitis. Part I: The paraben paradox. *Cutis*. 1996;57:65-6.
- Marzulli FN, Maibach HI. Status of topical parabens: Skin hypersensitivity. *Int J Dermatol*. 1974;13:397-9.
- Dabre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol*. 2004;24:5-13.
- Akomeah F, Nazir T, Martin GP, Brown MB. Effect of heat on the percutaneous absorption and skin retention of three model penetrants. *Eur J Pharm Sci*. 2004;21:337-45.
- Fisher AA. Allergen replacements in allergic dermatitis. *Int J Dermatol*. 1977;16:319-28.
- Rastogi SC, Schouten A, Kruijff N, Weijland JW. Contents of methyl-, ethyl-, butyl- and benzylparaben in cosmetic products. *Contact Dermatitis*. 1995;32:28-30.
- Grubberger B, Bruze M, Tammela M. Preservatives in moustrizers on the swedish market. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1998;78:52-6.
- Schamberg IL. Allergic contact dermatitis to methyl and propyl paraben. *Arch Derm*. 1967;95:626-8.
- Andersen KE, Rycroft RJG. Recommended patch test concentrations for preservatives, biocides and antimicrobials. *Contact Dermatitis*. 1991;25:1-18.
- Nagel JE, Fuscaldo JT, Fireman P. Paraben allergy. *JAMA*. 1977;237:1594-5.
- Fisher AA. Allergic reactions to contact lens solution. *Cutis*. 1985;36:209-11.
- Fisher AA. Contact dermatitis due to food additives. *Cutis*. 1975;16:961-2,966.
- Soni MG, Burdock GA, Taylor SL, Greenberg NA. Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol*. 2001;39:513-32.
- Hossaini A, Larsen JJ, Larsen JC. Lack of oestrogenic effects of food preservatives (parabens) in uterotrophic assays. *Food Chem Toxicol*. 2000;38:319-23.
- Soni MG, Taylor SL, Greenberg NA, Burdock GA. Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol*. 2002;40:1335-73.
- Schorr WF. Paraben allergy. A cause of intractable dermatitis. *JAMA*. 1968;204:107-10.
- Carradori S, Peluso AM, Faccioli M. Systemic contact dermatitis due to parabens. *Contact Dermatitis*. 1990;22:238-9.
- Fisher AA. Allergic paraben and benzyl alcohol hypersensitivity relationship of the «delayed» and «immediate» varieties. *Contact dermatitis*. 1975;1:281-4.
- Fisher AA. Paraben dermatitis due to a new medicated bandage: the "paraben paradox". *Contact Dermatitis*. 1979;5:273-4.
- Praditsuwan P, Taylor JS, Roenigk HH Jr. Allergy to Unna boots in four patients. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:906-8.
- Eguino P, Sánchez A, Agesta N, Lasa O, Rátón JA, Díaz-Pérez JL. Allergic contact dermatitis due to propylene glycol and parabens in an ultrasonic gel. *Contact Dermatitis*. 2003;48:209.
- Wuepper KD. Paraben contact dermatitis. *JAMA*. 1967;202:127-9.
- Fisher AA. The parabens: paradoxical preservatives. *Cutis*. 1993;51:405-6.
- Anónimo. Dermatitis from applied medicaments. *Br Med J*. 1973;1:250.
- Malten KE. Sensitizers in leg bandages. *Contact Dermatitis*. 1975;3:217-8.
- Pecegueiro M, Brandão M, Pinto J, Gonçalo S. Contact Dermatitis to Hirusoid® cream. *Contact Dermatitis*. 1987;17:290-3.
- Le Coz CJ, Scrivener Y, Santinelli F, Heid E. Sensibilisation de contact au cours des ulcères de jambe. *Ann Dermatol Venerol*. 1998;125:694-9.
- Blondeel A, Oleffe J, Achten G. Contact allergy in 330 dermatological patients. *Contact Dermatitis*. 1978;4:270-6.
- Wilkinson JD, Hambly EM, Wilkinson DS. Comparison of patch test results in two adjacent areas of England. II. Medicaments. *Acta Derm Venereol (Stockholm)*. 1980;60:245-9.
- Oiso N, Fukai K, Ishii M. Allergic contact dermatitis caused by parabens in a compress. *Contact Dermatitis*. 2004;50:317.
- Fisher AA. Allergic reactions to the preservatives in Over-the-Counter hydrocortisone topical creams and lotions. *Cutis*. 1983;32:222-4,230.
- Mangelsdorf HC, Fleischer AB, Sherertz EF. Patch testing in aged population without dermatitis: High prevalence of patch test positivity. *Am J Contact Dermat*. 1996;7:155-7.
- Sugai T, Takagi T, Yamamoto S, Takahashi Y. Age distribution of the incidence of contact sensitivity to standard allergens. *Contact Dermatitis*. 1979;5:383-8.
- George ND, Srinivas CR, Balachandran C, Shenoi SD. Sensitivity to various ingredients of topical preparations following prolonged use. *Contact Dermatitis*. 1990;23:367-82.
- Bandmann HJ, Calnan CD, Cronin E, Fregert S, Hjorth N, Magnusson B, et al. Dermatitis from applied medicaments. *Arch Derm*. 1972;106:335-7.
- Machet L, Couhé C, Perrinaud A, Hoarau C, Lorette G, Vaillant LA. A high prevalence of sensitization still persists in leg ulcer patients: a retrospective series of 106 patients tested between 2001 and 2002 and a meta-analysis of 1975-2003 data. *Br J Dermatol*. 2004;150:929-35.
- Angelini G, Rantuccio F, Meneghini CL. Contact dermatitis in patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis*. 1975;1:81-7.
- Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ. Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study. *Br J Dermatol*. 1998;138:467-76.
- NACDRG. Epidemiology of contact dermatitis in North America: 1972. *Arch Dermatol*. 1973;108:537-40.
- Brun R. Epidemiology of contact dermatitis in Geneva (1000 cases). *Contact Dermatitis*. 1975;1:214-7.
- Hannuksela M, Kousa M, Piriälä V. Allergy to ingredients of vehicles. *Contact Dermatitis*. 1976;2:105-10.
- Camarasa JMG. First epidemiological study of contact dermatitis in Spain-1977. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1979;59:33-7.
- Husain SL. Contact dermatitis in the West of Scotland. *Contact Dermatitis*. 1977;3:327-32.
- Romaguera C, Grimalt F. Statistical and comparative study of 4600 patients tested in Barcelona (1973-1977). *Contact Dermatitis*. 1980;6:309-15.

55. Lynde CW, Warshawski L, Mitchell JC. Screening patch test in 4190 eczema patients 1972-81. *Contact Dermatitis*. 1982;8:416-31.
56. Nethercott JR. Results of routine patch testing of 200 patients in Toronto, Canada*. *Contact Dermatitis*. 1982;8:389-95.
57. Mitchell JC, Adams RM, Glendenning WE, Fisher A, Kanof N, Larsen W, et al. Results of standard patch tests with substances abandoned. *Contact Dermatitis*. 1982;8:335-53.
58. Edman B, Möller H. Trends and forecasts for standard allergens in a 12-year patch test material. *Contact Dermatitis*. 1982;8:95-104.
59. Vestey JP, Gawkrödger DJ, Wong WK, Buxton PK. An analysis of 501 cosecutive contact clinic consultations. *Contact. Dermatitis* 1986;15:119-25.
60. Shehade SA, Beck MH, Hillier VF. Epidemiological survey of standard series patch test results and observations on day 2 and day 4 readings. *Contact Dermatitis*. 1991;24:119-22.
61. Nielsen NH, Menné T. Allergic contact sensitization in unselected danish population. *Acta Derm Venereol* (Stockh). 1992;72:456-60.
62. Conde-Salazar L, De la Cuadra J, Alomar A, García Pérez A, García Bravo B, Gimenez Camarasa JM, et al. Incidencia de sensibilizaciones por cosméticos (GEIDC-1991). *Actas Dermo-Sif*. 1992;83:383-6.
63. Jacobs MC, White IR, Rycroft RJG, Taub N. Patch testing with preservatives at St John's from 1982 to 1993. *Contact Dermatitis* 1995;33:247-54.
64. Marks JG, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF, Fransway AF, Maibach HI, et al. North American Contact Dermatitis Group standard tray patch test results (1992 to 1994). *Am J Contact Dermat*. 1995;6:160-5.
65. Liu YQ, Zhao B, Zhuang LH, Fan WX. Patch test reactions to the chinese standard screening allergens in 1135 patients investigated for allergic contact dermatitis. *Am J Contact Dermat*. 1997;8:141-3.
66. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ, Lehmacher W, Aberer W, et al. National rates and regional differences in sensitization to allergens in the standard series. *Contact Dermatitis*. 1997;37:200-9.
67. Marks JG, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF, Fransway AF, Maibach HI, et al. North American Contact Dermatitis Group patch test results for the detection of the delayed-type hypersensitivity to topical allergens. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:911-8.
68. Lestringant GG, Bener A, Sawaya M, Galadari IH, Frossard PM. Allergic contact dermatitis in the United Arab Emirates. *Int J Dermatol*. 1999;38:181-6.
69. Sertoli A, Francalanci S, Acciai MC, Gola M. Epidemiological survey of contact dermatitis in Italy (1984-1993) by GIRDA (Grupo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali). *Am J Contact Dermat*. 1999;10:18-30.
70. North American Contact Dermatitis Research Group Patch-Test results, 1996-1998. *Arch Dermatol*. 2000;136:272-3.
71. Nielsen NH, Linneberg A, Menné T, Madsen F, Frølund L, Dirksen A, et al. Allergic contact sensitization in an adult danish population: Two cross-sectional surveys eight years apart (the copenhagen allergy study). *Acta Derm Venereol*. 2001;81:31-4.
72. Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Filipiak B, et al. Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy*. 2001;56:1192-6.
73. Hussain I, Rani Z, Rashid T, Haroon TS. Suitability of the European standard series of patch test allergens in pakistani patients. *Contact Dermatitis*. 2002;46:50-1.
74. Miranda-Romero A, Aguirre A, Olmar A, Conde L, De la Cuadra J, Guimarlau, V et al. Serie estándar de alergenos del GEIDC: Resultados de su aplicación en 4310 pacientes en el año 2000. *Boletín Informativo del GEIDC* 2002; n.º 29.
75. Britton JER, Wilkinson SM, English JS, Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Sansom JE, et al. The british standard series of contact dermatitis allergens: validation in clinical practice and value for clinical governance. *Br J Dermatol*. 2003;148:259-64.
76. Marks JG, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF, Fransway AF, Maibach HI, et al. North American Contact Dermatitis Group Patch-Test Results, 1998 to 2000. *Am J Contact Dermat* 2003;14:59-62.
77. García-Bravo B, Conde Salazar L, De la Cuadra J, Fernández-Redondo V, Fernández-Vozmediano JM, Guimaraens D, et al. Estudio epidemiológico de la dermatitis alérgica de contacto en España (2001). *Actas Dermosifilogr*. 2004;95:14-24.
78. Boyvat A, Akyol A, Gürgey E. Contact sensitivity to preservatives in Turkey. *Contact Dermatitis*. 2005;52:329-32.
79. Krob HA, Fleischer AB, D'Agostino R, Haverstock CL, Feldman S. Prevalence and relevance of contact dermatitis allergens: a meta-analysis of the 15 years of published TRUE test data. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:349-53.
80. Wilkinson JD, Shaw S, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, et al. Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991-2000). *Contact Dermatitis*. 2002;46:207-10.
81. De Groot AC, Weyland JW, Bos JD, Jagtman BA. Contact allergy to preservatives(I). *Contact Dermatitis*. 1986;14:120-2.
82. De Groot AC, Bos JD, Jagtman BA, Bruynzeel DP, Van Joost T, Weyland JW. Contact allergy to preservatives-II. *Contact Dermatitis*. 1986;15:218-22.
83. Nethercott JR, Holness DL, Adams RM, Belsito DV, DeLeo VA, Emmert EA, et al. Results of first and second readings with standard screening tray in North America: 1985 to 1989. *Am J Contact Dermat*. 1991;2:255-9.
84. Nethercott JR, Holness DL, Adams RM, Belsito DV, DeLeo VA, Emmert EA, et al. Patch testing with a routine screening tray in North America, 1987 through 1989: IV. Occupation and response. *Am J Contact Dermat*. 1991;2:247-54.
85. Fransway AF, Schmitz NA. The problem of preservation in the 1990s: II. Formaldehyde and formaldehyde-releasing biocides: incidences of cross-reactivity and the significance of the positive response to formaldehyde. *Am J Contact Dermat*. 1991;2:78-88.
86. Broeckx W, Blondeel A, Dooms-Goossens A, Achten G. Cosmetic intolerance. *Contact Dermatitis*. 1987;16:189-94.
87. Seidenari S, Manzini BM, Danese P, Motolese A. Patch and prick test study of 593 healthy subjects. *Contact Dermatitis*. 1990;23:162-7.
88. Marzulli FN, Maibach HI. Contact allergy: predictive testing in man. *Contact Dermatitis*. 1976;2:1-17.
89. Menné T, Hjorth N. Routine patch testing with paraben esters. *Contact Dermatitis*. 1988;19:189-91.
90. Tosti A, Fanti PA, Pileri S. Dermal contact dermatitis from benzylparaben. *Contact Dermatitis*. 1989;21:49-63.
91. Cooper SM, Shaw S. Allergic contact dermatitis from parabens in a tar shampoo. *Contact Dermatitis*. 1998;39:140.
92. Downs AMR, Sansom JE, Simmons. Let Rip! Fun Pot® dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1998;38:234.
93. Verhaeghe I, Dooms-Goossens A. Multiple sources of allergic contact dermatitis from parabens. *Contact Dermatitis*. 1997;36:269.
94. Fisher AA. Dermatologic hazards of electrocardiography. *Cutis*. 1977;20:686-95.
95. Vilaplana J, Romaguera C. Contact dermatitis from parabens used as preservatives in eyedrops. *Contact Dermatitis* 2000;43:248.
96. Gendler E. Adverse reactions to cosmetics. *Cutis*. 1987;39:525-6.
97. Simpson JR. Dermatitis due to parabens in cosmetic creams. *Contact Dermatitis*. 1978;5:311-2.
98. Shaffer MB, Williford PM, Sherertz EF. An old reaction in a new setting: The paraben paradox [letter]. *Am J Contact Dermat*. 2000;11:189. Letter.
99. Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Oral challenge with parabens in paraben-sensitive patients. *Contact Dermatitis*. 1996;34:433.
100. Aeling JL, Nuss DD. Systemic eczematous «contact -type» dermatitis medicamentosa caused by parabens [letter]. *Arch Dermatol*. 1974;110:640.
101. Aldrete JA, Johnson A. Allergy to local anesthetics. *JAMA*. 1969;207:356-7.
102. Wightman MA, Vaughan RW. Comparison of compounds used for intradermal anesthesia. *Anesthesiology*. 1976;45:687-9.
103. Latronica RJ, Goldberg AF, Wightman JR, III H. Local anesthetic sensitivity. *Oral Surg*. 1969;28:439-41.
104. Smith RB, Douglas H, Petruscak J. Choice of steroid for treatment of drug hypersensitivity. *JAMA*. 1972;222:1312.
105. Jones SA. Anaphylaxis from rectal lubricant jelly. *JAMA*. 1988;85:890.
106. Carr TW. Severe allergic reaction to an intraurethral lignocaine preparation containing parabens preservatives. *Br J Urol*. 1990;66:98.
107. Sato K, Kazama JJ, Wada Y, Maruyama H, Narita I, Gejyo F, et al. Hypersensitivity to paraoxybenzoic acid esters (parabens) in a dialysis patient. *Nephron*. 2002;92:228-9.
108. Fisher AA, Pascher F, Kanof NB. Allergic contact dermatitis due to ingredients of vehicles. *Arch Derm*. 1971;104:286-90.
109. Marzulli FN, Maibach HI. The use of graded concentrations in studying skin sensitizers: experimental contact sensitization in man. *Fd Cosmet Toxicol*. 1974;12:219-27.
110. Draize JH, Woodard G, Calvery HO. Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. *J Pharm Exp Ther*. 1944;83:377-90.
111. Wolf R, Brenner S. Another "paraben paradox". *Int J Dermatol*. 1995;34:21-2.
112. Mitchell J, Maibach HI. Managing the excited skin syndrome: patch testing hyperirritable skin. *Contact Dermatitis*. 1997;37:193-9.
113. McLelland J, Shuster S. Contact dermatitis with negative patch tests: the additive effect of allergens in combination. *Br J Dermatol*. 1990;122:623-30.
114. Fischer T, Maibach HI. Improved, but not perfect, patch testing. *Am J Contact Dermat*. 1990;1:73-90.
115. Duarte I, Lazzarini R, Bedrikow R. Excited skin syndrome: study of 39 patients. *Am J Contact Dermat*. 2002;13:59-65.
116. Duarte I, Lazzarini R, Buense R. Interference of the position of substances in an epicutaneous patch test battery with the occurrence of false-positive results. *Am J Contact Dermat*. 2002;13:125-32.
117. Vilanova X, Camarasa JMG. Incidencia de algunas positividadades en la prueba del parche en el transcurso de los años. *Acta Dermosifilogr*. 1964;351:351-8.
118. Conde Salazar L, Ancona-Alayón A. *Dermatología profesional*. 1.ª ed. Madrid: Aula Médica, 2004; p. 61.
119. Upadhye M, Maibach HI. Influence of area of application of allergen on sensitization in contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1992;27:281-6.
120. Buks DAW, McMaster JR, Maibach HI, Guy RH. Bioavailability of topically administered steroids: a «mass balance» technique. *J Invest Dermatol*. 1988;90:29-33.
121. Cross SE, Roberts MS. The effect of occlusion on epidermal penetration of parabens from a commercial allergy test ointment, acetona and ethanol vehicles. *J Invest Dermatol*. 2000;115:914-8.
122. Gerberick GF, Robinson MK, Stotts J. An approach to allergic contact sensitization risk assessment of new chemicals and product ingredients. *Am J Contact Dermat*. 1993;4:205-11.
123. Bergfeld WF, Belsito DV, Marks JG, Andersen FA. Safety of ingredients used in cosmetics. *J Am Acad Dermatol*. 2004;52:125-32.

- | | |
|--|--|
| <p>124. FDA. Sec. 562600 preservatives; Use in nonstandardized foods. Label declaration (CPG7120.13). [Accedido 12 Dic 2005]. Disponible en: http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/cpg/cpgfod/cpg562-600.html</p> <p>125. Rados C. Antiperspirant awariness: it's mostly no sweat. FDA Consumer Magazine. 2005 Issue Jul-August. [Accedido 12 Dic 2005.] http://www.fda.gov/fdac/features/2005/405_sweat.html</p> <p>126. Gomez E, Pillon A, Fenet H, Rosain D, Duchesne MJ, Nicolas JC, et al. Estrogenic activity of cosmetic components in reporter cell lines: parabens, UV screens, and musks. <i>J Toxicol Environ Health</i>. 2005;68:239-51.</p> <p>127. Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL, et al. <i>Toxicol Sci</i>. 2000;54:138-53.</p> <p>128. Okubo T, Yokoyama Y, Kano K, Kano I. ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of Erα and PR. <i>Food Chem Toxicol</i>. 2001;39:1225-32.</p> <p>129. Pedersen KL, Pedersen SN, Christiansen LB, Korsgaard B, Bjerregaard P. The preservatives Ethyl-, Propyl-, and Butylparaben are oestrogenic in an in vivo fish assay. <i>Pharmacol Toxicol</i>. 2000;86:110-3.</p> <p>130. Oishi S. Effects of propyl paraben on the male reproductive system. <i>Food Chem Toxicol</i> 2002;40:1807-13.</p> | <p>131. Oishi S. Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of p-hydroxybenzoic acid in rats. <i>Food Chem Toxicol</i>. 2004;42:1845-9.</p> <p>132. Oishi S. Effects of butylparaben on the male reproductive system in rats. <i>Toxicol Ind Health</i>. 2001;17:31-9.</p> <p>133. Oishi S. Effects of butyl paraben on the male reproductive system in mice. <i>Arch Toxicol</i> 2002;76:423-9.</p> <p>134. Kang KS, Che JH, Ryu DY, Klim TW, Li GH, Lee YS. Decreased sperm number and motile activity on the F1 offspring maternally exposed to butyl p-hydroxybenzoic acid (butyl paraben). <i>J Vet Med Sci</i>. 2002;64:227-35.</p> <p>135. CTFA Response Statemenent. Safety of parabens-Dabre paper. 2004 Jan,16. [Accedido 28 Dic 2005.] http://www.ctfa.org/Content/ContentGroups/News/Latest_Statements/CTFA</p> <p>136. Golden R, Gandy J, Vollmer G. A review of the endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health. <i>Crit Rev Toxicol</i>. 2005;35:435-58.</p> <p>137. Bjerregaard P, Andersen DN, Pedersen KL, Pedersen SN, Korsgaard B. Estrogenic effect of propylparaben (propylhidroxibenzoate) in rainbow trout <i>oncorhynchus mykiss</i> after exposure via food and water. <i>Comp Biochem Physiol C</i>. 2003;136:309-17.</p> |
|--|--|