

PRESENCIA DE ALÉRGENOS EN PRODUCTOS COSMÉTICOS

**TRABAJO DE FIN DE GRADO.
GRADO EN FARMACIA. CURSO 2016-2017.**

ALUMNO: EDUARDO CATALÁN SIMÓN

TUTOR: JOSE MARÍA CABALLERO MESA

ÁREA DE TOXICOLOGÍA

ÍNDICE

<i>1- Abstract</i>	<i>3</i>
<i>2- Resumen</i>	<i>4</i>
<i>3- Introducción</i>	<i>5</i>
<i>4- Objetivos</i>	<i>6</i>
<i>5- Metodología</i>	<i>6</i>
<i>6- Resultados y Discusión</i>	<i>6</i>
<i>6.1- Fragancias</i>	<i>8</i>
<i>6.1.1- Eugenol</i>	<i>9</i>
<i>6.1.2- Limoneno</i>	<i>9</i>
<i>6.1.3- Geraniol</i>	<i>9</i>
<i>6.2- Kathon C G</i>	<i>10</i>
<i>6.3- PPD</i>	<i>10</i>
<i>6.4- Consideraciones finales</i>	<i>10</i>
<i>7- Conclusiones</i>	<i>12</i>
<i>8- Bibliografía</i>	<i>12</i>

1- Abstract

Cosmetic products play a main role in terms of the well-being of the consumers and must be regulated to assure their safety for humans. The Regulation 1223/2009 is the most important norm that supervises not only its manufacture and commercialization, but also the substances that are not permitted and those which use is submitted to restrictions. On the other hand, Europe has a notification system for commercializing the cosmetic products, as well as a vigilance system for the adverse effects to guarantee a better control.

The exposure to certain ingredients of the cosmetics, such as the fragrances, the preservatives and the colorants (the above mentioned included in the hair dyes) , may produce some adverse reactions. Contact dermatitis, eczema and irritation of the skin are the most common diseases seen in terms of cosmetic exposures.

The most important allergens of fragrances are limonene, geraniol, and eugenol, whereas the most involved preservatives on the allergenic processes are formaldehyde and the one known as Kathon C G, being the last one the most important because of its use limitations. Finally, the adverse effects of the capillary dyes are, basically, due to the presence of para-phenylenediamine.

2- Resumen

Los productos cosméticos son de gran importancia para el bienestar de los consumidores y deben estar regulados para que sean seguros. El Reglamento 1223/2009 es la norma europea básica que permite controlar su fabricación y comercialización, además detalla las sustancias que no se pueden usar, así como las que su utilización está sometida a restricciones. Como garantía para el control, se cuenta con un sistema de notificación de los productos cosméticos comercializados en Europa, así como de un sistema de vigilancia de efectos adversos.

La exposición a ciertos ingredientes de los cosméticos puede producir determinadas reacciones adversas. Los componentes de estos productos que más reacciones causan son las fragancias, los conservantes y los colorantes, estos últimos incluidos en los tintes para cabellos. Los procesos más comunes son la dermatitis de contacto, el eczema y la irritación de la piel.

Los alérgenos más importantes de las fragancias son el limoneno, el geraniol y el eugenol, mientras que, los conservantes más implicados en procesos alérgicos son el formaldehído y el conocido como kathon C G, siendo este último al que mayor importancia se le ha dado por sus limitaciones de uso. Los efectos adversos de los tintes capilares son, fundamentalmente, debido a la presencia de para-fenilendiamina.

3- Introducción

Los productos cosméticos se definen como sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser puesta en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir los olores corporales (Reglamento 1223/2009). En la tabla I, se observa la clasificación dada por el, parcialmente derogado, Real Decreto 1559/1997 de 17 de octubre sobre productos cosméticos en función de sus usos y del lugar en el que se vayan a aplicar.

Debido a las funcionalidades nombradas, los productos cosméticos, para el consumidor son de primera necesidad. Tanto es así que, en muchas ocasiones, la utilización de este tipo de productos no solo supone una mejora del bienestar del consumidor, sino también un aumento de la confianza en si mismo. Dado que se trata de productos que van a estar en contacto con la piel, dientes y mucosas se debe garantizar que sean inocuos y, por tanto, no deben contener sustancias que puedan generar reacciones adversas y/o perjudiciales. Al respecto, la normativa de aplicación, tanto europea como nacional, limita la puesta en el mercado de aquellos que pudieran contener sustancias sensibilizantes.

El objetivo fundamental de la regulación cosmética es la protección de la salud humana, garantizando que los productos cosméticos que se comercialicen sean seguros cuando se utilicen en las condiciones normales o razonablemente previsibles de uso (AEMPS, 2015).

El Reglamento (CE) 1223/2009, del Parlamento y del Consejo, sobre productos cosméticos, es la normativa básica que los regula y servirá de base para la realización de este trabajo. Por otro lado, y al objeto de evitar el fraude en la comercialización, las reivindicaciones que pudieran hacerse de los cosméticos están reguladas en el Reglamento (UE) N.º 665/2013 de la Comisión, por el que se establecen los criterios comunes a los que deben responder las reivindicaciones relativas a productos cosméticos. Esta norma busca la protección de los consumidores frente a las reivindicaciones engañosas, garantizando que las reivindicaciones sean fiables, comprensibles, útiles y que permitan tomar decisiones con conocimiento.



Tabla I. Anexo I del Real Decreto 1559/1997

1. Cremas, emulsiones, lociones, geles y aceites para la piel.
2. Máscaras de belleza (con exclusión de los productos de abrasión superficial de la piel por vía química).
3. Maquillaje (líquidos, pastas, polvos).
4. Polvos de maquillaje, polvos para utilizar después del baño y para la higiene corporal.
5. Jabón de tocador, jabón desodorante.
6. Perfumes, aguas de tocador, aguas de colonia.
7. Productos para baño y ducha (sales, espumas, aceites, geles).
8. Depilatorios.
9. Desodorantes y antitranspirantes.
10. Productos capilares:
 - Tintes y decolorantes.
 - Productos para moldear, para desrizar y fijar.
 - Productos que ayudan a mantener el peinado.
 - Productos de limpieza (lociones, polvos, champús).
 - Productos acondicionadores (lociones, lacas, brillantinas).
 - Otros productos para el peinado.
11. Productos para el afeitado (jabones, espumas, lociones).
12. Productos para el maquillaje y desmaquillaje de la cara y los ojos.
13. Productos para los labios.
14. Productos para cuidado bucal y dental.
15. Productos para cuidado y maquillaje de las uñas.
16. Productos para cuidado íntimo externo.
17. Productos solares.
18. Productos para bronceado sin sol.
19. Productos blanqueadores de la piel.
20. Productos antiarrugas.

4- Objetivos

El objetivo es, mediante una revisión bibliográfica, determinar y valorar las sustancias utilizadas en la fabricación de cosméticos que posean mayor importancia desde el punto de vista de su potencial alérgeno.

5- Metodología

En primer lugar, se identificaron y estudiaron las normas que regulan los productos cosméticos, para posteriormente, a través del “puntoQ” (buscador habilitado por la Universidad de La Laguna para acceder a diversos buscadores científicos como “PubMed” o “ScienceDirect”) realizar la búsqueda de artículos relacionados con alergias en productos cosméticos. Se usaron las palabras clave “allergy” y “cosmetics” y se procedió a contabilizar el número de artículos que relacionaban las reacciones alérgicas con cada sustancia que forma parte de la composición del producto cosmético. Dada la diversidad de sustancias sensibilizantes se realizó una búsqueda de información de aquellas que se consideraron de mayor interés.

6- Resultados y Discusión

Una reacción alérgica es la sensibilidad a una sustancia, llamada alérgeno, que entra en contacto con la piel, la nariz, los ojos, las vías respiratorias y el tubo digestivo (Laguna y col, 2009). Existen muchas causas por las que se puede desarrollar una reacción alérgica, sin embargo, los alérgenos más comunes son el polen, la caspa de animales, el contacto con algunas plantas, picaduras de algunos insectos (como las abejas), la ingestión de ciertos alimentos y la exposición a medicamentos o sustancias químicas o naturales. Sus efectos pueden variar en función de cada persona, pasando de no causar efecto a producir algunos muy graves, como el shock anafiláctico, que puede incluso provocar la muerte. Las primeras exposiciones al alérgeno, en caso de desarrollar reacción, suelen desencadenar reacciones más leves y a medida que aumentan las exposiciones se va agravando la respuesta alérgica. Sin embargo, los síntomas más comunes son cutáneos; ronchas, picazón en la piel, aparición de salpullido, eczemas, dermatitis de contacto, o bien congestión nasal e irritación de ojos, pudiendo estos síntomas, aumentar su gravedad (Laguna y col, 2009).



No todos los productos cosméticos, ni todas las moléculas usadas en ellos, provocan reacciones de sensibilización, pues están condicionadas por factores como pudieran ser la concentración de sensibilizante, el tiempo de exposición, las condiciones meteorológicas (la humedad o la presencia de sol pueden llegar a aumentar la toxicidad de las moléculas en contacto con la piel), o la asociación con otras moléculas presentes en la formulación.

Los productos de higiene e hidratación cutánea son los responsables de la mayoría de los casos de alergia, seguidos de los cosméticos ungüeaes y tintes capilares (González-Muñoz y col, 2014). Los componentes de los cosméticos responsables del mayor número de casos son las fragancias, los conservantes y los colorantes usados en los tintes para cabellos (Żukiewicz y col, 2013).

El Reglamento (CE) N.º 1223/2009 establece limitaciones en la utilización de determinadas sustancias (anexo III) y establece aquellas cuyo uso está totalmente prohibido. Un total de 1328 sustancias cuya presencia sería ilícita (anexo II). Por otro lado existen determinadas sustancias que, por sus propiedades carcinógenas, mutágenas o tóxicas para la reproducción (sustancias CMR) su uso también está prohibido. La presencia de las sustancias CMR sólo sería aceptable como trazas, cuando el Comité Científico de Seguridad de los Consumidores (CCSC) haya considerado que son seguras para su uso en ciertos productos cosméticos y sean tecnológicamente inevitables, siguiendo los procesos de elaboración correctos, en referencia al Reglamento 1278/2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas.



Para una mayor transparencia, con respecto a los ingredientes empleados, el Reglamento 1223/2009 obliga a que en las menciones de los productos cosméticos figure la relación de ingredientes empleados. Respecto a la utilización de nanomateriales, que actualmente supone una innovación en el sector, la limitación de su uso está en que el CCSC, tras su estudio, considere que su uso es seguro.

También el Reglamento 1223/2009 regula en el artículo 14 y en el anexo III, las 256 sustancias con uso restringido, sujetas a control y limita las cantidades que se pueden adicionar. Estas sustancias se pueden usar sólo bajo las circunstancias que el reglamento establece, e incluso, podría obligar a que se indique determinada información de riesgo; no tragar, no usar en niños, concentración máxima, no utilizar en caso de piel irritada, etc.

En la tabla II se puede observar el número de artículos encontrados que relacionan cada una de las sustancias con reacciones alérgicas. Destaca que gran cantidad de sustancias, marcadas con (*), son sustancias de origen natural que ya han sido identificadas, como causa frecuente de reacciones alérgicas entre consumidores sensibles a las fragancias, por el Comité científico de los productos cosméticos y de los productos alimenticios destinados a los consumidores (Sánchez y Borja, 2012). Es de destacar en la revisión bibliográfica efectuada que en numerosos artículos la información relativa a cada una de las sustancias era prácticamente la misma.

Se han considerado las fragancias con más publicaciones: geraniol, eugenol y limoneno. También el “kathon C G”, que es el segundo conservante más relacionado con las alergias, por detrás del formaldehído. Sin embargo, la elección de considerar el Kathon C G frente al formaldehído, es que la cantidad permitida del primero es 20 veces mayor que la necesaria para cumplir su acción y 10 veces superior a la mínima para producir una reacción (Leiva-Salinas, 2014), toda vez que se encontró disparidad de opiniones entre los autores a la hora de darle más importancia como alérgeno a uno o al otro. Finalmente, se describirá la para-fenilendiamina, (PPD), considerado el sensibilizante responsable de la mayor cantidad de alergias relacionadas con los tintes capilares, por toda Europa.

Nombre de sustancia	N.º de artículos	Nombre de sustancia	N.º de artículos
α-HEXYLCINNAMAL	3	LYRAL	49
GERANIOL (*)	128	CINNAMAL (*)	43
EVERNIA PRUNASTRI (*)	21	EVERNIA FURFURACEA (*)	13
CINNAMYL ALCOHOL (*)	47	EUGENOL (*)	136
ISOEUGENOL (*)	90	HIDROXYCITRONELLAL	66
α-ISOMETIL IONONE	1	AMYLCINNAMALDEHYDE	11
CITRONAL	2	FARNESOL (*)	46
BENZYL ALCOHOL (*)	114	BENZYL SALICILATE (*)	2
LIMONENO (*)	136	LINALOOL (*)	71
BUTYLPHENYL	8	METHYLPROPIONAL	5
ANISE ALCOHOL (*)	15	BENZYL BENZOATE (*)	53
BENYL CINNAMATE (*)	19	METHYL-2-OCTONATE	3
COUMARIN (*)	63	CITRAL (*)	69
CITRONELLOL (*)	42	FORMALDEHYDE	142
THIOMERSAL	34	KATHON C G	112
METHYLDIBROMO GLUTARONITRILE	63	M-AMINOPHENOL	16
		P-PHENYLENEDIAMINE	182

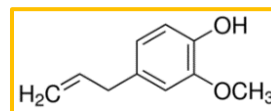
6.1- Fragancias

Las tres sustancias elegidas; eugenol, limoneno y geraniol, tienen varias características comunes: son sustancias potencialmente alérgicas que están presentes en cosméticos, tienen acción perfumante y son sustancias volátiles. Las fragancias se usan por desprender olor agradable y se añaden a cremas, champús, perfumes, desodorantes... Las fragancias son el componente de los cosméticos que más alergias generan y aunque, se haga buen uso de ellas, la reiteración de aplicaciones es la principal causa de las sensibilizaciones. Estas sustancias son la segunda causa de alergias de contacto en España, por detrás de la exposición a ciertos metales y deben mencionarse en el etiquetado del producto (Arribas y col, 2012). La máxima concentración permitida de cada una de estas sustancias en un cosmético es de 0,001% en caso

de que el producto no se aclare después de su uso y de 0,01% en caso de que sí haya aclarado (CosIng database).

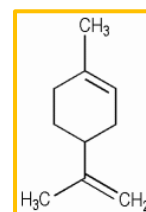
6.1.1- Eugenol

La fórmula del eugenol es phenol-2-metoxi-4-(2-propenyl), las restricciones de su utilización están en el anexo III con el nº 71. Tiene color amarillo y se obtiene de los aceites esenciales del trébol, nuez moscada y canela (CosIng database). Se encuentra también en un compuesto, de gran cantidad de sustancias, llamado Bálsamo de Perú, que se obtiene de la especie vegetal *Myroxylon pereirae*. Este compuesto se usaba como curativo y como fragancia, sin embargo, hoy en día, su uso sólo está permitido para la extracción de sus componentes, como el propio eugenol (Arribas y col, 2012). También forma parte de lo que se conoce como la “fragancia mix I” que contiene un 1% de diversos perfumantes (amil cinamaldehído, alcohol cinámico, aldehído cinámico, eugenol, isoeugenol, geraniol, hidroxicitronelal y Evernia furfurácea) y es causante de gran cantidad de alergias descritas en España (González-Muñoz y col, 2014). El eugenol tiene gran importancia para la industria dentífrica, por ser utilizado en pastas dentales y en enjuagues bucales. El uso del eugenol ha reportado, con el uso de patching test, una serie de reacciones alérgicas tales como dermatitis de contacto, urticaria crónica y dermatitis atópica (Swierczynska, 2006).



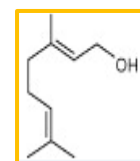
6.1.2- Limoneno

El limoneno es una sustancia volátil, con fórmula química 1-Methyl-4-Isopropenylcyclohexene y figura con el número 88 del anexo III. Se puede encontrar en las flores de *Rosmarinus officinalis* y en las bayas de *Juniperus communis*. Es menos común en los productos cosméticos que el eugenol, pero por su poder perfumante se utiliza en muchos productos como champús, geles de baño y acondicionadores. No obstante, está relacionado con gran cantidad de alergias a determinados productos de limpieza que lo utilizan como ingrediente (Arribas y col, 2012). Este compuesto no sólo es un alérgeno por si mismo, sino que también producen alergia los productos de su oxidación, que son los limoneno-hidroxiperóxidos. Estos se originan por el contacto prolongado del limoneno con el aire, ya que esta molécula es susceptible de oxidarse. La reacción más común que generan estos compuestos es la dermatitis de contacto (Dooms-Goossens, 1997).



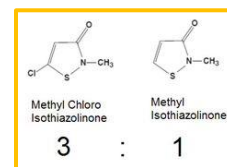
6.1.3- Geraniol

El geraniol es la fragancia más usada y la que más alergias registra. Su fórmula química es 2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, nº 78 del anexo III y también forma parte de “fragancia mix I” (Arribas y col, 2012). Este compuesto es incoloro, tiene olor a rosas y en el sector que más se usa es en la perfumería. Las irritaciones más comunes del geraniol se observan cuando se sobrepasa la concentración máxima permitida o cuando el contacto con la sustancia es muy frecuente. Está relacionada con la aparición de dermatitis alérgica de contacto y aparición de ronchas (Lapczynski, 2007).



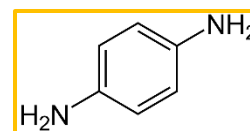
6.2- Kathon C G

La sustancia conocida como “Kathon C G”, está compuesta por “metilcloroisotiazolinona/ isotiazolinona” y se usa en cosmética por su poder conservante. Al contrario que las fragancias, este compuesto no está en el anexo III del Reglamento, sino en el anexo V, que enumera las sustancias que pueden ser usadas como conservantes. La concentración máxima es 0,0015 % (de una mezcla en la proporción 3:1 de 5-cloro-2-metil- 3,4-isotiazolona y de 2-metil-3,4-isotiazolona). Esta proporción, aunque esté permitida, causa gran cantidad de dermatitis alérgica de contacto y es uno de los principales responsables de esta, tanto en cosméticos como en los productos de limpieza del hogar (Lundov y col, 2011). El kathon C G se usa en combinación con un compuesto llamado “fenoxietanol”, que no causa alergia. Se ha demostrado que una crema común se puede conservar con una concentración de kathon C G de 5mg/Kg y 0,4% de fenoxietanol, sin embargo, la concentración máxima permitida es de hasta 100 mg/Kg del alérgeno y es a partir de las 10mg/Kg cuando se empiezan a presentar las reacciones (Lundov y col, 2011). En Europa, ha aumentado el uso de este potente conservante y está provocando un aumento en las reacciones alérgicas, tanto en adultos como en niños (Conde-Salazar y Heras, 2007).



6.3- Para-fenilendiamina- (PPD)

La PPD es uno de los componentes de los tintes capilares produciendo una coloración temporal del cabello. Es la sustancia responsable del mayor número de alergias causadas por este tipo de cosméticos, si bien, en los últimos años ha descendido su incidencia. Cuando se produce la oxidación de la molécula al estar en contacto con el aire, se produce el intermedio, el 2- metilPPD, y es cuando se convierte en sensibilizante (De Groot, 1998). A pesar de ser un colorante, está regulado en el anexo III del Reglamento 1223/2009 (nº 8) y no en el anexo IV dedicado a los colorantes. El PPD está presente en la mayoría de tintes, no sólo aquellos de peluquería, sino también en los que se venden directamente al consumidor (Guerra-Tapia y González-Guerra, 2014). La dermatitis alérgica de contacto es la reacción más frecuente del uso del PPD, pero se puede evitar gracias al uso de un componente, el metoximetil que reacciona con el PPD y se forma el metoximetil-PPD, que no tiene tan alto potencial sensibilizante (Goebel y col, 2013).



6.4- Consideraciones finales

Actualmente, parece observarse un aumento en la frecuencia de las reacciones alérgicas por la utilización de productos cosméticos, quizás motivado por diversos factores. No cabe duda de que el consumidor está mejor informado, lo que conlleva a que comunique cualquier caso de efecto adverso que le pueda producir el uso de un cosmético, toda vez que se dispone de un sistema más eficiente en la notificación y estudio de los distintos casos.

Al respecto, España dispone de un sistema de vigilancia de efectos no deseados de productos cosméticos y de cuidado personal (Sistema Español de Cosmetovigilancia), que es el

sistema de validación y evaluación de las notificaciones de efectos no deseados, tanto por los organismos oficiales y profesionales de la salud, como por los consumidores, este sistema permite en caso necesario tomar las medidas oportunas para eliminar o reducir el riesgo para la salud pública. Para facilitar la notificación, la AEMPS tiene en su página web: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/cphp/home.htm>, unas instrucciones claras a seguir para notificar casos de efectos no deseados.

Por otro lado, parece razonable pensar que, dado que la utilización de cosméticos es cada vez más frecuente, el aumento en la aparición de reacciones adversas se deba al incremento de la exposición a las sustancias sensibilizantes.

Con el objeto de garantizar la seguridad de los productos cosméticos, la legislación actual establece una serie de requisitos que deben cumplir los productos y las empresas responsables, los cuales se podrían sintetizar en los siguientes (AEMPS, 2016):

- Obligatoriedad que poseen las empresas en cumplir las buenas prácticas de fabricación y en presentar la correspondiente declaración responsable de inicio de actividad.
- Presentar a la Comisión Europea a través del Portal Europeo de Notificación de Producto Cosméticos (CPNP) cierta información sobre la composición, el etiquetado y comercialización, de cada producto que introduzcan en el mercado.
- Señalar en el etiquetado las menciones obligatorias, especialmente aquellas que tienen que ver con los ingredientes y la composición, con la identificación del cosmético y del responsable, la información sobre el modo de uso y las advertencias y/o precauciones a tener en cuenta a la hora de su utilización.
- Realizar la evaluación de la seguridad teniendo en cuenta el perfil toxicológico de cada uno de sus ingredientes y tener a disposición de las autoridades sanitarias un expediente de información que incluya, entre otra información, una descripción del producto y un informe sobre su seguridad.
- Disponer de un sistema de gestión que permita registrar y evaluar los efectos no deseados relacionados con el uso de sus cosméticos que le sean comunicados, así como el deber de informar sobre los riesgos para la salud humana a las autoridades competentes.

Todas estas obligaciones establecidas legalmente deberán apoyarse en un buen sistema de control del mercado y en estudiar la composición de determinados cosméticos. Si bien, este último control supone un importante esfuerzo para las administraciones públicas encargadas de velar por la seguridad de los cosméticos. Como ejemplo, en el caso de las fragancias, se requieren técnicas complejas que permitan determinar y cuantificar cada una de ellas, en los rangos que están legalmente establecidos. La más usada es la cromatografía de gases, con la que se reconocen las sustancias volátiles, se puede usar por sí misma o en combinación con una espectroscopía de masas. Otra técnica es la cromatografía líquida, pero esta precisa de la ayuda de la espectroscopía de masas para determinar de qué sustancia se trata (Chaintreau, 2007).

Por último, para evitar las reacciones alérgicas, es necesario que el consumidor sea consciente de los componentes a los que es alérgico, pudiendo hacer uso de los denominados “patch test”, parches a los que se les incorpora el alérgeno en una zona una zona delimitada, se adhiere a la piel y se observa si genera reacción (Nigam, 2009).

7- Conclusiones

PRIMERA- Si bien las reacciones alérgicas producidas por exposición a productos cosméticos no ponen en peligro la vida del paciente, están siendo cada vez más frecuentes.

SEGUNDA- Se han encontrado gran cantidad de artículos relacionados con alergias a productos cosméticos, y las sustancias que con más frecuencia se relacionan a estos procesos alérgicos son p-fenilendiamina, geraniol, limoneno, eugenol y kathon C G.

TERCERA- Las fragancias utilizadas como ingredientes de los cosméticos son el grupo de sustancias que más reacciones alérgicas producen, especialmente; eugenol, limoneno y geraniol.

CUARTA- Se ha evidenciado que los cosméticos elaborados a base de compuestos naturales no están exentos de producir reacciones alérgicas en los consumidores, pues gran cantidad de sustancias potencialmente sensibilizantes están presentes en ingredientes de origen natural.

QUINTA- Las buenas prácticas de fabricación, el control del mercado llevado a cabo por las Autoridades Sanitarias y la información clara y veraz que se le debe facilitar al consumidor, son las únicas herramientas válidas para disminuir el número de reacciones alérgicas por la utilización de cosméticos.

8- Bibliografía

1. AEMPS. (2015). Memoria de actividades 2015. <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2015>.
2. AEMPS. (2016). Garantías Sanitarias de los productos cosméticos. Nota informativa COS 2/2016. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/cosmeticosHigiene/2016/docs/COS_2-2016-garantias-sanitarias.
3. AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/buscador/home.htm?query=cosmetovigilancia>
4. Arribas, M. P., Soro, P., Silvestre, J. F. (2012) "Dermatitis de contacto alérgica por fragancias. Parte I". *Actas Dermo-Sifiliográficas*; 103(10): 874-879.
5. Arribas, M. P., Soro, P., Silvestre, J. F. (2013) "Dermatitis de contacto alérgica por fragancias. Parte II". *Actas Dermo-Sifiliográficas*; 104(1): 29-37.
6. Chaintreau, A. (2007). Analytical methods to determine potentially allergenic fragrance-related substances in cosmetics. In *Analysis of Cosmetic Products*(pp. 257-275). Elsevier Amsterdam.
7. Conde-Salazar, L., Heras, F. (2007) "Nuevos alérgenos en cosmética". *Piel*; 22(4): 161-162.
8. Cosing Database, European Comission: https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/cosing_es
9. Dooms-Goossens, A., Karlberg, A. T., (1997) "Contact allergy to oxidized *d*-limonene among dermatitis patients". *Contact dermatitis* 36(4) 201-206.

10. Goebel, C., Troutman, J., Hennen, J., Rothe, H., Schlatter, H., Gerberick, G. F., Blömeke, B. (2014) "Introduction of a methoxymethyl side chain into p-phenylenediamine attenuates its sensitizing potency and reduces the risk of allergy induction". *Toxicology and applied pharmacology*; 274(3): 480-487.
11. González-Muñoz, P., Conde-Salazar, L., Vañó-Galván, S. (2014) "Allergic contact dermatitis caused by cosmetic products". *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*; 105(9): 822-832.
12. Guerra-Tapia, A., Gonzalez-Guerra, E. (2014) "Cosméticos capilares: tintes". *Actas dermo-sifiliograficas*; 105(9): 833-839.
13. Imagen [Internet]. [Última consulta: 15/08/2017]. Disponible en: <https://coyotitos.com/wp-content/uploads/2016/04/esto-es-lo-que-le-pasa-a-tu-cuerpo-cuando-dejas-de-usar-productos-cosmeticos-600x357.jpg>
14. Imagen [Internet]. [Última consulta: 26/08/2017]. Disponible en: <https://previews.123rf.com/images/minur/minur1510/minur151000015/46970899-El-afeitar-espuma-crema-m-quina-de-afeitar-para-antes-del-afeitado-o-productos-para-despu-s-del-afei-Foto-de-archivo.jpg>
15. Imagen [Internet]. [Última consulta: 29/08/2017]. Disponible en: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/63/EMminor2010.JPG/1200px-EMminor2010.JPG>
16. Imagen [Internet]. [Última consulta: 30/08/2017]. Disponible en: <http://4.bp.blogspot.com/-PjwMeZ4wuSE/T6ZNCgsP5wI/AAAAAAAAAVA/GUH3XPr0lfk/s1600/dermatitis+irritativa+eczemas.jpg>
17. Imagen [Internet]. [Última consulta: 30/08/2017]. Disponible en: <https://image.jimcdn.com/app/cms/image/transf/none/path/sefa62a35413a4694/image/i6fe6f43ec7ccf47a/version/1485273299/image.jpg>
18. Imagen Kylie Cosmetic [Internet]. [Última consulta: 29/08/2017]. Disponible en: <https://itsalefromtheblog.wordpress.com/2016/08/12/kylie-lip-kit-cuidado-con-las-copias/>
19. Imagen Quimica en casa [Internet]. [Última consulta: 1/09/2017]. Disponible en: https://www.google.es/search?hl=es&authuser=0&tbm=isch&sa=1&q=para-fenilendiamina+formula&oq=para-fenilendiamina+formula&gs_l=psy-ab.3...59779.60585.0.60763.7.7.0.0.0.0.152.571.2j3.5.0....0...1.1.64.psy-ab..2.0.0.8NnYK96_fI0#imgcr=ssmwgtwFLInzxM:
20. Kieć-Swierczyńska, M., Krecisz, B., Swierczyńska-Machura, D. (2006) "Contact allergy to fragrances". *Medycyna pracy*; 57(5): 431-437.
21. Laguna, C., De La Cuadra, J., Martín-González, B., Zaragoza, V., Martínez-Casimiro, L., Alegre, V. (2009) "Allergic contact dermatitis to cosmetics". *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*; 100(1): 53-60.
22. Lapczynski, A., Bhatia, S. P., Foxenberg, R. J., Letizia, C. S., Api, A. M. (2008) "Fragrance material review on geraniol". *Food and Chemical Toxicology*; 46(11): 160-170.
23. Leiva-Salinas, M., Francés, L., Silvestre, J F. (2014) "Update on Allergic Contact Dermatitis Due to Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone and Methylisothiazolinone"; 105: 840-846

24. Lundov, M, D., Zachariae, C, Johansen, J. D. (2011) "Methylisothiazolinone contact allergy and dose-response relationships" *Dermatitis contact*; 64: 330-336
25. Nigam, P. K. (2009) "Adverse reactions to cosmetics and methods of testing". *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*; 75(1): 10.
26. Pons-Guiraud, A. (2004) "Allergie et cosmétiques". *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*; 44: 682-685.
27. Real Decreto 1599/1997, de 17 de octubre, que recoge la regulación de los productos cosméticos. BOE núm. 261, de 31 octubre de 1997.
28. Reglamento (CE) 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de noviembre de 2009, sobre los productos cosméticos. Diario Oficial de la Unión Europea L 342, de 22 de diciembre de 2009.
29. Reglamento (CE) 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE y se modifica el Reglamento (CE) nº. 1907/2006. Diario Oficial de la Unión Europea L 353, de 31 de diciembre de 2008.
30. Reglamento (UE) 655/2013 de la Comisión, de 10 de julio de 2013, por el que se establecen los criterios comunes a los que deben responder las reivindicaciones relativas a los productos cosméticos. Diario Oficial de la Unión Europea L 190, de 11 de julio de 2013.
31. Sánchez León, R. C., Borja Guerrero, B. (2012) "Sustancias de origen natural con potencial sensibilizante, incluidas en el anexo III del real decreto 1559/1997, de 17 de octubre sobre productos cosméticos" IX Jornadas de inspección farmacéutica "protegiendo a los ciudadanos". Barcelona, marzo 2012.
32. Sanex [Internet]. [Última consulta: 29/08/2017]. Disponible en: <http://www.sanex.es/sanex-zero-piel-normal>
33. Travassos, A.R., Claes, L., Boey, L., Drieghe, J., Goossens, A. (2011) "Non-fragrance allergens in specific cosmetic products" *Contact Dermatitis*; 65(5), 276-285.
34. Żukiewicz-Sobczak, W. A., Adamczuk, P., Wróblewska, P., Zwoliński, J., Chmielewska-Badora, J., Krasowska, E., ... & Koźlik, J. (2013). Allergy to selected cosmetic ingredients. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 30(5), 307.