



*DISRUPTORES ENDOCRINOS PRESENTES EN PERFUMES Y SU EFECTO EN
LA SALUD HUMANA*

ERIKA NATALIA RODRÍGUEZ BAUTISTA

LIZETH VALERIA RODRÍGUEZ CHARRY

Msc PATRICIA CIFUENTES PRIETO

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO
MONOGRAFÍA
BOGOTÁ, NOVIEMBRE DE 2022



*DISRUPTORES ENDOCRINOS PRESENTES EN PERFUMES Y SU EFECTO EN
LA SALUD HUMANA*

APROBADA _____

JURADOS

ASESOR

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO
MONOGRAFÍA
BOGOTÁ, NOVIEMBRE DE 2022

Dedicatoria

Le dedicamos este trabajo a nuestras familias en especial a nuestros padres, sin su apoyo, compañía y esfuerzo no hubiese sido posible llegar hasta este momento. Por alentarnos a seguir adelante pese a todas las adversidades y por enseñarnos que los obstáculos nos hacen más fuertes.

También a la vida por permitirnos vivir tantos momentos de felicidad, tristeza, emoción y esperanza junto con nuestros compañeros.

Agradecimientos

Agradecemos a nuestras familias por ser el apoyo y motivación para culminar el trabajo. A la docente Patricia Cifuentes por la paciencia, entrega y ayuda en este proceso académico. Al docente Alejandro Castaño por darnos sus aportes. Al programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico y a la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca por abrirnos sus puertas y permitirnos crecer profesionalmente.

Contenido

Índice de figuras	6
Índice de tablas	7
Resumen	8
Introducción	9
1. Antecedentes	11
2. Marco teórico.....	17
2.1 Bases teóricas	17
2.1.2 Disruptor endocrino.	17
2.1.3 Efectos de los disruptores endocrinos en la salud	18
2.1.4 Tipos de disruptores endocrinos	20
2.1.6 Disruptores endocrinos presentes en perfumes	21
2.1.7 Absorción de los disruptores endocrinos	24
2.1.8 Perfumes.....	27
2.1.8.1 Clasificación.....	28
2.1.8.2 Componentes.	28
3. Diseño metodológico	32
3.1 Tipo de investigación	32
3.2 Universo, población y muestra	32
3.3 Técnicas y procedimientos	32
4. Resultados	34
5. Discusión	38
5.1 Sustancias que actúan como disruptores endocrinos en perfumes.....	38
5.2 Efectos sobre la salud	39
5.3 Medición de disruptores endocrinos y sus metabolitos en humanos	41
5.4 Poblaciones afectadas.....	43

5.5 Técnicas.....	45
5.6 Tipos de disruptores	46
6. Conclusiones	47
7. Referencias bibliográficas	48
8. Anexos	59
Anexo 1: Clasificación por categoría de la bibliografía encontrada con respecto a los disruptores endocrinos en perfumes	59

Índice de figuras

Figura 1: Posibles vías de penetración de sustancias en la piel.....	25
Figura 2 Distribución de la bibliografía encontrada sobre disruptores endocrinos en perfumes por año.....	34
Figura 3 Distribución mundial de los estudios sobre DE en perfumes	35
Figura 4 Distribución de la bibliografía seleccionada por categorías	36
Figura 5 Sustancias descritas como disruptores endocrinos en búsqueda bibliográfica.....	38
Figura 6 Poblaciones afectadas por los disruptores endocrinos presentes en perfumes según revisión bibliográfica	43
Figura 7 Poblaciones de mujeres estudiadas según la revisión bibliográfica	44

Índice de tablas

Tabla 1 Principales disruptores endocrinos encontrados en perfumes	23
Tabla 2: Componentes usados en la elaboración de perfumes.....	29
Tabla 3 Principales sustancias y sus metabolitos encontrados en diferentes muestras biológicas	42



UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA
*DISRUPTORES ENDOCRINOS PRESENTES EN PERFUMES Y SU EFECTO EN
LA SALUD HUMANA*

Resumen

En los últimos años el consumo de perfumes ha aumentado, por ello las industrias han optado por el uso de productos sintéticos que reducen costos y mejoran la calidad del producto final. Muchos de esos componentes se han identificado como disruptores endocrinos los cuales afectan la homeostasis del cuerpo porque pueden ejercer un efecto agonista o antagonista en diferentes ejes hormonales, que a su vez genera diferentes efectos en la salud como lo son problemas reproductivos, problemas metabólicos, cáncer, algunos se han descrito como obesógenos, entre otros convirtiéndose en un factor predisponente para la presentación de enfermedades.

En este trabajo se realizó una revisión documental en diferentes bases de datos, donde se identificaron como principales disruptores endocrinos en perfumes a los ftalatos (DEP y DEPH), parabenos, almizcles sintéticos (almizcles macrocíclicos y policíclicos), igualmente estas sustancias y sus metabolitos han sido encontrados en diferentes muestras, especialmente orina, lo cual ha sido relacionado con el uso de fragancias. Asimismo, se ha identificado un mayor riesgo de exposición de estos compuestos en mujeres por la frecuencia de uso productos perfumados y en poblaciones vulnerables a cambios hormonales como los niños y mujeres en embarazo.

PALABRAS CLAVE: Disruptores endocrinos, perfumes, efectos en la salud

ESTUDIANTES: Erika Natalia Rodríguez Bautista

Lizeth Valeria Rodríguez Charry

ASESORA: Patricia Cifuentes Prieto

FECHA: 17 de noviembre de 2022

Introducción

En la actualidad la industria cosmética ha logrado expandirse de tal forma que sus productos hacen parte de la rutina de hombres, mujeres y niños, quienes se encuentran expuestos por vía inhalatoria y dérmica¹ a los compuestos de estos productos.

Uno de los productos cosméticos que es comúnmente usado es el perfume, el cual además de fragancias, contiene gran cantidad de sustancias químicas que permiten conservar sus características como estabilidad, consistencia y olor durante su vida útil. Entre esos compuestos se puede encontrar ftalatos^{2,3}, parabenos^{4,5}, almizcles sintéticos⁶, entre otros, sin embargo, se ha documentado en diversos estudios que muchas de estas sustancias son conocidas por ejercer un efecto de disrupción endocrina en el cuerpo humano⁷⁻⁹.

Los perfumes son utilizados por gran parte de la población, en el caso de Colombia se estima que una persona puede comprar un perfume cada cuatro meses y Latinoamérica se ubica como el segundo mayor consumidor de perfumes, seguido de Europa¹⁰. Lo anterior demuestra que es un producto de uso constante, que incluso puede llegar a ser aplicado varias veces al día por lo cual es importante analizar su posible bioacumulación junto con los efectos negativos que pueda tener su uso.

Debido a sus efectos sobre el sistema endocrino, desde hace varios años se ha establecido una lista de disruptores endocrinos desde la Comisión Europea¹¹ y se han expuesto estudios desde organizaciones como la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) o la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹², sin embargo, la reglamentación sobre el uso de estas sustancias no es del todo clara en muchos países, como por ejemplo en Colombia, por lo cual, es importante realizar investigaciones que continúen dando argumentos que sustenten la necesidad de

evaluar el uso de estas sustancias en la fabricación de productos cosméticos, en este caso perfumes.

Teniendo en cuenta lo anterior se propone realizar una búsqueda documental que permita identificar los componentes en perfumes que puedan ejercer un efecto como disruptores endocrinos en la población en general, así como los estudios que evidencien los posibles efectos de los disruptores en la salud humana.

El presente trabajo se enmarca en la temática de la presencia de disruptores endocrinos en diferentes productos¹³ y alimentos, el cual ha sido un campo que se ha venido desarrollando desde hace varios años, particularmente en la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, por lo cual se busca seguir avanzando en este campo investigativo. Igualmente, con este trabajo se busca aportar con la categorización y la regulación del uso de estas sustancias en perfumes mediante el establecimiento de normatividad adecuada por parte de las entidades correspondientes, así como dar información a los usuarios sobre los efectos que puede ocasionar el uso de estos.

En relación con los objetivos propuestos como objetivo general se plantea Analizar la relación entre los disruptores endocrinos presentes en los componentes de perfumes y los efectos que pueden ocasionar en la salud humana. Como objetivos específicos se propone:

1. Identificar según el reporte de la literatura los principales componentes de los perfumes que actúan como disruptores endocrinos y sus efectos sobre la salud humana.
2. Reconocer las principales poblaciones afectadas por los disruptores endocrinos debido al uso de perfumes

1. Antecedentes

Son diversos los estudios que se han realizado con respecto a la presencia de disruptores endocrinos en perfumes y otros productos cosméticos, así como los efectos de éstos sobre la salud. La investigación de Schereus *et al.*¹⁴ en el 2005 evaluó la interacción de 5 compuestos de almizcle policíclico comunes en las fragancias y 7 filtros UV con receptores para estrógenos, andrógenos y progesterona de líneas celulares humanas modificadas. Entre los resultados es importante destacar que se encontraron cuatro compuestos de almizcle policíclico que funcionan como antagonistas de los receptores utilizados a altas concentraciones, sin embargo, dos almizcles policíclicos tuvieron respuestas a concentraciones muy bajas con los receptores estrogénicos por lo que se considera necesario continuar estudiando la interacción de estos disruptores en modelos *in vivo*.

Roosens *et al.*⁶ en el 2007 realizaron un estudio que determinó la presencia de cuatro diferentes almizcles sintéticos y sus perfiles de exposición mediante cromatografía de gases en productos cosméticos, entre los que estaban los perfumes. Los resultados encontrados muestran que, de los seis tipos de productos analizados, los perfumes tuvieron una mayor concentración de almizcles sintéticos, siendo predominantes los almizcles 7-acetil-1,1,3,4,4,6-hexametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (AHTN) y 1,3,4,6,7,8-hexahidro-4,6,6,7,8,8-hexametilciclopenta- γ -2-benzopirano (HHCB).

La investigación llevada a cabo por Boberg *et al.*⁴ durante el 2010 mostró que muchos de los preservantes que poseen la mayoría de los productos de belleza, entre estos los perfumes, contienen parabenos y ftalatos. Esto se identificó mediante la inoculación de sustancias cosméticas en ratones, comprobando que existe absorción de estos componentes dependiendo de su estructura molecular, debido a que se encontraron estos de forma completa o parcial (glicina o conjugados de sulfato)

suspendidos en fluidos como orina y sangre; en esta investigación se aclara que son necesarios más estudios para verificar si existe bioacumulación en tejidos.

En cuanto a la normativa frente al uso de ftalatos es clara y se menciona en diferentes artículos, como el realizado en el año 2011 por Sánchez et al¹⁵ donde se indica el estudio realizado sobre 70 productos encontrados en el comercio canadiense, en los que se analizan los niveles de ftalatos según la norma europea y la FDA. Se identificó la presencia de ftalatos de tipo dietil- ftalato (DEP), dibutilftalato (DBP) y di(2-etilhexil) ftalato (DEHP) en más del 81,4% de los productos analizados, donde cuatro de los productos no cumplían con la normativa establecida, demostrando que, aunque los niveles permitidos están claros en la normativa, en algunos productos no se cumplen.

Siguiendo la línea de los ftalatos que mayormente se encuentran en productos cosméticos, en el mismo año el estudio de Koniecki et al¹⁶ demostró la presencia de ftalatos de cadena corta, principalmente DEP en productos cosméticos comerciales, el análisis arrojó que la mayor fuente de exposición a este tipo de componentes son principalmente las fragancias y lociones. En cuanto a la metodología se usó la cromatografía de gases acoplada a espectrofotometría de masas para identificar sustancias como DEP, dimetil-ftalato (DMP), diisobutil-ftalato (DiBP), di-n-butil- ftalato (DnBP) y DEHP en los productos cosméticos; seguido a ello para analizar la posible exposición dérmica se realizó un algoritmo que determina el porcentaje de absorción mediante la evaluación de parámetros como la concentración de ftalatos en el producto, la frecuencia del uso del producto, cantidad del producto por aplicación (obtenidos de encuestas y bases de datos), factor de retención y absorción percutánea, esta última se realizó por medio de un ensayo *in vitro* en células de ratón.

En cuanto a otros experimentos, Orecchio et al² en su trabajo estableció un método para medir ésteres de ácido de ftalato (PAE) en productos de cuidado personal. Se detectaron 15 ftalatos en productos cosméticos como perfumes para hombre, after

shave, colonias y eau toilette (todos los anteriores entran en la categoría de perfumes). Entre estas muestras se incluyeron perfumes falsificados. La determinación se llevó a cabo mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas (GS-MC) usando diferentes estándares.

En los resultados obtenidos cabe destacar que de los 15 ftalatos analizados solo 4 fueron encontrados en cantidades apreciables: DEP, DiBP, DnPB y DEHP y los ftalatos analizados representaron entre el 0,002 al 1% del peso del perfume, se resalta que DEP fue el ftalato mayormente encontrado al ser un solvente usado con frecuencia. Estos ftalatos han sido prohibidos en años recientes en Europa, por lo cual los perfumes más antiguos tienen mayor concentración de estos ftalatos, así como en los perfumes falsificados; estos hallazgos son importantes porque representan los ftalatos que posiblemente se puedan encontrar en perfumes.

En la investigación realizada en el 2016 por Al-Saleh et al³ se buscó conocer la presencia de los ftalatos DMP, DEP, DBP, BBP (benzil-butil ftalato) y DEHP en 47 perfumes de diferentes marcas obtenidos en el mercado de Arabia Saudí utilizando también GS-MC. Entre estos ftalatos identificados se destaca que DEP es el encontrado en mayor concentración, pero en la normativa no existe regulaciones frente a su uso.

A nivel reproductivo se han realizado diversos estudios analizando las posibles repercusiones del uso de ftalatos y fenoles en productos cosméticos principalmente en mujeres gestantes; así se demuestra durante el 2018 en la investigación realizada por Nakiwala et al¹⁷ donde se analiza la forma en que los disruptores endocrinos pueden llegar a afectar a mujeres embarazadas y sus fetos. En este estudio se hizo un seguimiento a 135 embarazadas y sus fetos, principalmente de sexo femenino, evaluando durante 5 años de vida la presencia de algún tipo de retraso mental como consecuencia de la exposición materna a los ftalatos.

En el mismo año se realizó un estudio por Huang et al.¹⁸ en el cual se determinó la presencia de ftalatos en el aire y la concentración de monoésteres de ftalato en orina con el fin identificar la exposición a estas sustancias en vendedores de cosméticos, perfumes y ropa en tiendas departamentales. Con respecto a estas mediciones fueron realizadas con cromatografía líquida y de gases acoplada a espectrometría de masas.

En el estudio se encontró que había presencia de los metabolitos MEP (Monoetil ftalato), MBP (Monobutil ftalato) y MEHP (Mono-2-etilhexil ftalato) en todas las muestras de orina, estando los niveles más elevados de ftalatos en vendedores de cosméticos y perfumes; con relación a la exposición por presencia de ftalatos en el aire se encontró en gran cantidad DEHP, seguido de DEP y DBP. Los hallazgos del estudio apoyan la hipótesis de que la exposición ocupacional de ftalatos puede representar un riesgo de afectación hepática y antiandrogénica, demostrando la relación que existe entre la exposición a ftalatos y su concentración en el cuerpo después del uso de perfumes.

Retomando la importancia de los ftalatos y parabenos en el 2020 Chebbi et al.⁵ en su investigación realiza la medición de ftalatos de cadena corta y parabenos en productos cosméticos mediante GC-MS y se mide la actividad estrogénica de éstos a través del método Yeast Estrogen Screen (YES). Como resultados del estudio se encuentra en los productos analizados una baja respuesta estrogénica, sin embargo, la mayor actividad encontrada fue en cremas y perfumes, mencionando que este efecto estrogénico en los perfumes puede deberse al Bisfenol A, DEHP y DEHS, confirmando que es posible detectar sustancias de carácter estrogénico en perfumes.

Alfonso et al.¹³ en su tesis desarrollada en el 2020 determinaron la presencia de sustancias con actividad estrogénica en 10 productos cosméticos mediante la técnica

YES, encontrando que había una concentración >4 ng/L de estas sustancias en cuatro de los productos revisados y que pueden estar relacionados con el uso de parabenos, fragancias y benzofenona utilizados en la fabricación de los cosméticos estudiados.

Con respecto a los posibles efectos que pueden generar los disruptores endocrinos se resalta el estudio realizado en el 2021 por Sirotkin et al.¹⁹ donde se evalúan los efectos generados por el dióxido de titanio, uno de los agentes de conservación que se ha venido implementando en la actualidad en los productos cosméticos, principalmente en perfumes de consistencia untuosa; el análisis fue realizado en células cultivadas de la granulosa ovárica, identificando que este producto genera toxicidad en este tipo de células.

Aunque varios estudios han demostrado que en sí los ftalatos no producen un efecto sistémico adverso, poco se ha evaluado el efecto acumulativo al cual se enfrentan diariamente las personas, este es el caso del trabajo desarrollado por Chang Wei et al.²⁰ donde se realiza una correlación entre la exposición de mezclas de ftalatos y el riesgo de generar pérdida recurrente del embarazo en mujeres en edad reproductiva, pues éstas se ven más afectadas al usar productos de belleza y de cuidado personal que contengan estos compuestos. Mediante la correlación de análisis demográficos, estadísticos y medición de metabolitos como ftalatos y creatinina mediante HPLC en muestras de orina de mujeres en edad reproductiva. Demostrando que la exposición simultánea, diaria y acumulativa a mezclas de esos compuestos podrían generar un problema a nivel reproductivo

Igualmente, en el trabajo de Harley K et al.²¹ demostró que una exposición recurrente desde etapas muy tempranas a este tipo de compuestos presentes en productos de cuidado personal, puede representar una alteración en cuanto al desarrollo de adolescentes tanto hombres como mujeres, siendo esta últimas las que representan

un desarrollo reproductivo a una corta edad, provocado por la acumulación de compuestos como ftalatos, parabenos y fenoles.

2. Marco teórico

2.1 Bases teóricas

2.1.1 Eje hipotálamo- hipófisis-gonadal y su función

Dentro de los diferentes ejes hormonales que realizan la homeostasis en el ser humano existe el eje gonadal, el cual está encargado de controlar la función reproductora²². Siendo este un eje pulsátil y complejo donde interaccionan diferentes hormonas, el cual inicia con la estimulación de la hormona liberadora de gonadotropina (Gn-RH) que activa la producción en hipófisis de gonadotropinas (LH: hormona luteinizante y FSH: hormona foliculoestimulante), éstas a su vez activan y regulan a diferentes hormonas en el caso de las mujeres activa la liberación de esteroides sexuales como estrógenos (estradiol y estrona), progesterona y andrógenos. En los hombres mediante la activación de progesterona y andrógenos. Estas hormonas son capaces de desarrollar las características sexuales tanto de hombres como mujeres, asimismo como regular la fisiología reproductiva²².

2.1.2 Disruptor endocrino.

Los disruptores endocrinos corresponden a *“un conjunto diverso y heterogéneo de compuestos químicos y naturales exógenos, capaces de alterar la síntesis, liberación, transporte, metabolismo, enlace, acción o eliminación de las hormonas naturales en el organismo”*²³ que pueden ser de diferente origen ya sea creados por el ser humano o de origen natural.

Se puede entrar en contacto con los disruptores endocrinos (DE) al ingerir alimentos, polvo o agua que los contengan, así como inhalar partículas a través de su absorción por la piel; estas sustancias también pueden pasar al feto durante el embarazo o a los bebés a través de la leche materna¹.

2.1.3 Efectos de los disruptores endocrinos en la salud

El estudio de los disruptores endocrinos se ha dado desde el siglo pasado y se ha intensificado en las últimas dos décadas debido a los efectos que se observan en los animales de laboratorio y salvajes, así como en seres humanos, entre los que se encuentran *“la feminización de machos, comportamiento sexual anormal, defectos de nacimiento, proporciones sexuales alteradas, decrecimiento de la densidad espermática, disminución en el tamaño de los testículos, cáncer de seno, cáncer testicular, fallas reproductivas y disfunción tiroidea”*²⁴ .

Además de los efectos mencionados, se puede decir que a nivel general los disruptores endocrinos generan varias alteraciones en diferentes sistemas. Entre las afectaciones se pueden encontrar²³:

- En el sistema reproductor masculino pueden reducir la calidad del semen y generar infertilidad, malformaciones en el sistema durante el desarrollo fetal e inducir tumores en los testículos
- En el sistema reproductor femenino puede llevar a un desarrollo de la pubertad de forma precoz, disminuir la fertilidad, relacionarse con el desarrollo de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), causar endometriosis y pueden implicarse en el desarrollo de cáncer de ovario y de mama.

- Se relacionan con el desarrollo de tumores en diversos órganos como próstata y tiroides, llevando también a un posible desarrollo de cáncer.
- Diferentes trastornos neurológicos, los cuales pueden ser consecuencia de la exposición a disruptores endocrinos durante el desarrollo embrionario por las interferencias que causan en los ejes hipotálamo-hipófisis y en hormonas en circulación.
- Pueden estar involucradas en enfermedades metabólicas de alta incidencia como la obesidad y la diabetes.

Estas sustancias en bajas concentraciones se cree que no tienen un impacto significativo en la salud, sin embargo, se deben considerar las consecuencias que pueden generar en el futuro, en generaciones posteriores y en grandes poblaciones. Igualmente se debe tener en cuenta los efectos que pueden tener las sustancias disruptoras endocrinas al suministrarse en mezclas e interactuar entre ellas¹².

Como se evidenció en los diferentes estudios presentados previamente los ftalatos son uno de los disruptores endocrinos más estudiados y encontrados en productos cosméticos y en el perfume y se han asociado con alteraciones en la calidad del esperma, reducción de los niveles de testosterona y del factor 3 similar a la insulina que llevan a alteraciones en la función de los testículos y alteraciones de las hormonas tiroideas en fetos de mujeres en embarazo, que pueden conducir a retraso en el desarrollo y autismo¹. También se ha visto que tienen otras implicaciones en las mujeres, encontrándose una posible relación con partos prematuros en mujeres embarazadas⁵.

La problemática generada por los ftalatos ha llevado a que se haga mayor énfasis en poblaciones más vulnerables, como es el caso de las mujeres embarazadas y sus

fetos. En diferentes investigaciones se han identificado las complicaciones mentales que se pudiesen dar a largo plazo, en particular hay estudios donde a través de diferentes análisis hormonales y psiconeurológicos se llega a la conclusión que no existe ninguna evidencia que se vincule el uso de ftalatos y fenoles en productos cosméticos y el desarrollo mental de los fetos¹, por lo cual sus efectos aún no son concluyentes¹.

No obstante, existen determinadas sustancias que pueden generar toxicidad en el aparato reproductor principalmente en el femenino, un ejemplo de ello es el estudio con células *in vitro* que permite identificar el nivel de toxicidad y los posibles efectos que se dan en este tipo de tejidos. Tal es el caso del estudio de células de la granulosa ovárica ha permitido determinar que el uso de dióxido de titanio como una sustancia que se encuentra en algunos de los productos cosméticos puede generar apoptosis celular y alterar el comportamiento normal de la producción de determinadas hormonas, los niveles hormonales se ven afectados por la exposición de partículas de dióxido de titanio, de lo cual se puede inferir, que existe una desregulación en el sistema reproductivo femenino¹⁹.

2.1.4 Tipos de disruptores endocrinos

Los disruptores endocrinos estrogénicos imitan o inducen respuestas como lo hacen los estrógenos en seres humanos y animales, estos pueden ser de naturaleza química diversa y se pueden encontrar de forma natural en el ambiente (fitoestrógenos, bioflavonoides y micoestrógenos) o sintéticos (por ejemplo, parabenos, ftalatos, bisfenol A, entre otros)²⁴.

Por otro lado, los disruptores endocrinos de tipo androgénicos afectan principalmente la producción de testosterona y por consiguiente la de deshidroepiandrosterona (hormona activa)²⁵. En su mayoría los disruptores endocrinos de tipo androgénico son

de origen sintético. Dentro de los principales mecanismos en los cuales el disruptor interactúa son: sinergismo, donde las sustancias disruptoras afectan proteínas acompañantes de los andrógenos libres o afectan propiamente los receptores RA (receptor androgénico) ya sea bloqueándolos o estimulándolos.²⁶

2.1.5 Dosis respuesta en disruptores endocrinos

En cuanto a las dosis que puedan generar un efecto nocivo, ésta se realiza mediante el cálculo de las dosis mínimas de respuesta y el comportamiento de las curvas de dosis respuesta, las cuales son importantes al evaluar los efectos de los disruptores endocrinos, aclarando que este tipo de ensayos es de difícil cuantificación in vivo puesto que hay que tener en cuenta diferentes parámetros como lo son: ambiente, estímulo, tipo de retroalimentación que genera el disruptor o la selectividad del receptor²⁷

Lo anterior da como resultado curvas bifásicas o multifásicas, es decir, que es de difícil cuantificación. Aun así existe evidencia que componentes como el bisfenol A (BPA) y los ftalatos pueden producir efectos perjudiciales en dosis bajas²⁸, dependiendo de otros factores como lo son ventana de exposición, enfermedades preexistentes, género y vía de exposición²⁹.

2.1.6 Disruptores endocrinos presentes en perfumes

Las sustancias para obtener fragancias se han utilizado desde hace varios siglos, siendo en la antigüedad obtenidas principalmente de extractos y aceites de origen vegetal y animal, sin embargo, en la actualidad se han sustituido estas sustancias por otros compuestos químicos que aumentan la vida útil de los perfumes, modifican su

color, viscosidad e intensidad entre los que se encuentran alcoholes, ftalatos, parabenos, colofonio (una resina soluble en alcohol), salicilaldehído, entre otros (ver tabla 1). Se ha demostrado que estos compuestos pueden afectar los sistemas de señalización hormonal³⁰.

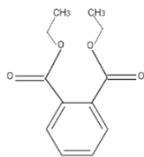
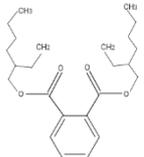
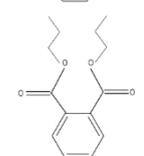
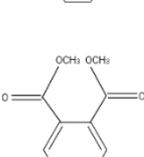
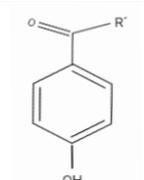
Un mecanismo que puede estar implicado en la disrupción hormonal que causan los compuestos presentes en la elaboración de fragancias se relaciona con la acción de la enzima aromatasas; esta enzima degrada los hidrocarburos aromáticos (como el benceno). Un aumento en la exposición a compuestos aromáticos causa el incremento en su producción llevando a un aumento en la biosíntesis de estrógeno³⁰.

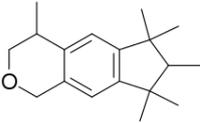
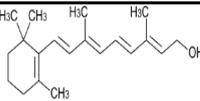
Algunas de las sustancias principalmente identificadas en los perfumes son los ftalatos, que corresponden a un grupo de sustancias químicas usadas en la elaboración de plásticos para hacerlos flexibles y resistentes. Éstos también pueden agregarse a otros productos como vinilos, detergentes, adhesivos, aceites lubricantes y productos de cuidado personal¹. Entre estos ftalatos, aquellos con bajo peso molecular se han correlacionado como disruptores endocrinos y pueden causar alteraciones cognitivas, alteraciones en el embarazo y en el sistema reproductivo¹². Algunos ftalatos encontrados en perfumes son el DEHP, di ciclohexilo (DHCP), DBP, DEP, DMP, DiBP, DnBP^{16,2,3,12}. Si bien los estudios los han encontrado en bajas concentraciones su presencia debe ser analizada debido a que pueden llegar a acumularse e interactuar entre ellos, por lo que se debe continuar evaluando su presencia en diferentes tipos de perfumes.

Igualmente pueden encontrarse los almizcles, siendo los más comunes los almizcles de xileno o cetona que son muy resistentes a la degradación y presentan una posible bioacumulación; detectados también en muestras de leche humana³¹. El almizcle nitro también es frecuentemente usado y es posible que tenga implicaciones sobre la proliferación celular en cáncer de mama humano¹².

También se utilizan los derivados como 4-NH₂-xileno almizclero, 2-NH₂-xileno almizcle y 2-NH₂-almizcle cetona, los cuales pueden tener una unión competitiva con los receptores estrogénicos. Otros almizcles utilizados son los de tipo policíclicos como HHCB y AHTN, sin embargo, los efectos relacionados con disrupción endocrina no están completamente comprobados, pero se cree que HHCB se puede relacionar con la activación transcripcional del receptor de estrógeno α y β y AHTN es un activador endocrino débil¹¹; también se ha encontrado que tanto HHCB como AHTN pueden depositarse en el tejido adiposo humano⁹.

Tabla 1 Principales disruptores endocrinos encontrados en perfumes

Sustancia		Estructura	Categoría química	Usos	Problemática descrita
Ftalato	DEP Dietil ftalato		Derivados de ésteres del ácido ftálico ³²	Disolvente, vehículo de fragancias y desnaturalizador de alcohol ³³	Tóxico para la reproducción, Categoría 2, según la UE ³⁴ Además de ser asociados con aumento del riesgo de abortos espontáneos ³⁵ .
	DEHP Dietilhexil ftalato			Transportadores de fragancias ³⁶	
	DBP Dibutil ftalato			Transportador de fragancia	
	DMP Dimetil ftalato			Solvente	
Parabenos			Son de diferente naturaleza química	Conservante	Pueden intervenir en la función mitocondrial normal e inclusive provocar daños en el ADN ¹² Pueden intervenir en la función

				mitocondrial normal e inclusive provocar daños en el ADN ¹²
Almizcles sintéticos (almizcles nitro y almizcles policíclicos)		Aroma químico sintético	Agente modificador y aditivo ³⁷	Son resistentes a degradación representando una posible bioacumulación principalmente en sistema reproductivo ^{12,38,39} . Son resistentes a degradación representando una posible bioacumulación principalmente en sistema reproductivo ^{12,38,39} .
Terpenos		Isopreno y derivados	Hacen parte de las sustancias que le dan la fragancia al producto	Algunos tienen actividad estrogénica y antiestrogénica ³⁴ . Algunos de ellos se cree que pueden estar relacionados con casos de telarquia precoz en niñas y ginecomastia en niños ⁴⁰ .

2.1.7 Absorción de los disruptores endocrinos

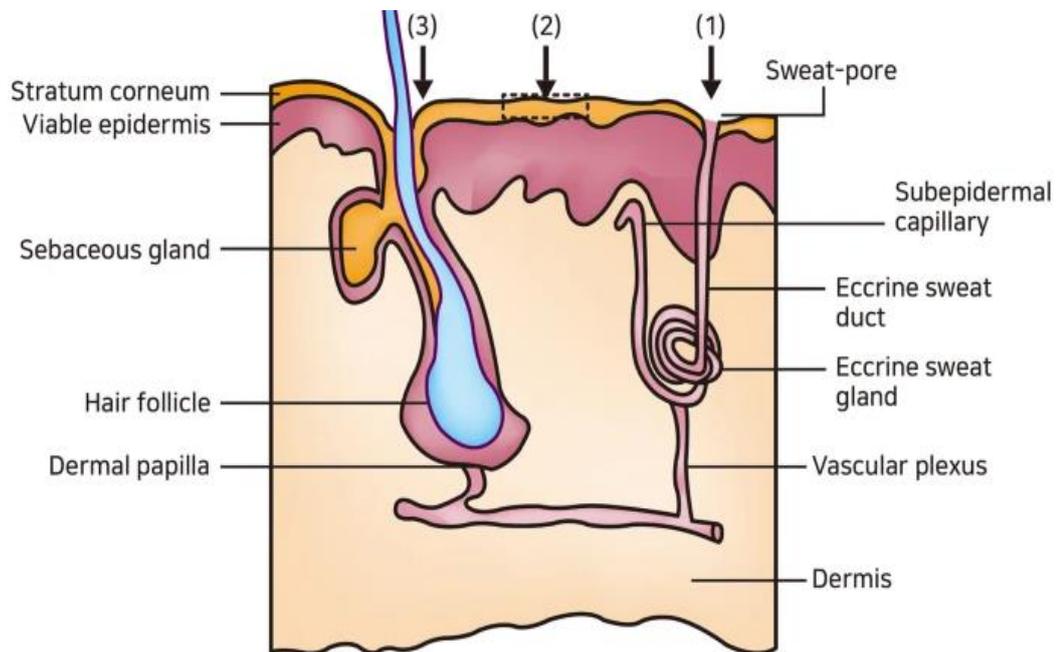
Las sustancias a nivel general pueden atravesar la piel en tres pasos: primero el producto penetra en la primera capa, segundo en la permeación pasa la sustancia a una segunda capa y en la reabsorción pasa la sustancia al sistema vascular⁴¹. En este proceso algunos compuestos son capaces de pasar las capas de la piel que son el estrato córneo, epidermis y dermis, siendo el estrato córneo relativamente impermeable con 15-30 capas de células muertas queratinizadas.

Existen varias vías por las cuales las moléculas pueden atravesar al estrato córneo y llegar a las capas inferiores (ver figura 1), entre estas vías es posible encontrar^{42,43}.

- Vía intercelular y a través de los lípidos intercelulares

- A través de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas o sudoríparas, siendo una ruta principal para el movimiento de sustancias muy lipofílicas
- Por medio de los poros polares que están conformados por islas acuosas ubicadas entre las células y que se encuentran rodeadas por lípidos polares que corresponde mayormente a ceramidas
- Vía transcelular a través de los corneocitos y la matriz lipídica extracelular. Esta última es la principal vía de ingreso de los activos de productos cosméticos. Sin embargo, en el proceso la molécula debe dividirse y moverse entre 4 a 20 capas lipídicas que conforman a las células³⁷.

Figura 1: Posibles vías de penetración de sustancias en la piel.



Nota: Tomado del artículo de Kim, et al.⁴²

La piel debido a su composición es lipofílica por lo cual muchas de las materias primas utilizadas en la elaboración de productos cosméticos y perfumes también tienen esta característica permitiendo que sean absorbidas por la piel⁴⁴. Después de ser absorbida una sustancia en la piel puede permanecer en el sitio de aplicación del

producto y allí ser metabolizadas por las enzimas locales o también pueden llegar a circulación y ser transportadas.

Las hormonas esteroideas pueden ser transportadas de diferentes maneras por el torrente sanguíneo, ya sea conjugadas con ácidos glucurónicos o sulfatos, en proteínas, principalmente por la globulina transportadora de hormonas esteroideas, (SHBG) o de forma libre. Los disruptores endocrinos pueden ser conjugados por las mismas enzimas que actúan sobre las hormonas y de esta forma ser excretados. Sin embargo, esto puede variar según el tejido donde estén, por ejemplo, se ha detectado que los parabenos se evidencian en su mayoría conjugados en orina, pero en la leche humana se encuentran de forma no conjugada, lo cual sugiere que pueden estar activos en el seno⁹.

Las hormonas interactúan con sus receptores celulares específicos desencadenando una respuesta celular que puede causar diversos efectos en el organismo, siendo uno de los mecanismos de acción de algunos disruptores endocrinos cuando ingresan al cuerpo. No obstante, estos también pueden ejercer otras acciones sobre el sistema endocrino como lo son^{23,24,45}:

1. Mimetizar la acción de las hormonas
2. Bloquear la unión de la hormona al receptor
3. Alterar la estructura de las hormonas
4. Actuar como un antagonista en los receptores hormonales
5. Alterar el nivel de expresión de los receptores hormonales
6. Generar cambios en la síntesis y metabolismo de las hormonas
7. Alterar la transducción de señales de las células sobre las que actúan las hormonas
8. Inducir cambios epigenéticos en las células endocrinas

9. Afectar el transporte de las hormonas al interior de las células, especialmente para aquellas que hacen uso de proteínas transportadoras para su acción
10. Afectan la eliminación y descomposición de algunas hormonas
11. Cambiar los niveles de hormonas que se encuentran en circulación
12. En las células o tejidos que son sensibles a la acción hormonal puede alterar la proliferación, diferenciación y muerte celular

En el caso particular de los estrógenos pueden actuar a través de la vía genómica o de la vía no genómica; en la primera vía las sustancias con actividad estrogénica se unen a los receptores de estrógeno (ER α y ER β) ubicados en el núcleo celular, una vez se ha dado esta unión se aumenta o disminuye la transcripción de genes que son sensibles a los estrógenos. En la vía no genómica las sustancias estrogénicas se unen a los receptores presentes en la membrana celular o en el citoplasma que activa diversas vías de señalización que dan lugar a diferentes acciones sobre las células³⁵.

Por otra parte, el receptor androgénico se encuentra inactivo en el citoplasma de las células, al unirse las hormonas androgénicas naturales o sintéticas ocurre un cambio transformacional del receptor activándolo y generando una mayor fosforilación. Esta molécula transformada se transloca al núcleo, seguido a ello puede unirse a HRE (elementos de respuesta hormonal) dentro de los promotores de los genes diana; el complejo ligando/receptor con el HRE promueve de forma directa o indirecta la transcripción de genes^{46,47}.

2.1.8 Perfumes

El uso de perfumes se remonta al antiguo Egipto donde mediante el uso de fragancias extraídas de plantas o hierbas aromáticas, la utilización de grasas animales y la combinación de aceites formaban bálsamos para los distintos rituales⁴⁸. La

fabricación de perfumes conforme ha pasado el tiempo ha ido evolucionando, es decir, que ya no solo se implementan las fragancias extraídas de forma natural, sino que se le han adicionado otro tipo de compuestos para que los productos tengan mayor duración.

2.1.8.1 Clasificación.

La clasificación de los perfumes varía dependiendo los parámetros a evaluar, es decir, si se expresa mediante una percepción olfativa esa clasificación será la de familias olfativas entre las que se encuentran: familia cítrica, floral, fougère o herbal, Chipre, amaderado, oriental y gourmand^{49,50}.

Otra clasificación que se reconoce es dependiendo la concentración de la fragancia, intensidad y fijación, en esta se encuentra cuatro tipos: *Eau Fraîche* (concentración aproximada 7%), *Eau de Toilette* (12-15%), *Eau de Parfum* (17-20%) y extracto o *parfum* (30-40%)⁵⁰.

2.1.8.2 Componentes.

Existe una gran variedad de componentes que se encuentran en los perfumes y varían dependiendo de la consistencia o textura, la familia olfativa y la concentración a la cual pertenezca el producto. Sin embargo, dentro de esta variedad existen cuatro categorías fundamentales en la elaboración de todo perfume las cuales son sustancias fijadoras, disolventes y agentes de conservación y textura.

Tabla 2: Componentes usados en la elaboración de perfumes

Compuesto	Definición	Sustancia	
Fijadores	Este tipo de sustancias permite que el producto tenga mayor duración al momento de aplicarlo.	Naturales: se caracterizan por tener puntos de ebullición de 285°C hasta los 290°C.	En su mayoría son aceites naturales, entre estos se encuentran: la salvia, el pachuli, el Onís y el sándalo ⁵¹ .
		Sintético: se encuentran sustancias que poseen un alto nivel de ebullición.	Inoloras
			Diacetato de glicerilo (p.e. 259°C), ftalato de etilo (p.e. 295°C), Benzoato de bencilo (p.e. 323°C) ⁵¹
			Con olor definido
		Benzoato de amilo, Cetona de almizcle, Ésteres de alcohol cinámico-indol, Ésteres del ácido cinámico – vainillina, Acetofenona, Benzofenona ⁵¹	
Disolventes	Permite disminuir la concentración de alguno de los componentes del perfume	Alcohol etílico y el agua destilada ⁵¹	
Agentes de conservación y textura		Trietanolamina	Usado para espesar fórmulas cosméticas, para ajustar el pH, sirve como tensioactivo es decir que reduce la tensión superficial de los cosméticos y contribuye a la distribución uniforme del producto cuando se utiliza ⁵²
		Sodium Benzotriazolyl Butylphenol Sulfonate / Buteth-3 / Tributyl Citrate	encargados de que el producto no pierda su aspecto y olor por medio de la fotooxidación
		Dióxido de titanio ¹⁹	Agente de conservación, implementando actualmente en los perfumes con consistencias untuosas y que además tienen concentraciones bajas de la fragancia o también denominados <i>Eau Fraîche</i> ⁵⁰

		Acrylates/c10-30 alkyl acrylate crosspolymer	Promueve el proceso de emulsión y mejora la estabilidad y la vida útil de la del producto además de ser un formador de película ⁵²
--	--	--	---

2.2 Bases legales

La principal normativa encontrada en cuanto a la regulación para la elaboración y comercialización de productos cosméticos corresponde al Reglamento 1223 de 2009 de la Unión Europea en el que se establecen todas las normas que se deben seguir para la elaboración de productos cosméticos con el fin de que estos sean seguros para el uso en seres humanos, entre los elementos abordados en este reglamento es importante destacar que contiene una serie de restricciones con respecto a las sustancias que no se pueden utilizar, así como los colorantes y conservantes permitidos⁵³. En esta regulación también se le asigna a los fabricantes, vendedores e importadores la responsabilidad de garantizar la seguridad de los productos cosméticos⁹.

Este reglamento fue revisado en el 2018 por la Comisión Europea enfocándose en las sustancias con propiedades de alteración endocrina, mencionando a nivel general en la fabricación de cosméticos solo se deben utilizar ingredientes que se encuentren en la lista de sustancias aprobadas en el anexo IV, V y VI de la Regulación y no se deben usar en la elaboración las sustancias prohibidas en los anexos II y III¹¹.

Sin embargo, el Reglamento 1223 no tenía un énfasis en los disruptores endocrinos, este tema se introdujo con la revisión añadiendo que cualquier sustancia reconocida como disruptiva endocrina será añadida al artículo 15 del reglamento. La adición de sustancias disruptoras endocrinas al listado está a cargo del Comité Científico de Seguridad de los Consumidores (CCSC), quien a su vez analiza los riesgos de dichas

sustancias, especialmente en grupos vulnerables como mujeres embarazadas y niños¹¹.

El Parlamento Europeo y el Consejo cuentan con el Reglamento (CE) n.º 1907/2006, el cual también es conocido como REACH (registro, evaluación, autorización y restricción de productos químicos) que tiene como finalidad regular las sustancias químicas usadas en la Unión Europea con el fin de proteger la salud humana y del medio ambiente. El anexo XIV de dicho reglamento fue modificado por el Reglamento (UE) 2021/2045 de la Comisión de 23 de noviembre de 2021, añadiendo algunos ftalatos que actúan como disruptores endocrinos, estableciendo su concentración límite permitida que es de 0,1% peso/peso y mencionando sus usos⁵⁴.

Otro país en el cual se ha construido un marco regulatorio para el uso de diferentes compuestos químicos en cosméticos es Estados Unidos mediante la FDA y la sección 201 de Food, Drug and Cosmetic Act⁹.

Tanto la normativa europea como la estadounidense son muy claras frente los parámetros que debe tener un producto que está en contacto con la piel, primero indica que los envases deben estar adecuadamente rotulados, permitiendo que el consumidor conozca expresamente los componentes que el producto tenga. Así mismo el nivel de determinados componentes como lo son los ftalatos deben corresponder al rango entre 0,0002%-0,5% ¹⁵.

En cuanto a la normativa en Latinoamérica se encuentra la resolución 1905 del 2017 expedida por la Secretaría General de la Comunidad Andina de Naciones (CAN), en la cual se prohíbe el uso de parabenos de cadena larga como componentes para productos cosméticos en la Comunidad Andina⁵⁵.

3. Diseño metodológico

3.1 Tipo de investigación

Descriptivo no experimental de corte transversal

3.2 Universo, población y muestra

Artículos científicos, libros y documentos oficiales que relacionen los disruptores endocrinos con los perfumes

3.3 Técnicas y procedimientos

Se realizó una revisión literaria en las siguientes bases de datos: Nature, Proquest, Sage Journal, Sage Knowledge, Science Direct, Springer link, Springer link book, Taylor & Francis, PubMed, Dialnet, Oxford, J gate, Redalyc, Wiley y Google académico. En cada una de ellas se consideraron artículos en inglés y español haciendo uso de las palabras clave “endocrine disruptor, hormone disruptors, perfume, fragrance, parfum y cologne” que permitieron una búsqueda de artículos, documentos y libros de páginas oficiales que hacen parte de la revisión documental.

A la literatura inicialmente encontrada a partir de las palabras claves se le aplicaron una serie de criterios para definir los documentos que son analizados:

Criterios de inclusión

- Literatura que describa los efectos en la salud de humanos o que usen células humanas para analizar los disruptores endocrinos de perfumes o de sus componentes
- Literatura que relacione a los hábitos de consumo de perfumes
- Medición por medio de diferentes metodologías de la concentración de sustancias que actúan como disruptores endocrinos

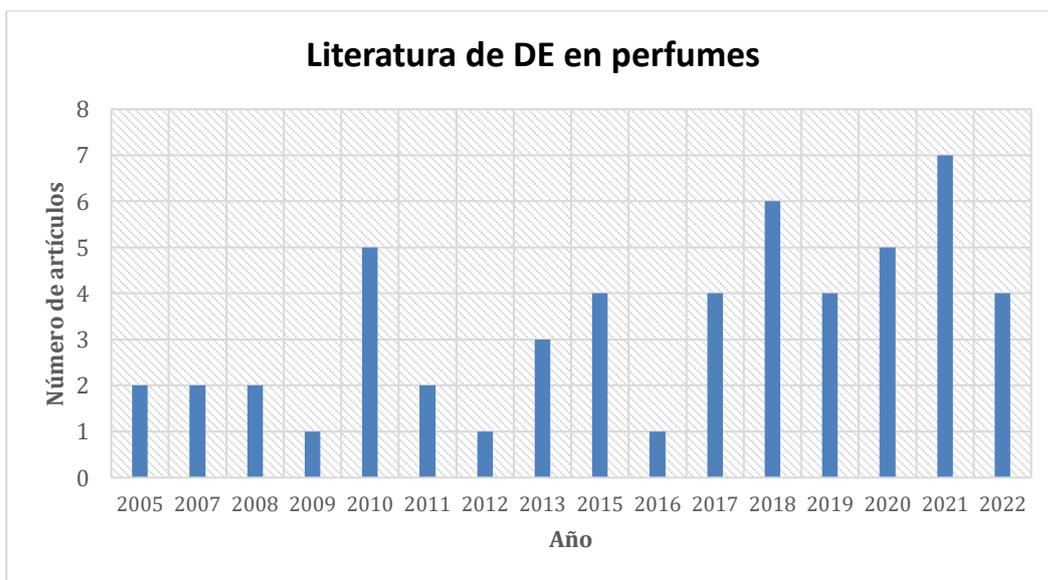
Criterios de exclusión

- Artículos que hablen de los efectos sobre el medio ambiente o con modelos animales de los componentes de perfumes que actúan como disruptores endocrino

4. Resultados

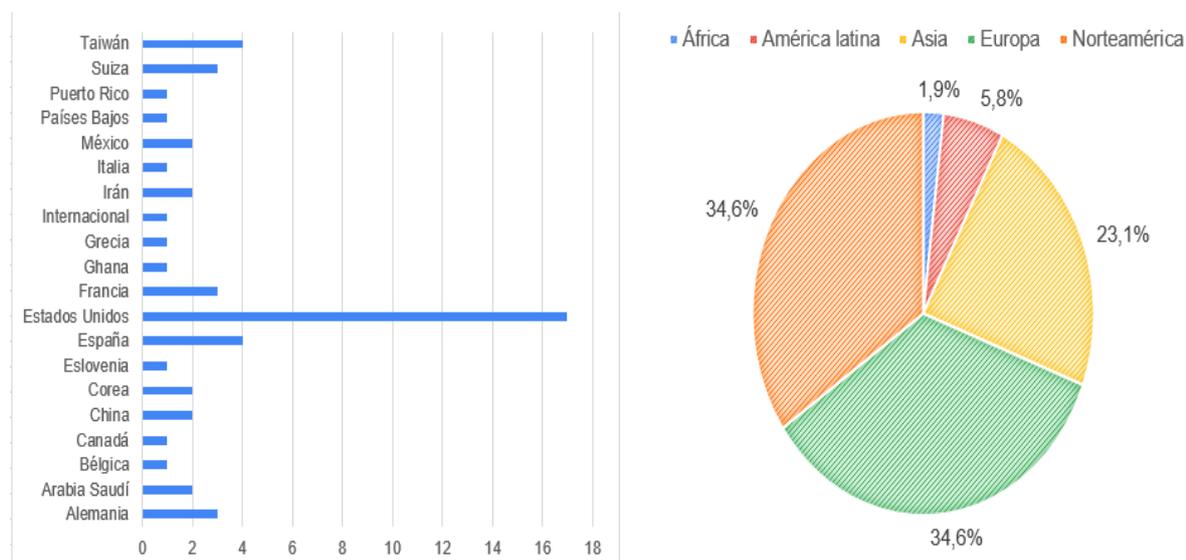
En las bases de datos consultadas se tuvieron en cuenta un total de 53 documentos desde el 2005 hasta el 2022 (ver figura 2) y de diferentes países. La preocupación sobre la presencia de disruptores endocrinos en productos que se aplican las personas es un tema de investigación desde hace más de 15 años, sin embargo, en los últimos años los estudios al respecto han aumentado (ver figura 2).

Figura 2 Distribución de la bibliografía encontrada sobre disruptores endocrinos en perfumes por año



Con respecto al lugar donde se han realizado las investigaciones Estados Unidos fue el país con mayor número de investigaciones, a nivel de zonas en Europa y Norteamérica se concentraron la mayor parte de los estudios (ver figura 3) esto se puede deber a que organizaciones como la Unión Europea o la EPA se han encargado de establecer reglamentación sobre las sustancias permitidas y su concentraciones en productos de cuidado personal¹², por lo cual han requerido de diferentes investigaciones que sustenten sus decisiones.

Figura 3 Distribución mundial de los estudios sobre DE en perfumes

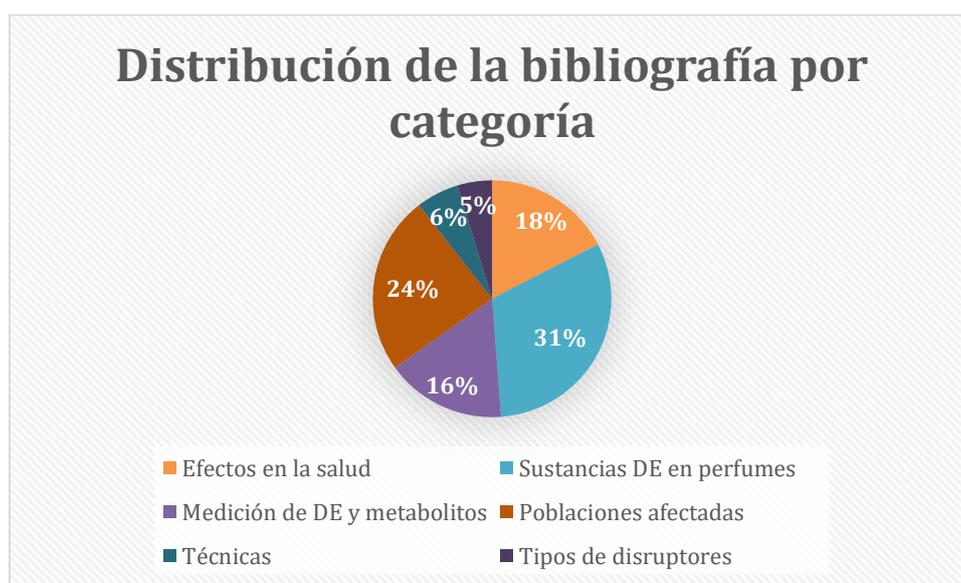


A partir de la literatura seleccionada se construyeron una serie de categorías entre las que se encuentran:

- a) Sustancias que actúan como disruptores endocrinos en perfumes: en esta categoría se integran los resultados de las concentraciones encontradas de disruptores endocrinos.
- b) Efectos en la salud: hace referencia a las investigaciones y revisiones donde describen la desregulación endocrina y efectos sobre diferentes sistemas y órganos del cuerpo que tienen los componentes de los perfumes.
- c) Medición de DE y sus metabolitos en muestras biológicas: estudios en los cuales realizan la medición de los productos metabolizados a partir de los disruptores endocrinos en diferentes muestras biológicas

- d) Poblaciones afectadas: aquí se encuentran las investigaciones que giran alrededor de grupos de personas específicas, así como sus hábitos de consumo de los perfumes
- e) Técnicas: revisiones en las cuales se describen las principales metodologías usadas en el laboratorio para la detección de estas sustancias en perfumes
- f) Tipos de disruptores: se refiere su clasificación según el lugar en el que tenga acción como los de tipo estrogénico o androgénico.

Figura 4 Distribución de la bibliografía seleccionada por categorías



El mayor porcentaje de la bibliografía consultada se clasificó en la categoría sustancias DE presentes en perfumes (ver figura 4) debido a que las investigaciones se han centrado en detectar la presencia principalmente de sustancias como ftalatos, parabenos y almizcles. Seguido a la categoría de disruptores endocrinos en perfumes se encuentran las categorías de medición de disruptores endocrinos y sus metabolitos y poblaciones afectadas, las cuales la mayor parte analizaron muestras de orina (y en menor medida suero, leche materna, entre otros) en poblaciones vulnerables como

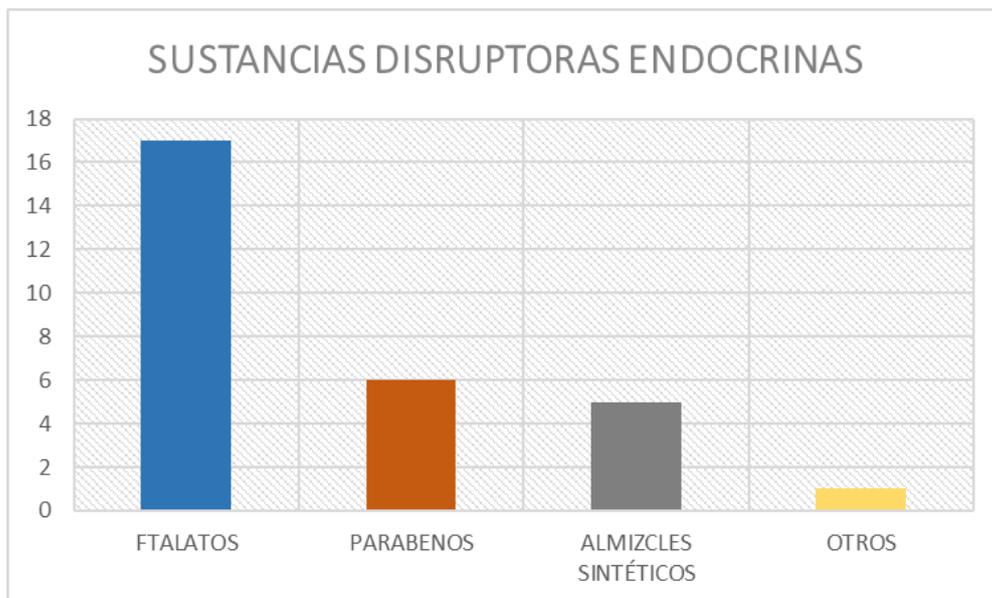
niños y en mujeres, junto con estas categorías se encuentran también el análisis de los efectos en la salud. Finalmente, en menor proporción se encuentra la literatura dedicada a las técnicas y tipos de disruptores.

5. Discusión

5.1 Sustancias que actúan como disruptores endocrinos en perfumes

En cuanto a las sustancias que actúan como disruptores endocrinos en los perfumes, las más descritas en la revisión bibliográfica son los parabenos, almizcles y ftalatos. Su distribución en la búsqueda bibliográfica se muestra en la **Figura 5**.

Figura 5 Sustancias descritas como disruptores endocrinos en búsqueda bibliográfica



Los ftalatos son las sustancias con mayor presencia en perfumes⁵ se cree que la principal vía de exposición es inhalatoria⁵⁶, aunque Allan et al⁵⁷ describen la vía dérmica en aumento por la mayor frecuencia de aplicación de productos perfumados.

No obstante las investigaciones de Leslie et al.¹⁸, Feiby et al.⁵⁸, Buckley et al.⁵⁹ y Miyoung et al.⁶⁰ describen que los productos perfumados además de tener DEP

presentan DEPH¹⁴ y otros monoésteres de ftalatos. Siendo estos categorizados como tóxicos con riesgo en la reproducción categoría 2⁶¹ según la Unión Europea.¹⁵

En cuanto a los parabenos estos se encuentran en diferentes productos cosméticos y aunque son descritos por su actividad antiestrogénica débil según lo descrito por Witorsch et al. ⁵⁶, se tiene que evaluar el riesgo de bioacumulación lo que puede conllevar a problemas principalmente a nivel del sistema reproductivo⁶².

Frente a los almizcles sintéticos esta categoría está en aumento por el uso de productos de origen artificial⁶³. Los almizcles presentes en perfumes, descritos en la literatura son: *almizcles nitro* dentro de los que se encuentran; almizcle de xileno (MX), almizcle de cetona (MK)⁶⁴. *Almizcles macrocíclicos* como el almizcle de ambrette¹⁵ y *almizcles policíclicos*, dentro de estos últimos los frecuentemente encontrados son: bucinal, galaxolide (HHCB), metilionona⁶⁵ y tonalide (AHTN)^{14,66}. Dentro de estas categorías, los que se han identificado en mayor proporción son los almizcles macrocíclicos y policíclicos, indicando que éstos han remplazado a los nitro almizcles como componente de los perfumes¹⁴.

5.2 Efectos sobre la salud

En relación con los efectos sobre la salud que reportan la literatura revisada se menciona que las fragancias con ftalatos, terpenos, parabenos, triclosán, aldehídos, benceno y tolueno pueden traer diferentes consecuencias para la salud como dermatitis, asma^{30,67}, enfermedades cardiovasculares, daños en el sistema nervioso central y trastornos respiratorios, alteraciones en la reproducción, la tiroides y las glándulas suprarrenales⁶⁷. A nivel celular sustancias como los ftalatos, parabenos y almizcles nitro promueven la proliferación de células epiteliales en el cáncer de mama³⁰.

Con relación a efectos causados por los disruptores endocrinos más comunes en perfumes puede encontrarse que los ftalatos se presentan en niveles bajos en las personas, sin embargo inducen una respuesta crónica⁶⁸ y pueden causar bajo peso al nacer, obesidad, aumento de las transaminasas⁸ y en estudios in vitro han observado que tienen poca o ninguna actividad sobre los receptores androgénicos (a excepción del DBP que puede tener esta actividad, pero a altas concentraciones) y una débil unión con los receptores estrogénicos⁶⁹.

Metabolitos de ftalatos como el MEHP puede generar adipogénesis debido a que afecta al receptor de peroxisoma proliferador activado gamma⁷⁰; el butilftalato en hombres causa problemas en el volumen y calidad de los espermatozoides y en algunos grupos poblacionales de mujeres con elevadas frecuencias de consumo de cosméticos puede llevar a dificultades en la reproducción⁷. Otros ftalatos como DMP, DEP, DIBP, DEHP han estado presentes y en alta carga corporal en muestras orina de mujeres con abortos sin una causa, especialmente el DEHP tiene efectos negativos en la reproducción al inhibir la descomposición de quistes en los ovocitos y afectan la expresión del RE²⁰.

Uno de los ftalatos encontrados en perfumes que se asocian a efectos en la salud es el DEP que tiene un efecto genotóxico y mutagénico⁶⁸ causando cambios en el ADN^{33,36}, también se ha encontrado en estudios in vitro que puede aumentar la proliferación de células cancerosas de mama y ovario^{8,71} por lo cual puede duplicar el riesgo de cáncer de mama⁷¹. Además de que este compuesto se relaciona con riesgo a pérdida de embarazo²⁰.

En relación con los parabenos en los humanos se presentan en muestras de cordón umbilical, plasma materno y líquido amniótico⁸, teniendo la capacidad de unirse a los receptores nucleares de andrógenos, estrógenos, progesterona y glucocorticoides⁸,

sin embargo tiene una actividad androgénica débil⁶⁹. Se ha encontrado que pueden causar alergias e irritación, también es un disruptor endocrino que afecta al sistema reproductivo y puede estar asociado a riesgo de carcinogénesis⁷².

El principal componente de un perfume es aquel que contribuye a darle su olor característico, entre las sustancias usadas para ese propósito se encuentran los almizcles, siendo los más comunes el AHTN y HHBCE los cuales a niveles muy bajos y tienen actividad anti estrogénica³³, además de los almizcles anteriormente mencionados junto con AETT y AHMI son antagonistas de los receptores Erβ, AR y PR pero no está claro su efecto in vivo⁶⁹.

También pueden usarse aceites provenientes de plantas, entre ellos se puede mencionar el aceite de *Ferula hermonis* el cual contiene sesquiterpenos con actividad estrogénica, los aceites del árbol *Aegle marmelos* y de las especies de *Boswellia* que afectan al sistema reproductivo y la movilidad y calidad espermática. Es necesario aclarar que muchos de los aceites esenciales también son conocidos por sus beneficios para la salud como es el caso del sándalo, enebro, orquídeas, cistáceas, entre otros⁷³, sin embargo, en la formulación de los perfumes vienen acompañados de ftalatos, parabenos y otras sustancias que si pueden llegar a tener un efecto negativo sobre la salud como se ha mencionado previamente.

5.3 Medición de disruptores endocrinos y sus metabolitos en humanos

La principal muestra utilizada en los estudios revisados es orina, también se han realizado análisis de DE en suero, leche materna y líquido amniótico, en estas muestras se analizó principalmente la presencia de ftalatos, siendo el DEP uno de los encontrados con mayor frecuencia ^{68,3,16}, el cual al entrar en el cuerpo se degrada a MEP⁵⁷, sin embargo, aún no se ha descrito bioacumulación en ensayos in vitro³³.

La presencia parabenos en el organismo se ha evaluado mediante su medición en orina, esto se evidencia en el trabajo de Hajizadeh et al.⁷⁴ y de Braun et al⁷⁵ donde describe la mayor presencia del analito en mujeres que refirieron haber usado perfumes 24 a 48 horas antes de la toma de la muestra en contraste con las que no usaron. También se han encontrado niveles altos de parabenos en la orina de niños y niñas que refirieron el uso de perfumes y cosméticos 48 horas esto se demuestra en el trabajo de Tkalec et al⁷⁶.

En la tabla 3 se resumen las principales sustancias que han reportado las investigaciones realizadas con muestras de diferentes poblaciones.

Tabla 3 Principales sustancias y sus metabolitos encontrados en diferentes muestras biológicas

Orina		
Parabenos	MP ^{76,77} PP ⁷⁷	Se han encontrado niveles altos en mujeres que usan perfumes de forma frecuente
Lilial	Metabolitos	El lilial un odorante usado comúnmente en productos cosméticos, pero se encuentran en mayor concentración en perfumes. El TBA y el lysmerol son metabolitos que se encontraron con una frecuencia >90% en mujeres.
	Ácido 4-terc butilbenzoico (TBA) Lysmerol Ácido hidroxilismérlítico Ácido lismérico ⁷⁸	
Ftalatos	DBP ¹⁸ DEP ^{18,20} DEPH ^{10,20,70} DMP ²⁰ DIBP ²⁰ mCMHP ⁸⁰	Los ftalatos y sus metabolitos dentro de los estudios encontrados es uno de los disruptores endocrinos más medidos en muestras de orina, demostrando que son sustancias a las cuales se exponen las personas al usar perfumes.
	Metabolitos	
	MEP ^{18,58,77,80,81,82} MMP ¹⁸	
Leche materna		
Almizcles sintéticos	Policíclicos: almizcle de xileno y cetona ⁸³	Al encontrarse en leche materna puede asociarse con una bioacumulación en el organismo.
Ftalatos	DnBp DEHP	
Suero		
Ftalatos	DMP ⁸⁴ DEHP DiBP ⁸²	Se ha reportado su presencia en mujeres en embarazo y en niños.
Líquido amniótico		

Ftalatos	MEHP	Su presencia en el líquido amniótico comprueba su capacidad para traspasar placenta.
	Metabolitos	
	MEPH MiBP MEP ⁸²	

5.4 Poblaciones afectadas

Los perfumes están ampliamente distribuidos en las diferentes poblaciones, en la revisión bibliográfica se identificaron que los disruptores endocrinos afectan tanto a mujeres, hombres y niños. En la **figura 6 y 7** se muestra la distribución según su mención en diferentes documentos.

La población más afectada son las mujeres⁵⁹, esto debido a la frecuencia de uso de perfumes⁸⁵, aunque de ello dependen otros factores como lo son la edad ubicación geográfica, profesión y si se encuentran en estado de embarazo.

En cuanto a los hombres los estudios demuestran que también se ven expuestos a este tipo de componentes⁵⁸, pero menor proporción que las mujeres debido a la frecuencia de uso de productos perfumados.

Figura 6 Poblaciones afectadas por los disruptores endocrinos presentes en perfumes según revisión bibliográfica

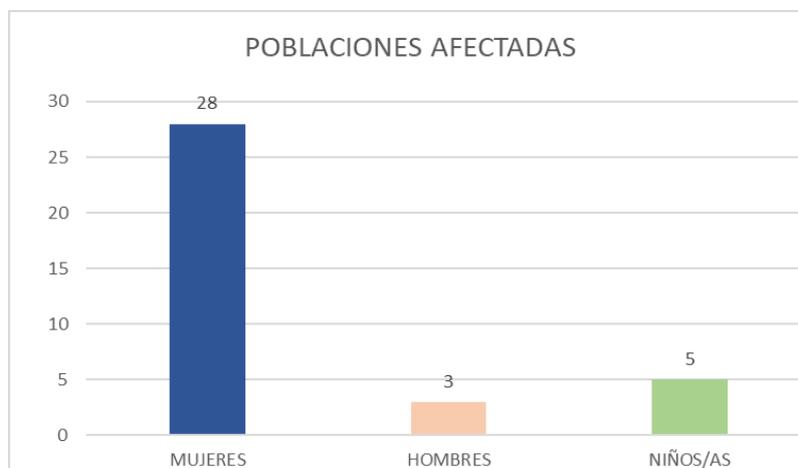
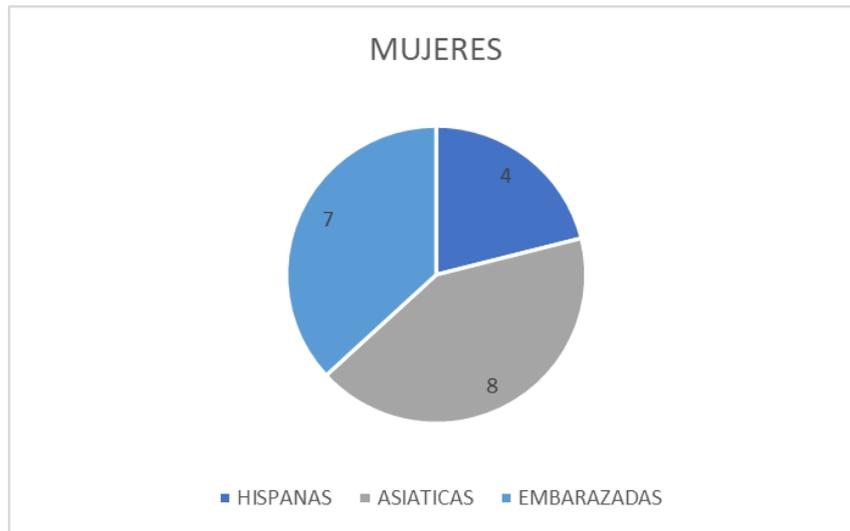


Figura 7 Poblaciones de mujeres estudiadas según la revisión bibliográfica



La frecuencia del uso de estos perfumes también se relaciona con factores biológicos (género y edad) y sociales; por ejemplo las mujeres mayores genera una mayor exposición a los disruptores; debido a que con el envejecimiento aumenta la permeabilidad de los compuestos lipofílicos⁶⁴. En cuanto a factores sociales como patrones de comportamiento y vida social, influyen principalmente en la frecuencia en el uso de perfumes^{85 86}, siendo este otro factor clave para determinar si la exposición a estas sustancias será crónica⁶⁸.

Esto no indica que a menor edad se reduzca el riesgo a disruptores endocrinos en perfumes, para ello se tiene que evaluar el nivel de exposición al que se ha sometido el individuo. En el caso de niños y adolescentes, se han identificado la presencia de metabolitos en orina de aquellos que indicaron el uso de perfumes o colonias^{87,84,88,76}.

La ubicación geográfica es otro factor que determina la frecuencia del uso de perfumes y por consiguiente la exposición a los disruptores endocrinos presentes en éstos. Hay que tener en cuenta los hábitos y patrones de consumo de diferentes

sociedades lo que se demuestra en el estudio de Wang et al.⁸⁶ donde indican como es el proceso de aculturación de mujeres de origen asiático que viven en Estados Unidos, identificando una mayor presencia de metabolitos en orina de aquellas que llevaban mayor tiempo viviendo en Estados Unidos.

Dentro de las poblaciones identificadas con un elevado consumo de perfumes están las de origen norteamericano⁸⁹, hispano^{77,79} y africano⁸⁹. Al contrario a las de origen asiático^{59,20}, donde se identifica un menor consumo de estos productos.

La profesión también es otro factor de riesgo a la exposición de disruptores endocrinos en perfumes, esto se demuestra en el estudio realizado por Huang et al.¹⁸ donde analizaron vendedores de perfumes, identificando un incremento de los metabolitos en orina frente a la dosis de referencia por el aumento de la exposición.

En el caso de las mujeres, el estado de embarazo es un factor donde se evalúa no solo la presencia de estos componentes o metabolitos en líquidos biológicos como sangre y orina^{80,57,75}, sino que se trata de determinar si estos pueden afectar al feto²⁰.

5.5 Técnicas

Los perfumes son productos que contienen una gran cantidad de compuestos químicos en su formulación, por lo tanto las técnicas cromatográficas son las más recomendadas para su análisis⁹⁰ siendo la cromatografía de gases junto con la detección por espectrofotometría de masas^{15,63} la metodología usada en gran parte de los estudios revisados. Como tratamiento previo de las muestras de perfumes se encuentran diferentes procesos que permiten una separación inicial de estas sustancias como lo son la micro extracción en fase sólida, dispersión en matriz de fase sólida haciendo uso de ultrasonido, mediante presión o haciendo uso de líquidos presurizados^{63,90}.

Existe también otra tendencia que es el uso de modelos in vitro para la detección de disruptores endocrinos y para la evaluación de sus efectos. Estos métodos son recomendados por la OCDE y la EPA los cuales buscan la detección de antagonistas y agonistas estrogénicos o androgénicos¹² mediante el uso de bacterias como *Escherichia coli*⁹¹ o células eucariotas como *Saccharomyces cerevisiae* modificadas que expresen receptores, como los ER, de tal forma que al estar en contacto con una sustancia que se una con estos receptores pueda conocerse si tiene potencial para ser un disruptor endocrino.

5.6 Tipos de disruptores

Los disruptores endocrinos descritos principalmente son los estrogénicos ya sea con actividad como antagonista como agonista, siendo estos los mayormente observados, estos interactúan con los receptores ER α y ER β de los estrógenos, donde aquí mimetiza la respuesta de la hormona⁹¹, aumentando la fosforilación de estos para activarlos. Estudios in vitro han determinado este agonismo del DEP en células de cáncer de mama, demostrando su potencial agonista.⁷¹ Por el contrario se ha evidenciado una actividad agonista débil por parte de los almizcles sintéticos AHTN y HHCB frente al receptor ER beta ¹⁴ .

En cuanto a los disruptores de tipo androgénico no hay evidencia que dentro de los componentes del perfume exista uno con actividad antiandrogénica⁶⁵ conocida.

6. Conclusiones

Los principales componentes relacionados con disrupción endocrina son los ftalatos (DEP y DEPH), parabenos y almizcles sintéticos principalmente los almizcles macrocíclicos y policíclicos. El uso de estos componentes en la elaboración de perfumes, aunque está regulada por las entidades pertinentes, no se ha considerado el riesgo de bioacumulación el cual es uno de los determinantes para la presentación de enfermedades a nivel reproductivo, cáncer, diabetes y problemas metabólicos. Además de ello se deben evaluar otros factores que intervienen como lo son la frecuencia de uso, edad, profesión, ubicación geográfica y sexo.

Al correlacionar estos factores se identifica que la principal población afectada son las mujeres, puesto que ellas frecuentan el uso de productos de este tipo, los niños son otro grupo que ha sido estudiado debido a ser más vulnerables a presentar cambios hormonales durante su crecimiento. En hombres, sin embargo, falta ampliar los estudios.

Se considera necesario continuar ampliando las investigaciones sobre los efectos en la salud de los disruptores debido a que sus efectos a largo plazo no están definidos completamente. La mayor parte de los estudios revisados se enfocan en un grupo particular de disruptores, principalmente los ftalatos, sin embargo, se considera necesario ampliar estas investigaciones hacia la interacción entre los diferentes grupos de sustancias, así como su acumulación en el organismo.

7. Referencias bibliográficas

1. Monneret C. What is an endocrine disruptor? *C R Biol.* 2017;340:403–5.
2. Orecchio S, Indelicato R, Barreca S. Determination of Selected Phthalates by Gas Chromatography–Mass Spectrometry in Personal Perfumes. <http://dx.doi.org/101080/1528739420151021433> [Internet]. 2015 [cited 2021 Oct 22];78:1008–18. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15287394.2015.1021433>
3. Al-Saleh I, Elkhatib R. Screening of phthalate esters in 47 branded perfumes. *Environ Sci Pollut Res* 2015 231 [Internet]. 2015 [cited 2021 Oct 22];23:455–68. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-015-5267-z>
4. Boberg J, Taxvig C, Christiansen S, Hass U. Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reprod Toxicol.* 2010;30:301–12.
5. Chebbi M, Beltifa A, Alibi S, Bella G Di, Loturco V, Sire O, et al. Estrogenic hazards of short chain phthalates and bisphenols found in cosmetic products. <https://doi.org/101080/0960312320201749573> [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 22]; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09603123.2020.1749573>
6. Roosens L, Covaci A, Neels H. Concentrations of synthetic musk compounds in personal care and sanitation products and human exposure profiles through dermal application. *Chemosphere* [Internet]. 2007 [cited 2021 Oct 23];69:1540–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653507007291?via%3Dihub>
7. Asori M, Odei J, Katey D, Abuosi TA, Gyasi RM. Impacts of endocrine disruptors on reproductive health in the era of increased personal care and beauty products usage. *Bull Natl Res Cent* 2022 461 [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 14];46:1–18. Available from: <https://bnrc.springeropen.com/articles/10.1186/s42269-022-00732-0>

8. Barbaud A, Lafforgue C. Risks associated with cosmetic ingredients. *Ann Dermatol Venereol*. 2021;148:77–93.
9. Darbre PD. *Endocrine Disruption and Human Health*. 1st ed. Darbre PD, editor. *Endocrine Disruption and Human Health*. London: Elsevier Inc.; 2015. 1–377 p.
10. Arango T. “Un colombiano promedio compra un perfume cada cuatro meses” [Internet]. *La república*. 2019 [cited 2021 Oct 23]. Available from: <https://www.larepublica.co/ocio/un-colombiano-promedio-compra-un-perfume-cada-cuatro-meses-2867627>
11. Comisión Europea. Revisión del Reglamento (CE) n.o 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre productos cosméticos en lo que respecta a sustancias con propiedades de alteración endocrina [Internet]. 2018. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=CELEX:52018DC0739&from=ES>
12. Ripamonti E, Alliffranchini E, Todeschi S, Bocchietto E. Endocrine Disruption by Mixtures in Topical Consumer Products. *Cosmet* 2018, Vol 5, Page 61 [Internet]. 2018 [cited 2021 Oct 22];5:61. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-9284/5/4/61/htm>
13. Alfonso N, García A, López L. Determinación de actividad estrogénica en cosméticos mediante la técnica “Yeast Estrogen Screen.” Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca; 2020.
14. Schreurs RHMM, Sonneveld E, Jansen JHJ, Seinen W, van der Burg B. Interaction of Polycyclic Musks and UV Filters with the Estrogen Receptor (ER), Androgen Receptor (AR), and Progesterone Receptor (PR) in Reporter Gene Bioassays. *Toxicol Sci* [Internet]. 2005 [cited 2021 Oct 23];83:264–72. Available from: <https://ezproxy.unicolmayor.edu.co:2389/toxsci/article/83/2/264/1713967>
15. Sanchez-Prado L, Llompарт M, Lamas JP, Garcia-Jares C, Lores M. Multicomponent analytical methodology to control phthalates, synthetic musks,

- fragrance allergens and preservatives in perfumes. *Talanta*. 2011;85:370–9.
16. Koniecki D, Wang R, Moody RP, Zhu J. Phthalates in cosmetic and personal care products: Concentrations and possible dermal exposure. *Environ Res*. 2011;111:329–36.
 17. Nakiwala D, Peyre H, Heude B, Bernard JY, Béranger R, Slama R, et al. In-utero exposure to phenols and phthalates and the intelligence quotient of boys at 5 years. *Environ Heal* 2018 171 [Internet]. 2018 [cited 2021 Oct 22];17:1–11. Available from:
<https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-018-0359-0>
 18. Huang PC, Liao KW, Chang JW, Chan SH, Lee CC. Characterization of phthalates exposure and risk for cosmetics and perfume sales clerks. *Environ Pollut*. 2018;233:577–87.
 19. Sirotkin A V., Bauer M, Kadasi A, Makovicky P, Scsukova S. The toxic influence of silver and titanium dioxide nanoparticles on cultured ovarian granulosa cells. *Reprod Biol*. 2021;21:100467.
 20. Chang WH, Chou WC, Waits A, Liao KW, Kuo PL, Huang PC. Cumulative risk assessment of phthalates exposure for recurrent pregnancy loss in reproductive-aged women population using multiple hazard indices approaches. *Environ Int*. 2021;154:106657.
 21. Harley KG, Berger KP, Kogut K, Parra K, Lustig RH, Greenspan LC, et al. Association of phthalates, parabens and phenols found in personal care products with pubertal timing in girls and boys. *Hum Reprod*. 2019;34:109–17.
 22. López MA. Conocimientos generales: Regulación neurológica y hormonal de la función reproductora. Fisiología de la pubertad y del climaterio. In: Sescam. 2012. p. 1–15.
 23. Romano D. Disruptores endocrinos. Nuevas respuestas para nuevos retos [Internet]. ISTAS, editor. Buenos Aires; 2012 [cited 2021 Oct 22]. 55 p. Available from: http://istas.net/descargas/disruptores_endocrinos_final.pdf
 24. Swart JC, Pool EJ. Estrogenic Endocrine-Disrupting Chemicals. *Encycl Aquat*

- Ecotoxicol [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 22];477–90. Available from: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-94-007-5704-2_45
25. Andr6genos | Goodman & Gilman. Manual de farmacolog3a y terap3utica, 2e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical.
 26. Scaglia Hugo, Chichizola Carlos , Maria Cecilia Franconi, Ludueña Beatriz M, Carlos SJ. Disruptores Endocrinos. Natl Inst Environ Heal Sci. 2009;24:74–86.
 27. Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. J Steroid Biochem Mol Biol. 2011;127:204–15.
 28. Do RP, Stahlhut RW, Ponzi D, vom Saal FS, Taylor JA. Non-monotonic dose effects of in utero exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on testicular and serum testosterone and anogenital distance in male mouse fetuses. Reprod Toxicol. 2012;34:614–21.
 29. Marques-Pinto A, Carvalho D. Human infertility: are endocrine disruptors to blame? Endocr Connect. 2013;2:R15–29.
 30. Patel S. Fragrance compounds: The wolves in sheep’s clothings. Med Hypotheses. 2017;102:106–11.
 31. Edwards TM, Morgan HE, Balasca C, Chalasani NK, Yam L, Roark AM. Detecting Estrogenic Ligands in Personal Care Products using a Yeast Estrogen Screen Optimized for the Undergraduate Teaching Laboratory. J Vis Exp [Internet]. 2018 [cited 2021 Oct 22];2018. Available from: </pmc/articles/PMC5908411/>
 32. Bustamante-Montes P, Lizama-Soberanis B, Ola3z-Fern3ndez G, V3zquez-Moreno F. FTALATOS Y EFECTOS EN LA SALUD. Rev Int Contam Ambient. 2001;17:205–15.
 33. Green Peace. An3lisis qu3mico de 36 aguas de colonia y perfumes [Internet]. greenpeace Internacional. Espa3a; 2005. Available from: <http://archivo-es.greenpeace.org/espana/Global/espana/report/other/eau-de-t-xicos-una-investigac.pdf>

34. European Union. EUR-Lex - 32017D1210 - EN - EUR-Lex. Off J Eur Union. 2017;L 173/35:135–75.
35. Kiyama R, Wada-Kiyama Y. Estrogenic endocrine disruptors: Molecular mechanisms of action. *Env Int* [Internet]. 2015 [cited 2022 Feb 4];83:11–40. Available from: <https://ezproxy.unicolmayor.edu.co:2163/science/article/pii/S0160412015001270>
36. King A. Cosmetic and perfume sales staff exposed to high phthalate levels | Research | Chemistry World. Royal Society of chemistry. 2017.
37. Durr. Synthetic musk-based composition, its production and applications. 1978;
38. Zhang Y, Huang L, Zhao Y, Hu T. Musk xylene induces malignant transformation of human liver cell line L02 via repressing the TGF- β signaling pathway. *Chemosphere*. 2017;168:1506–14.
39. Gao Y, Li G, Qin Y, Ji Y, Mai B, An T. New theoretical insight into indirect photochemical transformation of fragrance nitro-musks: Mechanisms, ecotoxicity and health effects. *Environ Int*. 2019;129:68–75.
40. Ramsey JT, Li Y, Arao Y, Naidu A, Coons LA, Diaz A, et al. Lavender Products Associated With Premature Thelarche and Prepubertal Gynecomastia: Case Reports and Endocrine-Disrupting Chemical Activities. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:5393–405.
41. European Commission. Basic criteria for the in vitro assessment of dermal absorption of cosmetic ingredients. European Commission. 2012.
42. Kim B, Cho H-E, Moon SH, Ahn H-J, Bae S, Cho H-D, et al. Transdermal delivery systems in cosmetics. *Biomed Dermatology*. 2020;4:10.
43. Dayan N. Delivery system design in topically applied formulations: An Overview. In: *Delivery System Handbook for Personal Care and Cosmetic Products*. Elsevier; 2005. p. 101–18.
44. Almeida RN, Hartz JGM, Costa PF, Rodrigues AE, Vargas RMF, Cassel E.

- Permeability coefficients and vapour pressure determination for fragrance materials. *Int J Cosmet Sci.* 2021;43:225–34.
45. Vandenberg LN, Turgeon JL. Endocrine disrupting chemicals: Understanding what matters. *Adv Pharmacol.* 2021;92:xiii–xxiv.
 46. Luccio-Camelo DC, Prins GS. Disruption of Androgen Receptor Signaling in Males by Environmental Chemicals. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Sep 21];127:74. Available from: [/pmc/articles/PMC3169734/](#)
 47. Sakkiah S, Wang T, Zou W, Wang Y, Pan B, Tong W, et al. Endocrine Disrupting Chemicals Mediated through Binding Androgen Receptor Are Associated with Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Heal* 2018, Vol 15, Page 25 [Internet]. 2017 [cited 2022 Sep 21];15:25. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/15/1/25/htm>
 48. National Geographic. Los perfumes, pasión secreta de los egipcios [Internet]. 2015 [cited 2021 Apr 21]. Available from: https://historia.nationalgeographic.com.es/a/perfumes-pasion-secreta-egipcios_9388
 49. Teixeira MA, Rodríguez O, Gomes P, Mata V, Rodrigues AE. Classification of Perfumes–Perfumery Radar. In: *Perfume Engineering*. Butterworth-Heinemann; 2013. p. 95–147.
 50. Fundación Academia del Perfume. Tipos de fragancia [Internet]. 2014. Available from: <https://www.academiadelperfume.com/tipos-de-fragancias/>
 51. Quispe M. Análisis de la composición de perfumes [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 22]. Report No.: Universidad Nacional de Moquegua. Available from: <https://www.coursehero.com/file/79021100/TRABAJO-5-Maria-Quispedocx/>
 52. INCI beauty. TRIETHANOLAMINE (Trietanolamina) - Ingrediente INCI Beauty [Internet]. 2017 [cited 2021 Oct 22]. Available from: <https://incibeauty.com/es/ingredients/12854-triethanolamine>
 53. Parlamento Europeo. Reglamento (ce) n o 1223/2009 del parlamento europeo y del consejo. Internet; 2009 p. 358.

54. Parlamento Europeo. Reglamento (UE) 2021/2045 de la Comisión. 2021/2045 2021.
55. Comunidad Andina. Resolución N° 1905 [Internet]. Feb 14, 2017. Available from:
<https://www.invima.gov.co/documents/20143/448427/Resolución+1905+del+14+de+febrero+de+2017.pdf/84e32fac-8ebd-429b-3c1d-7cde8b98107b>
56. Witorsch RJ, Thomas JA, Witorsch RJ, Thomas JA. Personal care products and endocrine disruption: A critical review of the literature.
<https://ezproxy.unicolmayor.edu.co:2162/103109/104084442010515563>.
 2010;40:1–30.
57. Just AC, Adibi JJ, Rundle AG, Calafat AM, Camann DE, Hauser R, et al. Urinary and air phthalate concentrations and self-reported use of personal care products among minority pregnant women in New York city. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2010 207. 2010;20:625–33.
58. Nassan FL, Coull BA, Gaskins AJ, Williams MA, Skakkebaek NE, Ford JB, et al. Personal Care Product Use in Men and Urinary Concentrations of Select Phthalate Metabolites and Parabens: Results from the Environment And Reproductive Health (EARTH) Study. *Environ Health Perspect*. 2017;125.
59. Buckley JP, Palmieri RT, Matuszewski JM, Herring AH, Baird DD, Hartmann KE, et al. Consumer product exposures associated with urinary phthalate levels in pregnant women. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2012;22:468.
60. Lim M, Park JY, Lim JE, Moon HB, Lee K. Receptor-based aggregate exposure assessment of phthalates based on individual's simultaneous use of multiple cosmetic products. *Food Chem Toxicol*. 2019;127:163–72.
61. Hyun JK, Byung ML. Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assessment. *J Toxicol Environ Heal - Part A Curr Issues* [Internet]. 2010;67:1901–14. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15287390490513300?journalCode=uteh20>

62. American College of Toxicology. Final Amended Report on the Safety Assessment of. *Int Journal of Toxicol.* 2008;27:1–82.
63. Lamas JP. Determinación de fragancias, conservantes y otros aditivos regulados en productos de uso cotidiano y atmósferas interiores. Universidad de Santiago de Compostela; 2012.
64. Hutter HP, Wallner P, Hartl W, Uhl M, Lorbeer G, Gminski R, et al. Higher blood concentrations of synthetic musks in women above fifty years than in younger women. *Int J Hyg Environ Health.* 2010;213:124–30.
65. Dodson RE, Nishioka M, Standley LJ, Perovich LJ, Brody JG, Rudel RA. Endocrine Disruptors and Asthma-Associated Chemicals in Consumer Products. *Environ Health Perspect.* 2012;120:935.
66. Tseng WJ, Tsai SW. Assessment of dermal exposures for synthetic musks from personal care products in Taiwan. *Sci Total Environ.* 2019;669:160–7.
67. Kazemi Z, Aboutaleb E, Shahsavani A, Kermani M, Kazemi Z. Evaluation of pollutants in perfumes, colognes and health effects on the consumer: a systematic review. *J Environ Heal Sci Eng* 2022 201 [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 14];20:589–98. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40201-021-00783-x>
68. Al-Saleh I, Al-Rajudi T, Al-Qudaihi G, Manogaran P. Evaluating the potential genotoxicity of phthalates esters (PAEs) in perfumes using in vitro assays. *Environ Sci Pollut Res* 2017 2430 [Internet]. 2017 [cited 2022 Sep 14];24:23903–14. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-017-9978-1>
69. Witorsch RJ, Thomas JA. Personal care products and endocrine disruption: A critical review of the literature. <https://doi.org/10.3109/104084442010515563> [Internet]. 2010 [cited 2022 Sep 14];40:1–30. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10408444.2010.515563>
70. Casals-Casas C, Feige JN, Desvergne B. Interference of pollutants with PPARs: endocrine disruption meets metabolism. *Int J Obes* 2008 326

- [Internet]. 2008 [cited 2022 Sep 14];32:S53–61. Available from: <https://www.nature.com/articles/ijo2008207>
71. Fiocchetti M, Bastari G, Cipolletti M, Leone S, Acconcia F, Marino M. toxics The Peculiar Estrogenicity of Diethyl Phthalate: Modulation of Estrogen Receptor α Activities in the Proliferation of Breast Cancer Cells. 2021 [cited 2022 Aug 19]; Available from: <https://doi.org/10.3390/toxics9100237>
 72. Andersen. Final Amended Report on the Safety Assessment of Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isopropylparaben, Butylparaben, Isobutylparaben, and Benzylparaben as used in Cosmetic Products1. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/109158180802704s01>. 2008;27:1–82.
 73. Sikka SC, Bartolome AR. Perfumery, Essential Oils, and Household Chemicals Affecting Reproductive and Sexual Health. *Bioenvironmental Issues Affect Men's Reprod Sex Heal*. 2018;557–69.
 74. Hajizadeh Y, Kiani Feizabadi G, Feizi A, Ebrahimpour K. Evaluation of exposure to parabens in Iranian women and its association with personal care products using behavior. *Hum Ecol Risk Assess*. 2020;27:1188–205.
 75. Braun JM, Just AC, Williams PL, Smith KW, Calafat AM, Hauser R. Personal care product use and urinary phthalate metabolite and paraben concentrations during pregnancy among women from a fertility clinic. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2014 245. 2013;24:459–66.
 76. Tkalec Ž, Kosjek T, Snoj Tratnik J, Stajnko A, Runkel AA, Sykiotou M, et al. Exposure of Slovenian children and adolescents to bisphenols, parabens and triclosan: Urinary levels, exposure patterns, determinants of exposure and susceptibility. *Environ Int*. 2021;146:106172.
 77. Berger KP, Kogut KR, Bradman A, She J, Gavin Q, Zahedi R, et al. Personal care product use as a predictor of urinary concentrations of certain phthalates, parabens, and phenols in the HERMOSA study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2018 291 [Internet]. 2018 [cited 2022 Sep 15];29:21–32. Available from:

- <https://www.nature.com/articles/s41370-017-0003-z>
78. Scherer M, Petreanu W, Weber T, Scherer G, Pluym N, Kolossa-Gehring M. Human biomonitoring in urine samples from the Environmental Specimen Bank reveals a decreasing trend over time in the exposure to the fragrance chemical lysmeral from 2000 to 2018. *Chemosphere*. 2021;265:128955.
 79. Ingle ME, Watkins D, Rosario Z, Vélez Vega CM, Huerta-Montanez G, Calafat AM, et al. The association of urinary organophosphate ester metabolites and self-reported personal care and household product use among pregnant women in Puerto Rico. *Environ Res*. 2019;179:108756.
 80. Ariana RA. Exposición a ftalatos en mujeres gestantes de comunidades de la ribera del Lago de Chapala [Internet]. Biblioteca Digital wdg.biblio; 2015 [cited 2022 Sep 15]. Available from:
<https://riudg.udg.mx//handle/20.500.12104/84787>
 81. Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2011;127:204–15. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S096007601100166X?via%3Dihub>
 82. Moreno MA. Phthalate Exposure and Health Risks. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 18];168:96–96. Available from:
<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/1809291>
 83. Reiner JL, Wong CM, Arcaro KF, Kannan K. Synthetic musk fragrances in human milk from the United States. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2007 [cited 2022 Sep 15];41:3815–20. Available from:
<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/es063088a>
 84. Fu X, He J, Zheng D, Yang X, Wang P, Tuo FX, et al. Association of endocrine disrupting chemicals levels in serum, environmental risk factors, and hepatic function among 5- to 14-year-old children. *Toxicology*. 2022;465:153011.
 85. Hart LB, Walker J, Beckingham B, Shelley A, Alten Flagg M, Wischusen K, et

- al. A characterization of personal care product use among undergraduate female college students in South Carolina, USA. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2019 301. 2019;30:97–106.
86. Wang VA, Chu MDT, Chie L, Gaston SA, Jackson CL, Newendorp N, et al. Acculturation and endocrine disrupting chemical-associated personal care product use among US-based foreign-born Chinese women of reproductive age. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2020 312. 2020;31:224–32.
87. Lewis RC, Meeker JD, Peterson KE, Lee JM, Pace GG, Cantoral A, et al. Predictors of urinary bisphenol A and phthalate metabolite concentrations in Mexican children. *Chemosphere*. 2013;93:2390–8.
88. Ravichandran J, Karthikeyan BS, Jost J, Samal A. An atlas of fragrance chemicals in children's products. *Sci Total Environ*. 2022;818:151682.
89. Duty SM, Ackerman RM, Calafat AM, Hauser R. Personal Care Product Use Predicts Urinary Concentrations of Some Phthalate Monoesters. *Environ Health Perspect*. 2005;113:1530–5.
90. Celeiro Montero M. Nuevos procedimientos de preparación de muestra y análisis cromatográfico para la determinación de productos de cuidado personal y contaminantes de interés prioritario. 2015 [cited 2022 Sep 18]; Available from: <https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/13568>
91. Gawrys MD, Hartman I, Landweber LF, Wood DW. Use of engineered *Escherichia coli* cells to detect estrogenicity in everyday consumer products. *J Chem Technol Biotechnol*. 2009;84:1834–40.

8. Anexos

Anexo 1: Clasificación por categoría de la bibliografía encontrada con respecto a los disruptores endocrinos en perfumes

1. Sustancias que actúan como disruptores endocrinos en perfumes
2. Efectos sobre la salud
3. Medición de DE y sus metabolitos en humanos
4. Poblaciones afectadas
5. Técnicas
6. Tipos de disruptores

Título	Año	País	Categoría
Acculturation and endocrine disrupting chemical-associated personal care product use among US-based foreign-born Chinese women of reproductive age	2020	Estados Unidos	3
Personal care product use and urinary phthalate metabolite and paraben concentrations during pregnancy among women from a fertility clinic	2013	Estados Unidos	1 3
Interference of pollutants with PPARs: endocrine disruption meets metabolism	2008	Suiza	2
Urinary and air phthalate concentrations and self-reported use of personal care products among minority pregnant women in New York city	2010	Estados Unidos	1 4
Correction: A characterization of personal care product use among undergraduate female college students in South Carolina, USA	2020	Estados Unidos	4
The Peculiar Estrogenicity of Diethyl Phthalate: Modulation of Estrogen Receptor α Activities in the Proliferation of Breast Cancer Cells	2021	Alemania	2 6
Endocrine Disruption by Mixtures in Topical Consumer Products	2018	Suiza	1 2 6
Final Amended Report on the Safety Assessment of Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isopropylparaben, Butylparaben, Isobutylparaben, and Benzylparaben as used in Cosmetic Products	2008	Estados Unidos	1 2
Socioeconomic and racial/ethnic differences in use of endocrine-disrupting chemical-associated personal care product categories among pregnant women	2021	Estados Unidos	4
Personal care products use and phthalate exposure levels among pregnant women	2019	Taiwán	3 4
Fragrance compounds: The wolves in sheep's clothings	2017	Estados Unidos	2

Human biomonitoring in urine samples from the Environmental Specimen Bank reveals a decreasing trend over time in the exposure to the fragrance chemical lysmeral from 2000 to 2018	2021	Alemania	3
Characterization of phthalates exposure and risk for cosmetics and perfume sales clerks	2018	Taiwán	1 3 4
Assessment of dermal exposures for synthetic musks from personal care products in Taiwan	2019	Taiwán	1
Exposure patterns of UV filters, fragrances, parabens, phthalates, organochlor pesticides, PBDEs, and PCBs in human milk: Correlation of UV filters with use of cosmetics	2010	Suiza	3
Risks associated with cosmetic ingredients	2021	Francia	2
Higher blood concentrations of synthetic musks in women above fifty years than in younger women	2010	Alemania	1 4
Predictors of urinary bisphenol A and phthalate metabolite concentrations in Mexican children	2013	México	3 4
Receptor-based aggregate exposure assessment of phthalates based on individual's simultaneous use of multiple cosmetic products	2019	Corea	1
Phthalates: Exposure and Health Effects	2018	Grecia	2 3 4
Chapter 36 - Perfumery, Essential Oils, and Household Chemicals Affecting Reproductive and Sexual Health	2018	Estados Unidos	2
An atlas of fragrance chemicals in children's products	2022	Estados Unidos	4
Association of endocrine disrupting chemicals levels in serum, environmental risk factors, and hepatic function among 5- to 14-year-old children	2022	China	3 4
Exposure of Slovenian children and adolescents to bisphenols, parabens and triclosan: Urinary levels, exposure patterns, determinants of exposure and susceptibility	2021	Eslovenia	1 3 4
Impacts of endocrine disruptors on reproductive health in the era of increased personal care and beauty products usage	2022	Ghana	2
Screening of phthalate esters in 47 branded perfumes	2015	Arabia Saudita	1
Evaluating the potential genotoxicity of phthalates esters (PAEs) in perfumes using in vitro assays	2017	Arabia Saudita	1 2 4
Evaluation of pollutants in perfumes, colognes and health effects on the consumer: a systematic review	2022	Irán	1 2

Estrogenic hazards of short chain phthalates and bisphenols found in cosmetic products	2020	Francia	1
Personal care products and endocrine disruption: A critical review of the literature	2010	Estados Unidos	1 2
Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assement	2010	Corea	1
Evaluation of exposure to parabens in Iranian women and its association with personal care products using behavior	2020	Irán	1
Phthalate Concentrations in Personal Care Products and the Cumulative Exposure to Female Adults and Infants in Shanghai	2015	China	3 4
Determination of Selected Phthalates by Gas Chromatography–Mass Spectrometry in Personal Perfumes	2015	Italia	1
Synthetic musk fragrances in human milk from the United States	2007	Estados Unidos	3
The association of urinary organophosphate ester metabolites and self-reported personal care and household product use among pregnant women in Puerto Rico	2020	Puerto Rico	3 4
Personal Care Product Use in Men and Urinary Concentrations of Select Phthalate Metabolites and Parabens: Results from the Environment And Reproductive Health (EARTH) Study	2017	Estados Unidos	1 3 4
Lavender Products Associated With Premature Thelarche and Prepubertal Gynecomastia: Case Reports and Endocrine-Disrupting Chemical Activities	2019	Estados Unidos	2
In-utero exposure to phenols and phthalates and the intelligence quotient of boys at 5 years	2018	Francia	2 4
Endocrine Disruptors and Asthma-Associated Chemicals in Consumer Products	2012	Estados Unidos	1 6
Consumer product exposures associated with urinary phthalate levels in pregnant women	2017	Estados Unidos	1 4
Human infertility: are endocrine disruptors to blame?	2018	Estados Unidos	2
Exposición a ftalatos en mujeres gestantes de comunidades de la Ribera del Lago de Chapala	2015	México	3 4
Nuevos procedimientos de preparación de muestra y análisis cromatográfico para la determinación de productos de cuidado personal y contaminantes de interés prioritario	2016	España	5
Perfumes: una investigación de químicos en perfumes	2005	Internacional	1 2

Determinación de fragancias, conservantes y otros aditivos regulados en productos de uso cotidiano y atmósferas interiores	2011	España	1 5
A rapid and sensitive gas chromatography-mass spectrometry method for the quality control of perfumes: simultaneous determination of phthalates	2013	España	1
Interaction of Polycyclic Musks and UV Filters with the Estrogen Receptor (ER), Androgen Receptor (AR), and Progesterone Receptor (PR) in Reporter Gene Bioassays	2005	Países Bajos	1 6
Use of Engineered Escherichia coli Cells to Detect Estrogenicity in Everyday Consumer Products	2009	Estados Unidos	5 6
Multicomponent analytical methodology to control phthalates, synthetic musks, fragrance allergens and preservatives in perfumes	2011	España	1 5
Phthalates in cosmetic and personal care products: Concentrations and possible dermal exposure	2021	Canadá	1
Concentrations of synthetic musk compounds in personal care and sanitation products and human exposure profiles through dermal application	2007	Bélgica	1
Cumulative risk assessment of phthalates exposure for recurrent pregnancy loss in reproductive-aged women population using multiple hazard indices approaches	2021	Taiwán	2 3 4