

ARTÍCULO ORIGINAL

Bioanálisis predictivo de tolerancia dérmica de cosméticos para bebés *in vivo*

Predictive bioanalysis of skin tolerance of cosmetics for babies *in vivo*

MSc. Flor Ángela Tobón Marulanda,^I Prof. Luis Alirio López Giraldo,^{II} Lic. John Fernando Ramírez Villegas^{II}

^I Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

^{II} Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

RESUMEN

Objetivo: prever el riesgo potencial de irritabilidad dérmica de una crema y una loción para bebés, con el fin de obtener el registro sanitario y disminuir la eventualidad de riesgo para la salud.

Métodos: se realizó el bioanálisis predictivo de tolerancia dérmica *in vivo* en conejos, a través de un estudio de tipo exploratorio clínico cualitativo e histopatológico, basado en el enfoque de la ley del Arte para explicar el riesgo/efectividad comparable en humanos. Se aplicó la técnica de exposición aguda simple (prueba parche oclusivo) en seis conejos, por cada producto. Se estimaron los efectos dérmicos mediante una escala de valores que define la probabilidad de inseguridad atribuible por la exposición al cosmético, según prueba de toxicidad dérmica de la Organización para la Cooperación Económica y Desarrollo 2004 (OCED), con ciertas modificaciones por los autores.

Resultados: en el bioanálisis se encontró cierta irritabilidad dérmica en la piel de los conejos al aplicarles el cosmético en una dosis única por 92 días. El estudio clínico se complementó con el análisis histopatológico de una muestra de piel irritada y no mostró cambios significativos a los observados.

Conclusiones: el bioanálisis clínico e histopatológico permite inferir una irritabilidad dérmica entre insignificante y leve, lo que sugiere la necesidad de mejorar la formulación de los cosméticos estudiados para obtener el registro sanitario, y así alertar tempranamente al productor y a la comunidad de la seguridad y eficacia de los productos.

Palabras clave: irritabilidad dérmica, estudio cualitativo-histopatológico, cosméticos, conejos, bebés.

ABSTRACT

Objective: to prevent the potential risk of dermal irritability from a cream and a lotion for babies, in order to obtain health registration and to reduce possible health risks.

Methods: *in vivo* predictive bioanalysis of dermal tolerance carried out in rabbits through a qualitative and histopathological clinical exploratory-type study, based on the Lex Artis approach to explain the comparable risk/effectiveness in humans. There was applied the single acute exposure technique (occlusive patch test) in six rabbits to test each product. Dermal effects were then measured in a value scale defining the cosmetic exposure-attributed unsafeness probabilities, according to the dermal toxicity test of the Organization for Economic Cooperation and Development, with some modifications by the authors.

Results: the bioanalysis found some dermal irritability in the rabbits' skin after using the single dose of cosmetic for 92 days. The clinical study was supplemented with the histopathological analysis of a sample of irritated skin, without significant changes other than those observed.

Conclusions: the clinical and histopathological analysis showed mild to negligible dermal irritability, which indicates the need for improvements to the formulation of the studied cosmetics in order to obtain the health registration and thus to early advise the manufacturer and the community about the safety and efficacy of products.

Key words: dermal irritability, qualitative and histopathological study, cosmetics, rabbits, babies.

INTRODUCCIÓN

La posibilidad de acción irritante en la piel por el contacto directo local de un agente exógeno como un cosmético, mediante una reacción no inmunológica, se constituye en una causa de dermatitis de contacto irritativa (DCI), enfermedad inflamatoria aguda o crónica. Se opina que del 80 % de los casos de DCI reportados, según la literatura consultada, la mayoría se presenta en bebés hipersensibles. La asociación a la relación causal constituye una condición necesaria para prevenir el nexo del evento-lesión vinculado al daño-consecuencia; por ejemplo, la secuela de una dermatitis de contacto alérgica o inmunológica (DCA); esta puede ser reversible, parcialmente reversible o irreversible, aunque su causa no se determina con precisión, debido a la dificultad de prueba de un evento adverso dérmico, lo que no significa imposibilidad de demostrar una consecuencia nociva.¹⁻⁵

Según Crowe,⁶ la incidencia de DCA en los infantes, refleja un aumento y puede afectar hasta un 20 % de esta población, su prevalencia aumenta con la edad, por diferentes

razones: mayor exposición al níquel en los *piercings*, a sustancias químicas como preservativos y fragancias presentes en productos cosméticos, entre otras. El riesgo de un efecto dérmico no deseado, por el contacto con un cosmético y el nexo de causalidad de este, depende de diversas variables, tales como las propiedades fisicoquímicas y microbiológicas del producto terminado, el período de exposición, el área de piel expuesta, la edad, el sexo y la variabilidad biológica del bebé, entre otras. Por tal razón, en los últimos años, se ha visto la necesidad de incluir estos productos farmacéuticos de uso tópico como sustancias con actividad biológica.

A raíz de la idiosincrasia de la población infantil, se hace necesaria la predicción de eventos dérmicos por el contacto del producto final con la piel de los bebés, para otorgarles el registro sanitario antes del mercadeo y establecer el nexo causal con una posible DCI; es fundamental mediante el bioanálisis clínico cualitativo en animales mamíferos *in vivo* como un pronóstico del perfil de tolerancia dérmica para: 1) establecer la efectividad y calidad, 2) pronosticar el riesgo/efectividad en la piel de los infantes, y 3) establecer el posible nexo de causalidad con cierto grado de certeza, como resultado de la interacción del cosmético con la piel y prevenir un problema de salud pública.⁶⁻¹¹

El propósito de esta investigación experimental fue el bioanálisis clínico directo de las características de irritación dérmica primaria individual (IDPI) por dos cosméticos terminados para bebés, bajo el enfoque de la Ley del Arte para obtener el registro sanitario y de mercadeo, y alertar tempranamente al productor y a la comunidad en general sobre posibles riesgos de los productos.^{8,12}

En este sentido, esta investigación plantea la pregunta: ¿es posible establecer el nexo de causalidad y el grado de IDPI por cosméticos, como un efecto reversible o irreversible, mediante la predicción clínica directa, utilizando biomodelos experimentales?

De este modo, se busca una distinción entre el evento-lesión vinculado al daño ligado a la consecuencia del producto terminado, por la variabilidad biológica de los organismos vivos, elementos de juicio que suministra el bioanálisis preclínico directo en mamíferos, el cual tiene ventajas sobre las *pruebas in vitro* como alternativa, debido a que dan lugar a relacionar un grado suficiente de probabilidad del vínculo con el evento de generar perjuicios de orden fisiológico, estético y económico; en el cual puede estar involucrados el productor, el profesional y las instituciones de salud. El productor debe, entonces, estipular cambios en la formulación que aumente la seguridad del producto final en el tiempo, avanzando hacia nuevos argumentos para identificar posibles eventos dérmicos posmercado que aparecen súbitamente, inclusive bajo condiciones normales y correcto uso del producto.¹³⁻¹⁶

MÉTODOS

Se trata de una investigación exploratoria de tipo cualitativo y descriptivo, apoyada en el enfoque hermenéutico de la observación clínica directa de la IDPI utilizando el biomodelo experimental (conejos), a los cuales se les aplicó sobre la piel sendos parches impregnados con una fracción única de un aceite cremoso y una colonia de uso cotidiano para bebés, productos que se desarrollan para salir al mercado. El diseño experimental se ajustó a las condiciones del estudio, según estándares internacionales de The Organization for Economic Co-operation and Development (OECD); The United States Pharmacopeial 32 y a estándares nacionales del Ministerio de Protección Social de Colombia.¹⁶⁻¹⁹

El proceso metodológico se desarrolló en tres etapas con algunas modificaciones por los autores:

Primero, establecer si los productos cumplían con los parámetros de buenas prácticas de manufactura como son las propiedades, fisicoquímicas y microbiológicas. Una vez se confirmó que los cosméticos cumplían con las variables de calidad exigidas por el Decreto 219 de 1998 del Ministerio de Salud se continuó con el proceso metodológico.¹⁹

Segundo, realización del estudio clínico macroscópico directo de las características de IDPI *in vivo* (Fig.).

Tercero, realización del estudio histopatológico de dos muestras de piel.

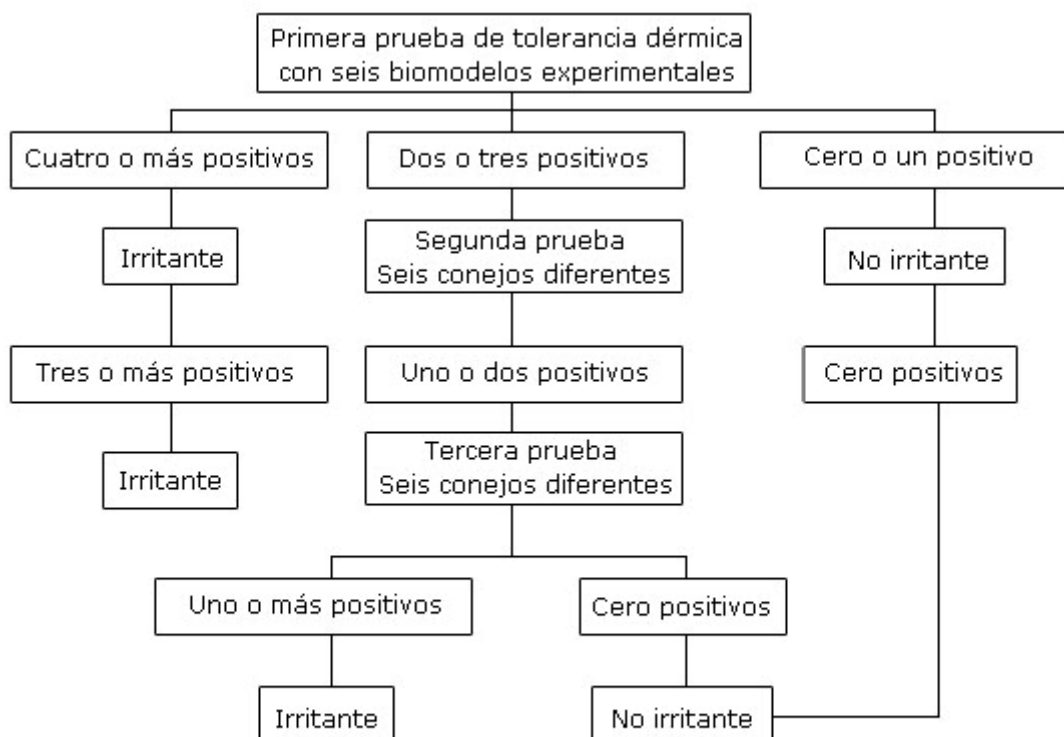


Fig. Flujo metodológico del ensayo de tolerancia dérmica.

Bioanálisis clínico macroscópico

El tamaño de la muestra consistió en 24 biomodelos experimentales jóvenes, sanos, de raza Nueva Zelanda, 13 hembras y 11 machos, con edades entre 11 a 12 semanas y con un peso promedio entre 3 a 4 lb, procedentes de la Facultad de Zootecnia de la Universidad Nacional de Colombia, Medellín, con su certificado de calidad; se desparasitaron con ivermectina, se marcaron de 1 al 24 y fueron seleccionados aleatoriamente en cuatro grupos de seis animales, número sugerido por la guía internacional.^{16-18,20}

Los animales elegidos durante la realización del procedimiento científico, se trataron atendiendo los términos de la reglamentación vigente y correspondencia a las necesidades del estudio, teniendo en cuenta los aspectos éticos como generar el dolor mínimo; conocer la historia natural y el estado de conservación de la especie; utilizar el

menor número posible de individuos; discutir previamente con colegas el valor científico de la investigación, entre otros aspectos. Bajo estos criterios, los biomodelos experimentales se ubicaron, dos semanas antes de la prueba, en el bioterio de la Facultad de Ciencias Agrarias de la Universidad de Antioquia; 24 h antes de la prueba se les examinó el dorso de la piel del cuello y el lomo, con el propósito de detectar alteraciones dérmicas previas al bioanálisis, para su adaptación y mantenimiento durante la investigación. Se alimentaron con 120 g diarios del concentrado Conejin[®], suministrados en dos porciones, una en la mañana y otra en la tarde, y se les suministró agua de acuerdo a las necesidades específicas de cada animal. Las condiciones ambientales del lugar fueron: temperatura aproximada entre 24 ± 3 °C y una humedad relativa entre 30 % y 70 %, se mantuvieron alejados de aserrín, astillas o cualquier material extraño que pudiera lesionar la piel del animal y alterar la respuesta de este ensayo.^{21,22}

La técnica de aplicación de la prueba de parche oclusivo empleada, consistió en colocar una venda de gasa gruesa impregnada con la sustancia y cubierta con un plástico sobre un área en el lomo del animal de 10 % de la superficie corporal, alrededor de 12 cm × 14 cm, sana y rasurada con los siguientes criterios de aplicación del producto *in vivo* para el estudio: el sitio de la piel del conejo es semejante al sitio de la piel del bebé donde se utilizará el producto. Se permitió la respiración adecuada del animal, para lo cual el parche se aseguró al alrededor del tronco del animal y al flanco del tórax con cinta adhesiva quirúrgica. Se colocó el parche en el lomo para evitar que el animal se quitara el parche, por la posible incomodidad que pudiera ocasionarle el producto por irritación sobre la piel y también para evitar que el animal ingiera la sustancia, al lamer esta en el lugar de aplicación. Previo al bioanálisis dérmico clínico, se observaron signos vitales normales como la frecuencia cardíaca y la respiración de los biomodelos para compararlos con las observaciones durante el ensayo y verificar que no fueran afectados por los cosméticos, sobre todo durante las primeras 8 h del procedimiento. Una vez verificados estos, se aplicó una dosis única acumulativa de 0,5 mL de colonia o de aceite cremoso, sin diluir en el área de piel rasurada, asegurándose un contacto uniforme con la piel y utilizando otra área afeitada en condiciones iguales (el muslo), donde se aplicó solución salina como control.^{16-18,21,22}

El proceso metodológico de la valoración de los efectos farmacológicos y clínicos percutáneos (Fig.), objeto del estudio; mediante la observación de la irritación subjetiva primaria (IDPI), presentados como dolor, escozor, picazón, descamación o quemadura, después de la aplicación y absorción de la colonia o el aceite cremoso para bebé a través de la piel rasurada del conejo, fue el siguiente:

Evaluación biológica

El bioanálisis de la acción de IDPI en forma continua, se evaluó mediante una escala de valores entre 0 y 4 (tabla 1) y tuvo en cuenta los principios éticos nacionales e internacionales, según el cambio fisiopatológico macroscópico directo en las estructuras anatómicas de la piel de los conejos; comparada con los cambios en el sitio no tratado (control, solución salina), se observó el grado de toxicidad dérmica aguda y subcrónica a los 3 y 30 min, luego a los intervalos de tiempo de 1, 2, 24, 48 y 72 h. Los animales se colocaron en cepos o cajas de retención para evitar que puedan quitarse el parche, después de este tiempo de exposición al cosmético, se removió la sustancia del sitio de aplicación con solución de cloruro de sodio al 0,9 % para eliminar los residuos de las sustancias de prueba que pudieran permanecer en el sitio de aplicación; y las evaluaciones se continuaron cada 24 h durante 92 días, toxicidad subcrónica.

Tabla 1. Criterios de evaluación de la severidad de la irritación dérmica primaria individual

Grado de lesión	Eritema	Edema (Habón)	Vesícula
0: sin reacción	No eritema	No edema	No vesícula
1: Eritema muy ligero	Eritema leve color rosado	Edema muy poco perceptible	Microvesículas ≤ 1 mm
2: eritema bien definido	Eritema bien definido, color rojo suave	Edema leve, bordes del área bien definidos por levantamiento definido	Vesícula > 1 mm y ≤ 1 cm
3: eritema de moderado a severo	Eritema moderado, color rojo definido, prurito	Edema moderado, levantamiento de 1 mm aproximado	Ampolla ≥ 1 cm
4: eritema severo	Eritema marcado, rojo intenso, prurito, trasudado	Edema muy marcado	Exulceración y Costra

Fuente: OECD Guideline for Testing of Chemicals Proposal for a New Draft Guideline 404: Acute Dermal Toxicity-Fixed Dose Procedure. (1st Version); 2004:13. Paris: The Organization for Economic Co-operation and Development 2007. Adopted: 24 febrero de 1997. Con algunos ajustes por los autores.

La toxicidad subcrónica, es un ensayo de experimentación animal para estudiar los efectos producidos por una sustancia cuando se administra por la vía de administración considerada en humanos, por 13 semanas y una semana de recuperación. Esto con el propósito de predecir la probabilidad de que se produzca un efecto adverso dérmico específico no apreciado con los datos de la evaluación de toxicidad aguda y que el efecto de los productos ensayados durante este período, no cause la muerte a más del 10 % de los animales expuestos.

Este ensayo permite precisar el tipo y el grado de la lesión dérmica producida por un producto para predecir el riesgo de una forma más precisa; además por la conveniencia de asegurar la reversibilidad de los efectos adversos de los productos probados, los cuales requieren estudios de mayor rigurosidad para que puedan ser utilizados por una población que involucra mayor incertidumbre, buscando proteger la población de los infantes.^{16-19,23-25}

Para determinar el perfil de tolerancia dérmica (DPI) de los cosméticos, se utilizó el Optovisor (marca DA-5), como ayuda diagnóstica para hacer las observaciones macroscópicas clínicas directas del área de la piel expuesta a la crema y a la loción para bebés a través del tiempo y evaluar el grado de la lesión dérmica, como lo muestra la tabla 1; teniendo en cuenta, primero el criterio farmacológico del "todo o nada": es irritante, "prueba positiva", si al administrar 0,5 mL de la colonia o el aceite cremoso en la piel del conejo se produce alguna alteración, en al menos cuatro conejos de cada uno de los dos grupos establecidos, a partir del grado 01 de severidad. Y no es irritante, "prueba negativa"; si se produce alteración solo en uno de los seis animales seleccionados para cada grupo o no se produce alteración en ninguno.

El estudio se enmarca en dos criterios experimentales de causalidad del evento IDPI: uno, si se presenta alteración en dos o tres animales, la prueba se repetirá en otro grupo de seis animales experimentales seleccionados aleatoriamente. Dos, efecto clínico de consecuencia dérmica en términos de severidad (evaluada de acuerdo con el nivel de gravedad clínica), incidencia (dada como el porcentaje de animales que muestran efectos dérmicos durante el estudio), reversibilidad (el tiempo subcrónico necesario que se estimó en 92 días para que todos los efectos dérmicos desaparezcan y la piel retorne a su estado normal inicial) y efecto dérmico crítico, entendido como la afinidad de la colonia o el aceite cremoso para producir lesiones en la piel durante los 92 días del estudio.^{22,24-28}

Bioanálisis microscópico

La evaluación histopatológica se realizó en el Laboratorio de Patología de la Facultad de Ciencias Pecuarias de la Universidad de Antioquia. Se analizó la piel del conejo número 11, tratado con el aceite cremoso que presentó una descamación desde el inicio del ensayo hasta los 92 días, y el conejo 1, seleccionado al azar de los tratados con la colonia. Previo al estudio histopatológico a los dos animales se les practicó una biopsia bajo anestesia general con 25 mg/kg de ketamina al 5 % vía IM para evitarles algún tipo de dolor.

El estudio microscópico de los tejidos de estas muestras, se hizo con un lente objetivo de un microscopio óptico Leica DMLS en los aumentos de 4, 10, 20, 40, 100, 200 y 400, con el propósito de verificar el efecto clínico directo macroscópico encontrado y garantizar cierta seguridad de los productos ensayados, al establecer posibles lesiones microscópicas o no del tejido dérmico para un mayor soporte científico a los resultados clínicos de la IDPI.

RESULTADOS

Los datos obtenidos se promediaron con una desviación estándar de 0,67, aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{Desviación estándar} = \text{rango}/6 = \text{dato mayor} - \text{dato menor}/6 = 4 - 0 = 0,67$$

El bioanálisis de la IDPI por la colonia fue del 33,33 % (conejos 04 y 06), los que presentaron el grado 1 (eritema leve), como el más alto, a los 30 min posteriores de la aplicación, que desapareció a los 30 min de aplicación del tratamiento. Mientras que el 66,67 % de los biomodelos no presentaron lesión dérmica grave (grado 0) del tipo *edema y vesícula/ampolla*, durante el estudio de 92 días (tabla 2).

El bioanálisis de la IDPI por exposición al aceite cremoso fue: eritema leve por los conejos números 08 y 11 (33,33 %) en la primera hora de exposición, cuyo mayor grado de lesión dérmica fue grado 1, después de su aplicación (tabla 3).

Tabla 2. Frecuencia de biomodelos con irritación dérmica primaria individual por la exposición a la colonia antes de las 24 h

Tipo de lesión	Grado más alto alcanzado antes de las 24 h				Porcentaje de biomodelos con lesión
	0	1	2	3	
Eritema	4	2	0	0	33,33
Edema	6	0	0	0	0
Vesícula/ampolla	6	0	0	0	0

Tabla 3. Frecuencia de biomodelos con irritación dérmica primaria individual por la exposición al aceite cremoso antes de las 24 h

Tipo de lesión	Grado más alto alcanzado antes de las 24 h				Porcentaje de biomodelos con lesión
	0	1	2	3	
Eritema	4	2	0	0	33,33
Edema	6	0	0	0	0
Vesícula/ampolla	6	0	0	0	0

A partir del día 21, el bioanálisis se continuó cada 48 h hasta los 92 días, con el propósito de buscar una mayor aproximación al efecto subcrónico, alcanzar un pronóstico de IDPI y garantizar la desaparición o la persistencia de la lesión fisiopatológica clínica de la piel, ocasionada por el aceite cremoso o la loción. Posterior a este tiempo, la piel de todos los conejos regresó a su estado normal, a excepción del conejo 11; lo que corresponde solo el 16,66 % de los animales. Este animal, presentó una descamación leve a las 24 h de aplicado el aceite cremoso que persistió hasta los 92 días del bioanálisis. Y en ningún biomodelo experimental se observó la lesión denominada edema y vesícula/ampolla durante el período establecido.

El estudio histopatológico de la piel del conejo 1 tratado con la colonia, confirmó una alteración microscópica muy leve. Mientras que el estudio histopatológico de la piel del conejo 11 tratado con el aceite cremoso, mostró un compromiso celular leve en la epidermis con un edema leve intercelular e intracelular a nivel del estrato de Malpighi, el cual llegó a la vesiculación espongiótica; en la dermis, se observó infiltrado inflamatorio crónico perivascular mixto a predominio de linfocitos y eosinófilos. El estudio histopatológico de las dos muestras, concuerda con la observación clínica directa macroscópica de la IDPI.

DISCUSIÓN

El razonamiento de esta investigación de los hallazgos del bioanálisis macroscópico de IDPI (tabla 2 y 3) y el estudio histopatológico de las muestras seleccionadas, permite inferir que según el criterio farmacológico del "todo o nada", ninguno de los biomodelos experimentales expuestos a la colonia presentó "prueba positiva" a las 72 h; por tanto, no

fue necesario realizar un segundo ensayo, lo que da lugar a sugerir que la colonia para bebés es "no irritante dérmico". Sin embargo, las observaciones macroscópicas clínicas en los biomodelos escogidos indican que la colonia probada podría producir un efecto dérmico leve como eritema, el cual desaparece en la primera hora. Por su parte, el aceite cremoso para bebés, no produce lesiones dérmicas agudas; aunque, los bioanálisis evidencian que podría producir a largo plazo, alteración en la piel de infantes que puedan tener un mayor grado de hipersensibilidad a la sustancia.

De igual manera, la investigación, también permite hacer los siguientes planteamientos:

Primero, no se encontraron diferencias cualitativas significativas entre el tratamiento con aceite cremoso y el tratamiento con loción, desde las variables de severidad, magnitud y reversibilidad. El período de evaluación fue tiempo suficiente para establecer la reversibilidad del efecto dérmico agudo y subcrónico. El grado de severidad de la IDPI (edema y eritema) se valoró como leve y benigno, a pesar que la IDPI fue no reversible en un sólo animal; pero sin compromiso clínico severo. Este resultado tiene posibilidad de nexo de causalidad en el caso de una mayor hipersensibilidad individual al producto, comparada con la no existencia del efecto en los demás animales. Evento que también puede suceder al exponer la piel de la población infantil con dicho aceite cremoso, el cual se considera un indicador clínico predictivo que sugiere la necesidad de prestar más atención a los cosméticos en evaluación para comercializarlos. Además de controlar los cosméticos que están en el mercado por parte de los productores y los entes gubernamentales para ofrecer un mejor beneficio a los bebés y prevenir el riesgo de IDPI.

Segundo, el estudio permite inferir la necesidad de controlar y evaluar ciertos requisitos de calidad de una formulación cosmética terminada de uso cotidiano para bebé, la cual requiere el desarrollo de este tipo de estudio que debiera ser de interés en el campo de las ciencias biomédicas en el ámbito nacional articulado a los protocolos estándares aprobados al ámbito internacional. Además, permite educar en la responsabilidad social a los estudiantes, a los profesionales de la salud, a productores y a entes gubernamentales. Por otra parte, de alertar a la comunidad en la probabilidad de un efecto de IDPI de un cosmético como una función social del farmacéutico; todo esto, siguiendo el principio bioético.^{11,25-28}

En esta perspectiva, la revisión teórica y divulgación técnico-científica educativa de este tipo de estudio como práctica formativa desde la docencia y la extensión solidaria, contribuye al cumplimiento de la responsabilidad social, en cuyo empeño, los animales mamíferos son un modelo de referencia preclínico importante en el proceso del sistema de garantía de calidad de establecer tolerancia dérmica. A pesar de que existe controversia entre algunos autores de realizar estudios *in vivo*, en lugar de utilizar otros métodos alternativos *in vitro* o computacional en la investigación prospectiva toxicológica para avanzar a pruebas de parche por inducción y estudios cuantitativos de impacto social en los casos que se amerite realizarlos en humanos.

En este sentido, ambos estudios son útiles y complementarios para pronosticar y evitar la eventualidad del grado de riesgo que pueda presentar el producto; considerando que en Colombia después de la década de los 90, se determinó que un cosmético se considera como un fármaco, al cual se debe garantizar seguridad en el sistema de calidad para su utilización. Por lo que es ineludible generar políticas educativas en salud, relacionadas con las ciencias biomédicas en medio de una población deficitaria de educación en el tema de dimensionar las posibles consecuencias del riesgo del uso indiscriminado de un producto; como usar cosméticos de mala calidad, teniendo en cuenta los estándares y las recomendaciones de carácter nacional y mundial en concordancia con los Objetivos de Desarrollo del Milenio y el Reglamento Sanitario Internacional.

Tercero, reconocer que la ayuda de este tipo de investigación cualitativa en animales como en humanos, es un referente para realizar investigaciones cuantitativas de

impacto social que valoren el grado de riesgo/efectividad sobre la piel de los bebés para buscar mayor certeza de efecto transitorio y benigno. Al igual que este estudio cualitativo es un referente para establecer tempranamente si el efecto puede representar alteraciones clínicas graves con consecuencias de diferente orden, aunque el tamaño de la muestra no sea representativo estadísticamente.^{11,15,16}

Cuarto: desde la mirada de la Ley del Arte, las pruebas en animales debieran ser un requerimiento ético y un requisito de la normatividad vigente para pronosticar un efecto de IDPI y alertar tempranamente al productor y a los usuarios de productos cosméticos, en especial de aquellos productos que no se conoce su procedencia, por lo que tienen una probabilidad mayor de aumentar el riesgo de una lesión dérmica.^{11,16-19}

Los hallazgos de esta investigación se aproximan a ciertos análisis teóricos en torno al riesgo de incidencia de eventos adversos por diferentes tipos de alérgenos como sustancias químicas naturales o artificiales en cosméticos de uso cotidiano, los cuales tienen relación con reacciones de hipersensibilidad a corto, mediano y largo plazo que pueden dar lugar a una alteración estética e incapacidad temporal o crónica, problemas de pigmentación, irritación química de la piel, trastornos hormonales y hasta efectos cancerígenos y efectos mutágenos, según los componentes de la formulación del cosmético y la variabilidad biológica de los infantes, principalmente.^{2,4-6}

Estos hallazgos indican a los productores de los cosméticos estudiados, la necesidad de revisar el proceso de su formulación para hacerle ajustes al producto final y lograr una mayor aproximación a la proporción de bioseguridad/riesgo de este. A la vez que dan lugar a sugerir la conveniencia de considerar en el marco de la normatividad colombiana vigente los siguientes aspectos: 1) el objeto de predecir la ocurrencia de un evento específico no deseado que pueda significar peligro para la salud individual o colectiva de la población infantil; 2) la importancia de educar en la seguridad/efectividad de carácter preventivo de un producto cosmético antes del mercadeo, la cual es de ejecución inmediata y se aplica sin perjuicio de las sanciones a que haya lugar.

De ahí, la necesidad de estimar un eventual riesgo, como la IDPI de un cosmético *in vivo*, entendida como la posible reacción no esperada en la piel de los bebés, la cual implica mayor incertidumbre. Desde esta perspectiva, la validación de este tipo de estudios desde la mirada de la Ley del Arte, sería conveniente con base en la armonización de la normatividad nacional del Ministerio de Salud y Protección Social, según el Decreto 219 (1998) y la Norma Técnica Armonizada de Buenas Prácticas de Manufactura Cosmética, Resolución 3774 del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos 2004 (INVIMA) articulada a la normatividad internacional de la OECD; la USP 32 NF 27 2009 y la *Environmental Protection Agency* en los aspectos que exige criterios de calidad para el producción y el mercadeo de los productos cosméticos con especial énfasis en aquellos que van ser utilizados por los bebés. Estos criterios deben ser definidos en coherencia con el Plan Nacional de Salud Pública Colombiano, el cual considera la prevención de factores de riesgos y enfatiza la garantía de calidad para la salud y la regulación en este campo, como un argumento que va más allá de los laboratorios de salud pública para convertirlo en un sistema obligatorio que abre un espacio necesario para la corresponsabilidad de tareas entre el Ministerio de la Protección Social, la Superintendencia Nacional de Salud, el INVIMA, el Instituto Nacional de Salud y otras instituciones en materia de inspección, vigilancia y control de Colombia armonizadas con la normatividad global.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al profesor Sadoh Molina de la Facultad de Ciencias Agrarias, al Centro de Investigaciones y de Extensión de la Facultad de Química Farmacéutica de la Universidad de Antioquia su apoyo a esta investigación. A los estudiantes en formación investigativa, hoy egresados del programa de Química Farmacéutica Claudia Gaviria A. y Mauricio Caro P.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bielsa I. Indicaciones y contraindicaciones de los cosméticos en las distintas etapas de la vida. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2005;33(3):137-8.
2. Jackson E. Irritation and Sensitization. In: Waggomer WC. *Safety and efficacy testing of Cosmetics*. New York: Clinical Marcel Dekker; 1990. p. 23-74.
3. Rozo P. *El daño biológico*. Bogotá: Ed. Universidad Externado de Colombia; 2002.
4. Sánchez A, Shaman F, Garcá J, Sánchez M. Prevalence of cosmetic sensitivity among beauticians. *Allergol Immunopathol* [Internet]. 1995 [cited 2010 Oct 7]; 23(4):148-52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8553988?dopt=Abstract>
5. Tribó B. Higiene cuotidiem de l'enfant. *Les Nouvelles Dermatologiques*. 1994;13(6):404-8.
6. Crowe M. Contact Dermatitis [Internet]. 2010 [cited 13 Oct 2010]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/911711-overview>
7. Manrique J. La prevención: herramienta esencial en nuestro ejercicio. *Rev Médico-Legal* 2006;12(4):12-3.
8. Le Tourneau P, López M, Bello D, Carrillo R, Cesano J, Santos J. Deber de actuación diligente; Lex Artis y su incidencia en materia médica. En: López MJ. (editor). *Tratado de responsabilidad médica: responsabilidad civil, penal y hospitalaria*. Buenos Aires: Legis Editores; 2007. p. 78-9.
9. Segura O. El Plan Nacional de Salud Pública: tesis, antítesis, síntesis. [editorial]. *Rev Biomédica*. 2008;28:177-80.
10. Lee P, Elsaie M, Jacob S. Allergic contact dermatitis in children: common allergens and treatment: a review. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(4):491-8.
11. Valencia G. La Lex Artis. *Rev Médico-Legal*. 2001;7(3):21-5.
12. Bahekar P, Shah J, Ayer U, Mandhane S, Thennati R. Validation of guinea pig model of allergic rhinitis by oral and topical drugs. *Int Immunopharmacol*. 2008;8(11):1540-51.
13. Hoyos R. Prueba de la relación de causalidad: probabilidad de su existencia. Consejo de Estado. Sala de lo Contencioso Administrativo: Sección Tercera. Santa Fé de Bogotá: 3 de mayo de 1999. p. 8-9.
14. López Z, Monteagudo G, Monteagudo E, Betancourt M, Arias A. Ensayo de irritabilidad dérmica de productos cosméticos elaborados a partir de placenta humana. *Acta Farm Bonaerense*. 2000;19(1):41-4.
15. Vallejo J, Castrillón C. Prueba de tolerancia *in vitro* con eritrocitos para medir el potencial de irritabilidad de los surfactantes. *Vitae*. 2004;11(1):49-54.

16. The Organization for Economic Co-operation and Development —OECD—. [Internet]. OECD Guideline for testing of chemicals: Acute Dermal Irritation/Corrosion. Guideline 404 París. [cited 2009 Oct 7] Available from: http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-404-acute-dermal-irritation-corrosion_9789264070622-en
17. United States Pharmacopeial Convention. USP 32/NF 27. General Chapter 88. Biological Reactivity Test. In Vivo. 2009;1:98-102.
18. Colombia. Ministerio de la Protección Social. Resolución 003774, de 10 de noviembre de 2004: por la cual se adopta la Norma y Guía Técnica Armonizada de Buenas Prácticas de Manufactura Cosmética. Diario Oficial No 45.735 de 17 de noviembre de 2004.
19. Colombia. Ministerio de Salud Pública. Decreto 219 de enero 30 de 1998: por el cual se reglamentan parcialmente los regímenes sanitarios de control de calidad, de vigilancia de los productos cosméticos, y se dictan otras disposiciones. Diario Oficial No. 43.231 del 5 de febrero de 1998.
20. Díaz A. Diseño estadístico de experimentos. Medellín: Ed. Universidad de Antioquia; 1999.
21. Mrad de Osario A. Ética en la investigación con modelos animales experimentales. Alternativas y las 3 RS de Russel. Rev Colombiana Bioética. 2006;1(1):163-83.
22. Tobón FA. Principios básicos de la farmacología experimental. Procedimientos teóricos prácticos. Medellín: Fondo Ed. Cooperativa de Profesores Universidad de Antioquia; 1998.
23. Environmental Protection Agency. Health Effects Test Guidelines. Acute Dermal Irritation [Internet]. 1996 [cited 2009 Sept 7]. Available from: http://iccvam.niehs.nih.gov/SuppDocs/FedDocs/EPA/EPA_870_2500.pdf
24. Mosberg A, Hayes W. Subchronic toxicity testing. In: Hayes W. Principles and Methods of Toxicology. 3ra. ed. New York: Raven Press; 1994. p. 221-35.
25. WHO. Agreed Terms on Health Effects Evaluation and Risk and Hazard Assessment of Environmental Agents, Internal Report of a Working Group (EHE/EHC/79.19). Geneva: World Health Organization; 1979.
26. Rang H, Dale M, Ritter J, Moore P. Métodos y determinaciones en farmacología. En: Farmacología. 5ta. ed. Madrid: Editorial Elsevier; 2004. p. 80-90.
27. Litter M. Acción Farmacológica general de la drogas. En: Garcia PSA (editor). Farmacología. Buenos Aires: Ed. El Ateneo; 1977. p. 44-80.
28. Carvalho M, Ayres JR. Del evento a la significación: la construcción de la trama. En: Spinelli H. ed. Acerca del riesgo para comprender la epidemiología. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2005. p. 97-117.

Recibido: 30 de noviembre de 2012.

Aprobado: 5 de enero de 2013.

Flor Ángela Tobón. Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia. Carretera 74 No. 40-27, Edificio Samarkanda, Apto 603. Medellín, Colombia. Correo electrónico: fatobon@farmacia.udea.edu.co