



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias de la Salud

Trabajo Fin de Grado

**INFLUENCIA DE LOS PARABENOS EN
PRODUCTOS DE COSMÉTICA E HIGIENE
FEMENINA SOBRE EL CÁNCER DE MAMA**

**INFLUENCE OF PARABENS IN COSMETIC AND
FEMININE HYGIENE PRODUCTS ON BREAST
CANCER**

Alumno: Lara Vera, Sara

Tutor: Álvarez Nieto, Carmen

Dpto.: Enfermería

Mayo, 2022

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecerle a Carmen, tutora de mi TFG, su paciencia y ayuda para guiarme y hacerme el camino mucho más fácil. Es una suerte contar con profesionales tan implicadas, atentas y empáticas como ella cuando estás atascada, te frustras y no consigues ver la solución por ti misma.

Ahora sí, le agradezco enormemente a mi familia que me aconsejase en junio de 2018, cuando me encontraba totalmente perdida y sin motivación aparente ante ninguna carrera universitaria o salida laboral, que barajase Enfermería como primera opción, porque demostraron que me conocen incluso mejor que yo y acertaron de pleno. De la misma manera, les agradezco que me hayan dado la fuerza para no abandonar cuando no veía clara mi vocación o cuando no me sentía lo suficientemente capacitada para ser enfermera por falta de confianza en mí misma. Le agradezco nuevamente a ellos y ahora también a mis amigas por cada vez que me han recordado que se sienten orgullosos de los logros que he conseguido hasta ahora y de la profesional que estoy a punto de convertirme, sus palabras y gestos siempre me han servido de aliento para seguir adelante.

Por último, le agradezco a la Enfermería haberme enseñado tantas cosas que incluso no sabía que llegaría a aprender gracias a ella. Por ejemplo, el significado de la palabra cuidar: este no solo alberga el plano medicinal, sino que ahora sé que una mirada, una caricia y un silencio son también curativos; la importancia de poner el corazón en cada cuidado que le brinde a un paciente: al fin y al cabo, estos no se quedan con aquellas profesionales que realizan determinada técnica de la manera más correcta, sino con quien los trata desde el cariño y la empatía; también me ha enseñado a no olvidar nunca que si no puedo curar, debo aliviar; si no puedo aliviar, siempre puedo consolar; y si no puedo consolar, simplemente puedo acompañar y reconfortar. Gracias a la Enfermería por convertirse en la mejor decisión de mi vida.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	5
RESUMEN	6
1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1 PARABENOS.....	8
1.1.1 ESTRUCTURA MOLECULAR.....	8
1.1.2 PARABENOS EN EL CUERPO HUMANO	9
1.1.3 PARABENOS EN COSMÉTICA.....	9
1.2 CÁNCER DE MAMA.....	10
1.2.1 DEFINICIÓN.....	10
1.2.2 CÁNCER DE MAMA ANATÓMICAMENTE	11
1.2.3 FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA	11
1.2.4 ¿CÓMO SE EXTIENDE?	12
1.2.5 TIPOS DE CÁNCER DE MAMA.....	12
1.2.6 CLASIFICACIÓN EN FUNCIÓN DE PRESENCIA O NO DE INFILTRACIÓN.....	12
1.2.6.1 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA	13
1.2.6.2 CLASIFICACIÓN DEL GRADO HISTOLÓGICO	13
1.2.6.3 CLASIFICACIÓN MOLECULAR	13
2. JUSTIFICACIÓN.....	15
3. OBJETIVOS.....	15
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL	15
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
4. METODOLOGÍA	16
4.1 TIPO DE ESTUDIO	16
4.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	16
4.3 FILTROS DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN	17
4.4 RESUMEN DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	18
4.4.1 PUBMED.....	18
4.4.2 CINAHL	18
4.4.3 OTRAS BASES DE DATOS.....	19
4.5 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA	22
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	25
5.1 EFECTOS DE LOS PARABENOS SOBRE LA SALUD HUMANA	41
5.1.1 PARABENOS QUE INFLUYEN EN LA APARICIÓN DEL CARCINOMA MAMARIO	41
5.1.2 TIEMPO MEDIO ENTRE EL CONSUMO DE PARABENOS Y LA APARICIÓN DEL CÁNCER DE MAMA	43
5.1.3 VELOCIDAD DE DESARROLLO DEL CÁNCER DE MAMA DEBIDO AL CONSUMO DE PARABENOS Y SUS MEZCLAS.....	43

5.2	APARICIÓN DEL CARCINOMA MAMARIO DEBIDO AL USO DE PARABENOS.....	44
5.2.1	CUADRO CLÍNICO DEL CARCINOMA MAMARIO DEBIDO AL USO DE PARABENOS	44
5.2.2	RELACIÓN ENTRE LA FRECUENCIA DEL CONSUMO DE PARABENOS Y LA APARICIÓN DEL CARCINOMA MAMARIO	44
5.2.3	RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE PARABENOS Y TIPOS DE CARCINOMA MAMARIOS QUE SE DESARROLLAN	44
6.	CONCLUSIONES.....	45
7.	BIBLIOGRAFÍA	45

ABREVIATURAS

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos.

UE: Unión Europea.

CE: Constitución Española.

ADN: Ácido Desoxirribonucleico.

BRCA: Breast Cancer.

Proteína HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

ER: Receptor del Estrógeno.

PR: Receptor de la Progesterona.

CASPe: Critical Appraisal Skills Programme.

HRG: Herregulina.

ARN-m: Ácido ribonucleico mensajero.

BPA: Bisfenol A.

PFOA: Ácido perfluorooctanoico.

XE: Xenoestrógeno.

MePB: Metilparabeno.

EtPB: Etilparabeno.

PrPB: Propilparabeno.

BP: Butilparabeno.

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.

IMC: Índice de Masa Corporal.

IC: Índice de Confianza.

OR: Odds Ratio.

HR: Hazard Ratio.

RESUMEN

Introducción: el cáncer de mama es el tipo de neoplasia más común diagnosticado en mujeres (representa 1 de cada 10 nuevos casos de cáncer por cada año) y su incidencia está en aumento debido a, entre otros factores, los nuevos hábitos de vida de las mujeres contemporáneas. El uso diario de productos de higiene y cosmética femenina está cada vez más extendido entre las mujeres de todo el mundo. Los parabenos, son sustancias químicas presentes en una amplia gama de estos productos de consumo femenino. Dichos productos pasan controles de calidad y seguridad antes de ser comercializados y expuestos a sus futuras consumidoras, si bien, el uso tan abusivo que se hace de ellos puede acarrear problemas de salud a largo plazo.

Objetivo: el objetivo de este trabajo, es demostrar la influencia de los parabenos en la aparición del cáncer de mama en mujeres. Para ello, se ha llevado una revisión integradora de la bibliografía disponible en diferentes bases de datos de carácter científico, tanto nacionales como internacionales, con el fin de recoger información que demuestre la relación entre ambas variables.

Resultados: los parabenos (en cantidades, frecuencia y tipos determinados) afectan de manera directa al desarrollo del cáncer de mama debido al acúmulo de estas sustancias en el parénquima mamario, lo cual a su vez promueve el desarrollo del cáncer.

Conclusión: el uso cotidiano de productos que incluyan parabenos en su formulación aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama debido a la tendencia que presentan estos productos de estimular la proliferación de células cancerígenas.

Palabras clave: cáncer de mama, parabenos, carcinoma mamario, ésteres, incidencia, influencia, efecto.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most common type of neoplasm diagnosed in women, as it represents 1 in 10 new cases of cancer each year and its incidence is increasing due to, among other factors, new lifestyles of contemporary women. The daily use of feminine hygiene and cosmetic products is increasingly widespread among women around the world. Parabens are chemical substances present in a wide range of these feminine consumption products. These products pass quality and safety controls before being marketed and exposed to their future consumers, although the abusive use that is made of them can lead to long-term health problems.

Objective: the objective of this work is to demonstrate the influence of parabens on the appearance of breast cancer in women. To do this, an integrative review of the literature available in different scientific databases, both national and international, has been carried out in order to collect information that demonstrates the relationship between both variables.

Results: parabens (in certain quantities, frequency and types) directly affect the development of breast cancer due to the accumulation of these substances in the breast parenchyma, which in turn promotes the development of cancer.

Conclusion: the daily use of products that include parabens in their formulation increases the risk of breast cancer due to the tendency of these products to stimulate the proliferation of cancer cells.

Key words: breast cancer, parabens, mammary carcinoma, esters, incidence, influence, effect.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 *Parabenos*

1.1.1 *Estructura molecular*

Desde el principio de los tiempos la humanidad ha tratado de encontrar la manera de conservar los productos de uso diario con el fin de evitar su deterioro. Desde la industria farmacéutica, cosmética y de higiene femenina entre otras, se ha procurado crear el conservante y estabilizante perfecto, es decir, aquel que cumpliera con ciertas características, como, por ejemplo: contar con un buen espectro antimicrobiano, ser estable y eficaz en un amplio margen de pH, no tener capacidad sensibilizante, irritante o incluso tóxica¹.

Los parabenos o también llamados parahidroxibenzoatos, son un grupo de conservantes que como ya se ha comentado ayudan a prolongar la vida de los productos de uso cotidiano. Químicamente hablando, son una familia de alquil-ésteres del ácido parahidroxibenzoato. El grupo éster que forma el compuesto se coloca en la posición C-4 del ácido. Los ésteres que se usan con más frecuencia en la industria humana son metil-, etil-, butil- y bencilparabeno².

Comenzaron a comercializarse sobre el año 1924, cuando su efecto antimicrobiano fue descrito por Sabalitschka³, un biólogo experto en análisis toxicológicos. Desde entonces, no han dejado de utilizarse debido a sus óptimas características, ya que son moléculas incoloras, inodoras, eficaces en un amplio margen de pH, no volátiles y relativamente económicas¹.

Dependiendo de la estructura química del compuesto, este tendrá unas propiedades que lo harán distinguible frente a otros tipos de parabenos. La longitud de la cadena es una de las características más relevantes para diferenciar estos ácidos entre sí, de tal manera que cuánto más larga sea la cadena hidrocarbonada del ácido, mayor es su liposolubilidad³. Sabiendo que la replicación microbiana suele tener lugar, por norma general, en la fase acuosa, su capacidad de conservante vendrá dada por la cantidad de parabeno disuelto en esta fase, por lo que se puede deducir que los ésteres de cadena corta son los más eficaces para evitar el crecimiento de microorganismos⁴.

1.1.2 Parabenos en el cuerpo humano

A partir de la investigación de diversos estudios llevados a cabo tanto en humanos como en animales, se ha llegado a la conclusión de que los parabenos se metabolizan en el hígado y el riñón a través de unas sustancias llamadas esterasas², que rompen enlaces ésteres de ácidos y alcoholes.

Una vez que se metabolizan estos compuestos, pasan a ser eliminados a través de la orina convertidos en un nuevo compuesto llamado ácido parahidroxibenzoico². Anteriormente, se creía que este tipo de compuestos no se retienen en el organismo, si bien, recientes investigaciones han demostrado que el acúmulo de estas sustancias dependerá del consumo de las mismas, es decir, los residuos acumulados serán mayores a medida que aumentamos el consumo diario de parabenos¹.

1.1.3 Parabenos en productos de cosmética

En la industria cosmética y farmacéutica es común que este tipo de sustancias se apliquen de manera tópica, pues las presentaciones normales de estos productos suelen ser en forma de lociones, cremas, geles, sérums, ungüentos... Es tal la demanda y el consumo de estos compuestos que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) les otorga el segundo puesto dentro de los ingredientes más usados en las formulaciones cosméticas, siendo superados exclusivamente por el agua^{5,6}.

Si se tuviesen que analizar los ingredientes que componen los productos cosméticos más comunes, resultaría difícil encontrar una sombra de ojos o una máscara de pestañas que no incluyese algún parabeno dentro de su formulación^{6,7}.

En 2015 se llevó a cabo en Dinamarca un estudio acerca del contenido de diferentes tipos de parabenos presentes en los 215 productos de cosmética más comunes en el país nórdico. El estudio reveló que el 93% de estos productos incluían parabenos en su formulación, en concentraciones variables entre el 0,01

y 0,59%, siendo el metilparabeno el compuesto más repetido pues estaba presente en el 98% de los artículos estudiados⁸.

Del mismo modo, se llevó a cabo otro estudio en Suecia que demostró que el 80% de las cremas hidratantes más comercializadas del país contenían este tipo de conservantes⁹.

Las concentraciones con las que normalmente se formulan los parabenos presentes en los cosméticos y productos higienizantes no son muy diferentes de las concentraciones usadas en otro tipo de conservantes, de manera que esto no supone ningún motivo de una elevada tasa de sensibilización¹.

Los parabenos se encuentran regulados por la Unión Europea (UE) en el Reglamento N° 1004/2014 de la Comisión Europea de 18 de septiembre de 2014, en el que se modifica el anexo V del Reglamento (CE) N°1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre los productos de cosmética. En él se estipula que los productos en cuya formulación incluyan el ácido p-hidroxibenzoico, sus sales y sus ésteres, la concentración máxima de estos debe ser del 0,4% para un solo éster y del 0,85% para las mezclas de estos con el fin de asegurar la seguridad y salubridad del consumidor¹⁰.

1.2 *Cáncer de mama*

1.2.1 *Definición*

El cáncer de mama es el tipo de neoplasia más común diagnosticado en mujeres, ya que representa 1 de cada 10 nuevos casos de cáncer por cada año. De hecho, es la segunda causa más común de muerte por cáncer entre las mujeres del mundo. En España, el número de diagnósticos por año es de 34088 nuevos cánceres mamarios, lo cual representa el 30% de todas las neoplasias que se diagnostican en mujeres¹³.

La tasa de incidencia se ha visto aumentada en los últimos años debido a aspectos como el cambio de los hábitos reproductivos de las mujeres, el incremento de la obesidad y el sedentarismo¹³.

Sin embargo, la tasa de supervivencia del mismo depende del avance de la enfermedad en el momento de su detección y en los últimos 25 años esta tasa es favorable gracias a los avances tecnológicos en el tratamiento y la detección temprana de la enfermedad¹¹.

1.2.2 Cáncer de mama anatómicamente

En cuanto a la anatomía, la mama es un órgano con una gran especialización y complejidad que se encuentra localizada en forma de pares y sobre la región pectoral sobre la fascia superficial. A pesar de estar presente en ambos sexos, se encuentra altamente desarrollada en las hembras en comparación con la anatomía rudimentaria de las mamas masculinas. Su principal función es la de secretar leche, además de formar parte de manera vital en la sexualidad femenina¹².

La glándula mamaria se divide en tres secciones notablemente diferenciables: la piel, el parénquima y el estroma. La piel está formada a su vez por el pezón, que es una elevación situada sobre el cuarto espacio intercostal y la areola, que es el área pigmentada que rodea al pezón y que segrega una sustancia oleosa que impide el agrietamiento de ambas estructuras durante la lactancia¹².

Por otro lado, el parénquima es un tejido glandular formado por conductos ramificados y lóbulos secretores. En total, hay entre 15 y 20 lóbulos junto a un conducto galactóforo que drena cada uno de ellos hacia el pezón¹². La grasa que cubre estos lóbulos es la que determina el tamaño y la forma de la mama¹¹.

Por último, nos encontramos con el estroma, estructura responsable del soporte de la mama. Este se divide en el estroma fibroso, responsable del sostén de la mama sobre la fascia mamaria, y el estroma graso que de igual manera aporta firmeza al seno¹².

1.2.3 Fisiopatología del cáncer de mama

La neoplasia de mama es una enfermedad causada por mutaciones cromosómicas y daños en la estructura del ADN que pueden producirse a su vez

por el efecto que causa el estrógeno sobre estas estructuras. Además de esto, se pueden dar casos en los que la causa de la evolución del cáncer sea la herencia de genes que inducen al carcinoma mamario como es el caso del gen BRCA1 Y BRCA2. Es decir, el hecho de contar con antecedentes familiares aumenta el riesgo de padecer la enfermedad, ya que el sistema inmune de estas personas no responde ante este tipo de fallos genéticos, sino que promueve el crecimiento y la proliferación de células cancerígenas que derivan a la aparición del cáncer¹¹.

1.2.4 ¿Cómo se extiende?

Una vez que el tumor prolifera sobre la mama puede diseminarse hacia otras regiones. Esto se puede llevar a cabo de tres formas diferentes¹³:

- Crecimiento local:** la neoplasia se disemina hacia otras estructuras vecinas al seno, como pueden ser los músculos y huesos de la pared torácica o incluso la piel. Este tipo de infiltración se lleva a cabo por invasión directa desde la mama.
- Diseminación linfática:** las células cancerígenas alcanzan la red de vasos linfáticos y ganglios (normalmente axilares o supraclaviculares).
- Diseminación hematógena:** la infiltración se lleva a cabo desde los vasos sanguíneos y puede llegar hasta estructuras óseas, hígado, pulmón y piel.

1.2.5 Tipos de cáncer de mama

El cáncer de mama se puede clasificar siguiendo varios criterios como son: la presencia de invasión o no, grado de diferenciación celular, los rasgos inmunohistoquímicos y el tipo de célula del que deriva la neoplasia. A continuación, comentaremos brevemente cada tipo de clasificación.

1.2.6 Clasificación en función de presencia o no de infiltración

- Carcinoma in situ:** es el tipo de carcinoma de mama no invasivo más frecuente. Recibe su nombre debido a que el crecimiento celular maligno se produce exclusivamente dentro del conducto mamario, sin extenderse a ninguna otra estructura cercana.
- Carcinoma infiltrante:** en este tipo de carcinoma sí que se produce una infiltración de células tumorales a otros tejidos vecinos. Existen

fundamentalmente dos tipos de cáncer de mama invasivo, dependiendo del tipo de células del que se originan.

1.2.6.1 Clasificación histológica

Dentro de esta clasificación, dividimos los tipos de carcinoma mamario en función del tipo de célula del que deriva la enfermedad. De esta manera, los más frecuentes son:

Carcinoma lobulillar: este tipo de carcinoma tiene una prevalencia del 10% respecto al total y se producen en las células de los lobulillos mamarios, lugar donde se elabora la leche materna.

Carcinoma ductal: este tipo de carcinoma representa el 80% de las neoplasias mamarias de tipo infiltrante. Se origina en las células encargadas de recubrir los conductos galactóforos (conductos por los que transita la leche materna hacia el pezón).

1.2.6.2 Clasificación del grado histológico

Esta clasificación aporta información relevante sobre la rapidez o la velocidad con la que el cáncer puede proliferar dentro del cuerpo de la persona que padece la enfermedad.

Grado 1 o bien diferenciado: en este estadio el tumor crece lentamente, es decir, las células normales y las tumorales son bastante parecidas entre sí.

Grado 2 o moderadamente diferenciado: las células tumorales presentan cierta semejanza con las normales, si bien, el crecimiento de estas es mucho mayor que el de las células del grado anterior.

Grado 3 o pobremente diferenciado: las células tumorales apenas guardan similitud con las células originales, es decir, proliferan y se diseminan a gran velocidad.

1.2.6.3 Clasificación molecular

Esta clasificación se centra en el comportamiento biológico de las células implicadas en la proliferación del tumor y es una clasificación altamente relevante a la hora de tomar decisiones terapéuticas.

La manera de clasificar los subtipos de cáncer de mama mediante su morfología molecular es a través de la información que aporta la inmunohistoquímica. Se trata de una técnica, que precisa de control en laboratorio, que estudia la presencia o no de determinados marcadores en la biopsia que se le realiza a la paciente.

Según la presencia de estos receptores hormonales (receptor de la progesterona y del estrógeno), de la proteína HER2 y del índice de proliferación (Ki67), podemos hablar de los siguientes subtipos de cáncer de mama:

Luminal A: es el subtipo de carcinoma mamario con mejor pronóstico, ya que presenta un índice bajo de proliferación. A su vez suele mostrar una notable expresión de receptores hormonales y es de los subtipos más frecuentes entre mujeres postmenopáusicas.

Luminal B: presenta similitudes con el subtipo anterior, sin embargo, presentan una alta proliferación. A veces, también puede verse aumentada la proteína HER2, por lo que, ante este tipo de carcinoma, son beneficiosas las terapias hormonales y las terapias anti-HER2.

Ambos subtipos comentados anteriormente, luminales A y B, son los que se producen con mayor frecuencia, pues suponen entre el 60% y 70% de los nuevos diagnósticos de carcinoma de mama.

HER2 enriquecido: se caracteriza por mostrar negatividad ante los receptores hormonales (progesterona y estrógeno) pero estar amplificado para la proteína HER2. Antes de iniciar la terapia anti-HER2 como tratamiento para combatir la enfermedad, era el subtipo de carcinoma de peor pronóstico debido a la baja tasa de supervivencia que presentaba.

Triple negativo: es el subtipo de carcinoma mamario que se da con menos frecuencia, pues aparece en un 15% de todos los subtipos presentes. Su nombre se debe a que en él son negativos tanto el receptor de la progesterona, el del estrógeno y la proteína HER2.

2. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, existe en el mundo un problema relacionado con el culto al cuerpo y con alcanzar el canon de belleza físico femenino a toda costa que supone una presión añadida al estándar idealizado con el que ya viven las mujeres a día de hoy.

Es por esta razón por lo que las mujeres han consumido y siguen consumiendo de manera diaria artículos de cosmética con tal de conseguir resultados estéticos sin pararse a analizar la formulación y la calidad de los mismos y si estos productos afectan de alguna manera a la salud de sus consumidoras. La razón por la que se realiza esta investigación es descubrir si hay alguna relación evidente y demostrable entre el consumo de estos artículos, en cuyas formulaciones aparecen en mayor o menor medida los parabenos y el desarrollo de carcinoma mamario en mujeres.

También, esta investigación trata de aportar datos sobre la acción de estos compuestos en relación con la fisiopatología del cáncer de mama, es decir, trata de describir la manera en la que estos compuestos alteran la funcionalidad mamaria y son capaces de desarrollar un tumor maligno.

Por otra parte, esta investigación pretende transmitir a la población general y especialmente la femenina información acerca del riesgo para la salud que supone consumir este tipo de sustancias y optar por otras alternativas que respeten la salubridad de las mujeres con el fin de prevenir futuras patologías sistémicas.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

El objetivo principal de esta investigación es evaluar el efecto del uso de parabenos sobre la aparición del cáncer de mama.

3.2 Objetivos específicos

- Conocer los parabenos que influyen en la aparición del carcinoma, el tiempo medio que transcurre entre el consumo de estos y la aparición del cáncer de mama y la velocidad con la que se desarrolla este tras consumir estos ácidos.
- Evaluar la relación entre la aparición del carcinoma y la frecuencia del consumo de parabenos y los tipos de cáncer que se desarrollan con mayor frecuencia.

4. METODOLOGÍA

4.1. Tipo de estudio

Se ha llevado a cabo una revisión integradora de la bibliografía disponible acerca del efecto de los parabenos presentes en cosmética e higiene personal femenina sobre el cáncer de mama en mujeres.

4.2. Estrategia de búsqueda

Para la recopilación y selección de los documentos utilizados en esta revisión se llevó a cabo una lectura y análisis de los mismos, comprendidos en varios periodos de tiempo. El primer periodo tuvo lugar durante el mes de diciembre de 2021, mientras que el segundo y tercero comprendieron los meses de enero y febrero de 2022 respectivamente ya que las tareas abordadas durante este periodo presentaban una mayor complejidad y requerían más tiempo para abordarlas de manera adecuada.

1er periodo: se realizó una primera búsqueda exploratoria en Google académico, para conocer el tema y generar una idea global sobre el mismo. También, se llevó a cabo una búsqueda en bases de datos de carácter científico como PubMed, usando una cadena de búsqueda muy simple con el fin de comprobar la cantidad de estudios e investigaciones que se habían realizado acerca de este tema, debido a su novedad. De esta manera, al terminar la búsqueda, se consiguió una visión mucho más amplia sobre el tema y permitió que la selección de artículos posteriores fuese más selectiva y rigurosa.

2º periodo: después de tener una primera toma de contacto con el tema a tratar, se generó una cadena de búsqueda adecuada y ajustada a la investigación que abordamos. Para ello, en primer lugar, se buscaron los términos DeCS que se ajustaban a las palabras clave de la investigación, es decir, se trasladaron estas palabras a un vocabulario basado en descriptores usados para buscar artículos biomédicos. Una vez que teníamos seleccionados estos términos, se pasó a la búsqueda de descriptores Mesh, en la que se obtuvieron otros nuevos términos que añadir a los DeCS para así completar y ajustar más la búsqueda de información. Una vez que la cadena estaba completa, la usamos en varias bases de datos de carácter internacional: PubMed y CINAHL. Cabe destacar que los artículos seleccionados fueron sometidos a una serie de filtros, que permiten acotar la información recogida.

3er periodo: se llevó a cabo una lectura y un posterior cribado de todos los artículos encontrados. Este cribado se hizo en función del título, título y resumen y texto completo del artículo leído. Finalmente, se seleccionaron aquellos artículos que se ajustaban a los objetivos y los criterios de inclusión que se comentarán a continuación.

4.3. Filtros de búsqueda y criterios de inclusión

Filtros de búsqueda
Artículos disponibles a texto completo
Artículos primarios y revisiones publicados en los últimos 10 años
Idioma: castellano e inglés

Criterios de inclusión
Estudios primarios y secundarios
Estudios donde las pacientes fuesen mujeres de cualquier edad

Estudios en los que el tejido mamario investigado fuese humano
--

4.4 Resumen de la búsqueda bibliográfica

4.4.1 PubMed

La cadena de búsqueda fue: (Paraben OR 4-Hydroxybenzoic Acids OR para Hydroxybenzoic Acids) AND (Breast Neoplasm OR Breast Tumor OR Breast Cancer OR Mammary Cancer OR Breast Malignant Tumor OR Human Mammary Carcinoma OR Breast Carcinoma).

Se obtuvieron 75 resultados que posteriormente se redujeron a 33 tras aplicar el filtro “Texto completo”. A continuación, se aplicó también el filtro “Application data: 10 years” tras el cual el número de artículos se mantuvo en 33. Una vez leídos y analizados todas las investigaciones disponibles, se descartaron 15 por título, quedando 18. De los 18 seleccionados, finalmente fueron 7 los artículos utilizados tras leerlos a texto completo, ya que uno de ellos ya había sido incluido en otra base de datos.

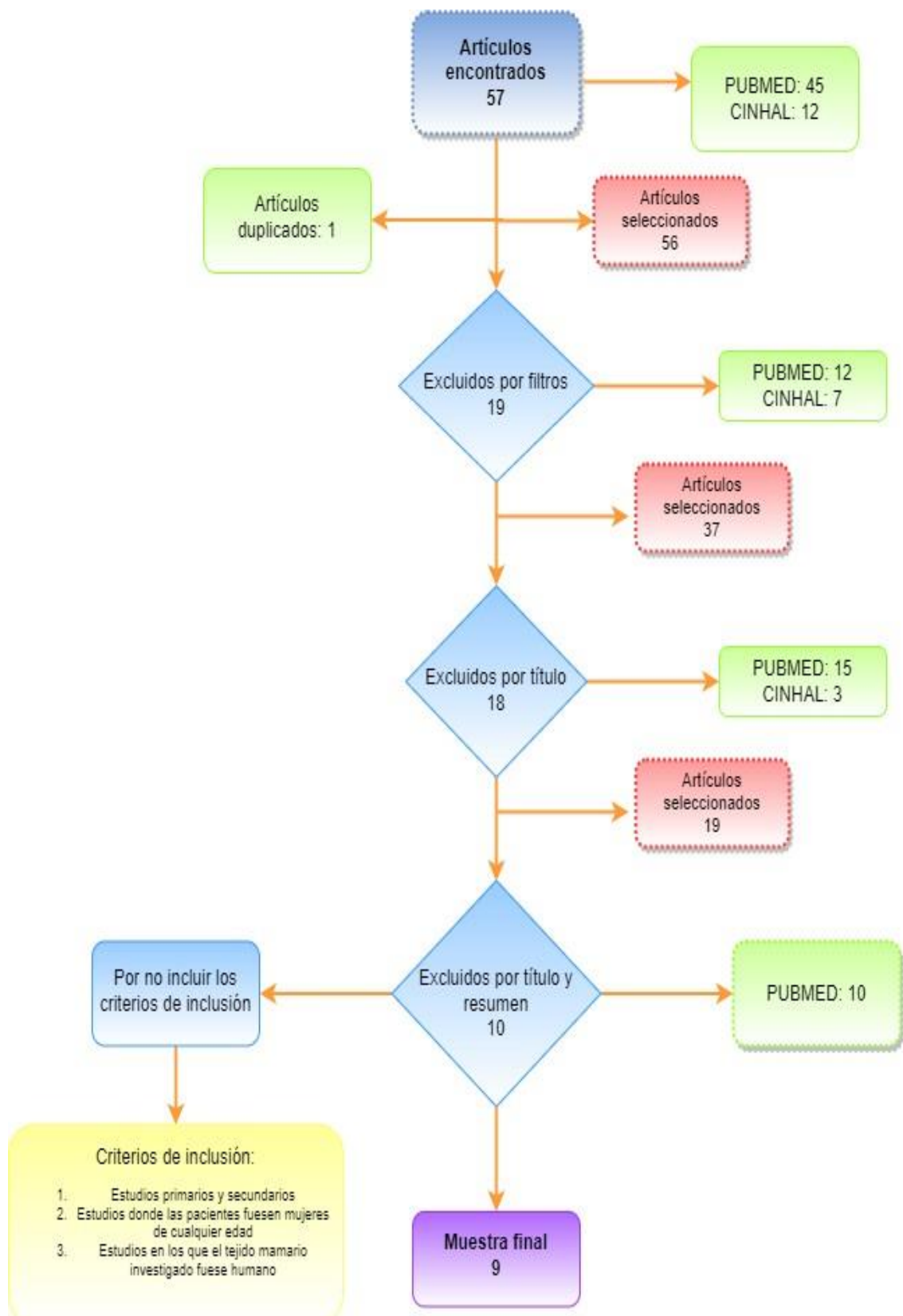
4.4.2 CINAHL

La cadena de búsqueda que se utilizó es igual a la usada en PubMed, debido a que ambas son bases de datos internacionales que comparten la manera de introducir los descriptores. Por tanto, la cadena de búsqueda usada fue: (Paraben OR 4-Hydroxybenzoic Acids OR para Hydroxybenzoic Acids) AND (Breast Neoplasm OR Breast Tumor OR Breast Cancer OR Mammary Cancer OR Breast Malignant Tumor OR Human Mammary Carcinoma OR Breast Carcinoma). El acceso a esta base de datos se logró a través de la Biblioteca virtual de la Universidad de Jaén, en la sección de base de datos disponibles. Se obtuvieron 12 artículos, que tras aplicarles los filtros “Texto completo” y “Application data: 2010-2016” disminuyeron a 5 artículos. De estos 5 artículos, 3 de ellos fueron descartados por título, quedando un total de 2 artículos que después de ser leídos y revisados fueron seleccionados para la revisión. Para concluir, es necesario aclarar que 1 de estos 3 artículos descartados por título fue a su vez seleccionado para la introducción.

4.4.3 Otras bases de datos

Cabe destacar que se llevó a cabo una búsqueda en diversas bases de datos, tanto a nivel nacional como es el caso de Cuiden Plus, como a nivel internacional con los ejemplos de Lilacs, Scopus, Dialnet Plus y Medline sin encontrar resultados en ninguna de ellas. Este hecho se justifica por la escasa investigación e información que existe actualmente sobre el tema, en parte debido a su vez a lo novedoso de la relación entre el consumo de este tipo de sustancias y el cáncer de mama.

A modo de resumen, tras realizar la búsqueda se han obtenido 57 artículos sin aplicar filtros que se redujeron a 37 después de haber aplicado los filtros descritos y eliminado los duplicados. De estos 37, 28 fueron descartados por título y resumen. Por tanto, el número de artículos seleccionados para revisar a texto completo fueron 9, de manera que se incluyeron estas 9 investigaciones en la revisión.



CINAH L	(Paraben OR 4- Hydroxybe nzoic Acids OR para Hydroxybe nzoic Acids) AND (Breast Neoplasm OR Breast Tumor OR Breast Cancer OR Mammary Cancer OR Breast Malignant Tumor OR Human Mammary Carcinoma OR Breast Carcinoma)	22-01-2022	12	0	7	3	0	2	2
------------	--	------------	----	---	---	---	---	---	---

4.5 Evaluación de la calidad metodológica

Una vez que se han seleccionado los artículos para esta revisión, es necesario medir la calidad metodológica de cada uno de ellos. Para ello, existen diferentes herramientas a través de las cuáles logramos este objetivo.

En concreto, las herramientas con las que se ha contado han sido: Critical Appraisal Skills Programme, (CASPe) en castellano, que permite valorar numerosos tipos de documentos como, por ejemplo: revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios cualitativos, casos y controles, estudios de cohortes y evaluaciones económicas; y Declaración de Iniciativa STROBE, la cual es exclusiva para estudios observacionales.

En primer lugar, es necesario especificar el tipo de diseño de los documentos seleccionados según sus características y formas de presentación. A continuación, se han usado las plantillas correspondientes a cada tipo de estudio con las cuales se mide la calidad metodológica con el fin de rechazar o no el documento en función de la puntuación obtenida en cada uno.

Estudio observacional	Revisión sistemática	Ensayo clínico aleatorizado	Casos y controles
(2)	(1,3)	(4,5,7,8,9)	(6)

Tabla 1: clasificación de los artículos seleccionados según el tipo de diseño.

Las tablas 2, 3 y 4 corresponden a la puntuación de cada estudio, en este caso, revisiones sistemáticas, casos y controles y ensayos clínicos, según la guía CASPe. Esta guía se compone de una serie de preguntas en las que en todas, las dos o tres primeras preguntas sirven a modo de eliminación, es decir, si el artículo no cumple con los criterios de las primeras cuestiones, este debe ser rechazado debido a la baja calidad que presenta. Los artículos se consideran válidos en cuanto a calidad con una puntuación igual o mayor a 8.

Referencia bibliográfica	Preguntas del programa de lectura crítica CASPe para una revisión sistemática										Puntuación total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Farouk Allam. (1)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	9/10
Stiel et al. (3)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	9/10

Tabla 2: plantilla de resultados de las revisiones sistemáticas según la guía CASPe

Referencia bibliográfica	Preguntas del programa de lectura crítica CASPe para un ensayo clínico											Puntuación total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Dairkee, et al. (4)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	11/11
Mehdiet al. (5)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	10/11
Lillo et al. (7)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	11/11
Roje et al. (8)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	11/11
Sprague et al. (9)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	11/11

Tabla 3: plantilla de resultados de los ensayos clínicos según la guía CASPe.

Referencia bibliográfica	Preguntas del programa de lectura crítica CASPe para un estudio de casos y controles											Puntuación total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Farouk Allam (1)	SÍ	NS	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	10/11

Tabla 4: plantilla de resultados de los estudios de casos y controles según la guía CASPe.

A continuación, se ha usado la escala STROBE para medir la calidad del estudio observacional seleccionado para esta revisión. Al igual que en la escala anterior, es necesario obtener un mínimo de cuestiones afirmativas para que el documento pueda considerarse válido. Finalmente, este estudio es también válido e incluido.

Referencia bibliográfica	Puntos clave de la guía STROBE para un estudio observacional							Puntuación total
	Título y resumen	Introducción	Métodos	Resultados	Otros análisis	Discusión	Financiación	
Pan et al. (2)	1: SÍ	2 y 3: SÍ	4,5,7,8,9, 10.11 Y 12: SÍ 6: NO	13,14,15, 16: SÍ	17. NO	18,19,20, 21: SÍ	22: NO	19/22

Tabla 5: plantilla de resultados del estudio observacional según la guía STROBE.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Título, autor, año de publicación y revista	Diseño	País	Objetivo	Participantes	Intervención	Resultados
¹⁴<u>Título:</u> Parabens and Human Epidermal Growth Factor Receptor Ligand Cross-Talk in Breast Cancer Cells <u>Autor:</u> Pan S., Yuan C., Tagmount A., Rudel R., Ackerman J.M., Yasmen P., et al. <u>Año:</u> 2016 <u>Revista:</u> Environmental Health Perspectives CINAHL	Estudio observacional	EEUU	Investigar la potencia de los parabenos en presencia del ligando HRG en células de cáncer de mama BT-474 que expresan tanto ERα (receptor de estrógeno) como HER2 (un tipo de factor de crecimiento epidérmico).		La investigación se lleva a cabo mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, transferasas Western, citometría de flujo y ensayos de inmunoprecipitación de cromatina en células de cáncer de mama BT-474 humanas positivas para ER alfa y HER2.	-El efecto conjunto de butil-parabeno (BP) y herregulina (HRG, ligando) produjeron un aumento de los niveles de proteína y ARN-m de c-Myc en células BT-474. -La combinación de BP yHRG también estimuló la proliferación de estas células BT-474 más que los efectos en solitario del BP. -La presencia del ligando disminuyó las dosis requeridas para la estimulación de BP de la expresión del ARN-m de c-Myc y la proliferación celular maligna. Es decir, se necesita una concentración menor de este parabeno en presencia del ligando para estimular la proliferación celular. -BP y HRG produjeron un aumento sinérgico en reclutamiento de ERα (receptor estrogénico) en el gen c-Myc.

⁽¹⁵⁾<u>Título:</u> A ternary Mixture of Common Chemicals Perturbs Benign Human Breast Epithelial Cells More Than the Same Chemicals Do Individually D <u>Autor:</u> Dairkee S., Luciani-Torres G., Moore D., Jaffe I., Goodson W. <u>Año:</u>2018 <u>Revista:</u> Toxicological sciences PUBMED	Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA).	EEUU	Investigar el efecto que causa una mezcla de Bisfenol-A (BPA), metilparabeno (MePB) y ácido perfluorooctanoico (PFOA) sobre una muestra de tejido mamario a priori benigno frente al efecto de cada sustancia de manera individual.	Se investigó con células aisladas de tejido mamario normal de 14 individuos.	Las muestras de tejido mamario pasaron por una serie de procedimientos tales como: -Seleccionar la concentración de cada sustancia química a la que se iba a someter la muestra de tejido. -Aislamiento de proteínas y análisis de transferencia Western. -Cuantificación multiplexada de isoformas de ER mediante clasificación de células activadas por fluorescencia. -Cuantificación de la evasión de la apoptosis. -Medición de la proliferación celular.	-La proporción de células en fase celular S fue mayor en el tejido mamario en todas las concentraciones expuestas (alta, intermedia y baja) de la mezcla en relación a los XE individuales. Las diferencias entre los efectos de la mezcla y los XE fueron estadísticamente significativas para el criterio de valoración en dos de las concentraciones más altas probadas ($p<0,001$). -Incluso con la concentración de tratamiento más baja, existe una diferencia significativa que va desde un aumento del 30% al 90% con el tiempo en la tasa de crecimiento celular en las células tratadas con la mezcla en relación a las células tratadas con XE individuales ($p<0,05$). Es decir, hay una mayor proliferación celular cuando el tejido mamario se trata con la mezcla de sustancias químicas más que cuando estas sustancias actúan de manera individual. Concentraciones mezcla bajas e intermedias: 1 y 10 nM.
---	---	-------------	--	---	---	---

						Concentración mezcla alta: 100 nM.
(16) <u>Título:</u> Paraben Content in Adjacent Normal-malignant Breast Tissues from Women with Breast Cancer <u>Autor:</u> Mehdi M., Tabatabaeian M., Chavoshani A., Amiadi E., Hashemi M., Ebrahimpour K., et al. <u>Año:</u> 2019 <u>Revista:</u> Biomedical and Environmental Science PUBMED	Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA)	Irán	Investigar la presencia de parabenos en tejidos normales y malignos de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama con el fin de estudiar el papel que estos juegan en la aparición de esta enfermedad.	Se trabajó con muestras pareadas n=106 de tejidos mamarios tanto malignos como normales (adyacentes a tejidos tumorales) de mujeres que tenían cáncer de mama n=53.	Se analizó la asociación entre las concentraciones de parabenos: metilparabeno (MePB), etilparabeno (EtPB), propilparabeno (PrPB) y butilparabeno (BuPB) y los principales factores de riesgo de cáncer de mama en el tejido mamario en estudio. Los factores de riesgo que se tuvieron en cuenta fueron: localización de tumor de mama, ER (receptor del estrógeno), PR (receptor de la progesterona), HER2 (receptor del factor de crecimiento epidérmico), estado educativo, duración de la lactancia, nivel de actividad, edad de la menarquia, edad del primer embarazo, edad de la menopausia, consumo de drogas ilícitas, consumo de tabaco, consumo de comida rápida, consumo de cosméticos, consumo de desodorante, antecedentes de otros cánceres, terapia hormonal, edad e IMC.	-No se observaron diferencias significativas en la concentración de parabenos ($p<0,05$) entre los tejidos malignos y normales, ya que se debe a la alta carga de parabenos en ambos tipos de tejido. -Se detectó el MePB como el parabeno con la concentración más alta (concentración media de $12,8 \pm 2,2$ ng/g) lo que puede deberse al alto contenido de esta sustancia en los productos de consumo. -La concentración de MePB aumentó significativamente entre las participantes con ER+ (receptor de estrógeno), PR (+ receptor de progesterona) y HER2+ en comparación con las mujeres negativas para ER, PR Y HER2. Se supone que MePB estimuló estos receptores en las mujeres positivas. - Se registró un aumento de 36 veces en la dosis de PrPB [OR = 36,24 (IC: 10,21, 62,28), P = 0,006] entre mujeres sin menopausia en comparación con la referencia (≥ 55 años), y se registró un aumento de 32 veces en la

						dosis de PrPB [OR = 32,41 (IC : 32,52, 61,30), P = 0,028] entre mujeres con menopausia < 55 años en comparación con la referencia (>=55 años). - También se observó que la edad del primer embarazo tuvo una asociación significativa con dosis aumentadas de EtPB [OR = 166,2 (IC : 110,4, 222,1), P < 0,001], BuPB [OR = 136,4 (IC : 66,89, 205,9), P= 0,001], y ΣPBs [OR = 329,5(IC : 77,48, 581,6), P = 0,01] en mujeres con edad al primer embarazo de 30 años, en comparación con la referencia (>=30 años). - En este estudio, hubo una asociación positiva significativa entre el gen del cáncer de mama en mujeres con parientes de primer grado y las concentraciones de MePB (OR = 95, P = 0,002) y ΣPB (OR = 164, P = 0,026). Este hallazgo puede ser confirmado por los efectos ambientales sobre la estimulación de la expresión génica del cáncer de mama. - La disminución de 95 veces en la dosis de MePB [OR = -95,89 (IC: -157,9, -33,88), P = 0,002] y la
--	--	--	--	--	--	--

						disminución de 164 veces en la dosis de ΣPB [OR = -164,3 (IC : -308,5, -20,13)], P = 0,026] fueron significativas en mujeres sin antecedentes familiares de cáncer de mama en comparación con las de referencia (familiares de primer grado con cáncer de mama). - Estos resultados indicaron que la dosis-respuesta de EtPB [OR = -69,95 (IC: -120,1, -18,32), P = 0,008] y PrPB [OR = -44,79 (IC: -83,14, -6,43), P = 0,022] disminuyó 69 y 44 veces entre las mujeres con edad de menarquia de 12 años, en comparación con las mujeres con edad de menarquia de > 12 años, respectivamente. Los resultados de este estudio revelaron que la acumulación de parabenos en los tejidos mamarios tenía una asociación significativa con los factores de riesgo de cáncer de mama, como el estado de ER/PR/HER2, el grado de antecedentes familiares de cáncer de mama, la edad de la menarquia, la edad del primer embarazo y la edad de la menopausia.
--	--	--	--	--	--	--

						El resto de factores de riesgo no presentaron una asociación significativa con la acumulación de parabenos.
(17) <u>Título:</u> Urinary concentrations of environmental phenols and their associations with breast cancer incidence and mortality following breast cancer <u>Autor:</u> Parada H., Gammon M., Ettore H., Chen J., Calafat A., Neugut A., Santella R., Wolff M., Teitelbaum S. <u>Año:</u> 2019 <u>Revista:</u> Environment International PUBMED	Casos y controles	EEUU	Investigar las concentraciones de fenoles ambientales y sus asociaciones presentes en la orina y si esta concentración está relacionada con la incidencia del cáncer de mama después de haberlo sufrido.	Las mujeres que participaron se dividieron en dos: -711 mujeres con cáncer de mama -598 mujeres sin cáncer de mama Ambas fueron entrevistadas para el Proyecto de Estudio de Cáncer de mama de Long Island.	Se recogieron muestras de orina de mujeres tanto sanas como recién diagnosticadas de neoplasia de mama. Pasado un intervalo de tiempo de 17 años se examinan las concentraciones de fenol corregidas por creatinina y la suma de parabenos en asociación con la incidencia de cáncer de mama usando regresión logística para estimar las razones de probabilidad (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% y con la mortalidad usando la regresión de Cox para estimar las razones de riesgo (HR) así como el IC del 95%. Se tuvieron en cuenta aspectos que pudiesen generar confusión entre la asociación de los fenoles y la incidencia y la mortalidad del cáncer. Estos aspectos fueron: -Datos demográficos: edad, ingresos y educación. -Factores reproductivos. -Edad de la menarquia. -Factores relacionados con la medicina: antecedentes de cáncer, familiares con cáncer... -Estilo de vida: IMC.	<u>Concentraciones de fenol y mujeres sin cáncer de mama:</u> Se encontraron concentraciones muy altas de metilparabeno (mediana = 150 µg/g de creatinina) y propilparabeno (mediana = 34,8 µg/g de creatinina) mientras que las concentraciones más bajas fueron las del butilparabeno (mediana=0,551 µg/g creatinina). <u>Concentraciones de fenol y mujeres con cáncer de mama:</u> Las concentraciones más altas de fenoles correspondían al metilparabeno (160 frente a 150 µg/g de creatinina) y propilparabeno (mediana = 39,9 frente a 34,8 µg/g de creatinina), sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las clasificaciones de las muestras basadas en las pruebas de suma de rangos de Wilcoxon. <u>Asociación entre concentración de fenoles e incidencia de cáncer de mama:</u>

						Entre todas las mujeres, los quintiles más altos (frente a los más bajos) de metilparabeno, propilparabeno y Σparabenos se asociaron con OR de cáncer de mama de 1,50 (IC del 95 % = 1,03-2,18), 1,31 (IC del 95 % = 0,90-1,90) y 1,35 (IC95%=0,93-1,97), respectivamente. Entre las mujeres con un IMC <25,0 kg/m², los terciles más altos (frente a los más bajos) de metilparabeno, propilparabeno y Σparabenos se asociaron con OR de cáncer de mama de 1,47 (95 % CI = 0,95-2,25), 1,52 (95 % CI =0,98-2,34) y 1,55 (IC95%=1,01-2,37), respectivamente, pero no entre mujeres con IMC $\geq$25,0 kg/m². Es decir, hay una clara asociación entre el consumo de parabenos con la aparición de cáncer de mama a largo plazo. Esta incidencia también crece en mujeres cuyo IMC sea inferior a 25 kg/m². <u>Asociación entre concentración de fenoles y mortalidad por cáncer de mama:</u>
--	--	--	--	--	--	--

						En modelos de Cox con ajuste multivariable, los quintiles más altos (frente a los más bajos) de metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno y Σparabeno se asociaron con HR de mortalidad por todas las causas de 0,71 (95 % IC = 0,48-1,05), 0,77 (95 % IC = 0,52-1,13), y 0,73 (IC 95%=0,51-1,05), y 0,68 (IC 95%=0,46-1,00). Entre las mujeres con un IMC $\geq 25,0$ kg/m², los terciles más altos (frente a los más bajos) de triclosán, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno y Σparabenos se asociaron con un HR de mortalidad por todas las causas de 0,75 (IC del 95 % = 0,51-1,11), 0,74 (IC95%=0,50-1,09), 0,62 (IC95%=0,42-0,92), 0,64 (IC95%=0,42-0,99) y 0,70 (IC95%=0,47-1,03), respectivamente, pero no entre mujeres con IMC<25,0 kg/m². Es decir, en cuanto a la mortalidad tras el cáncer de mama, se observan asociaciones inversas entre este hecho (mortalidad) y las concentraciones de parabenos. Además, las asociaciones fueron más representativas en aquellas
--	--	--	--	--	--	--

						mujeres cuyo IMC era superior a 25 kg/m ² .
⁽¹⁸⁾<u>Título:</u> Methylparaben stimulates tumor initiating cells in ER+ breast cancer models <u>Autor:</u> Lillo M.A., Nichols C., Perry C., Runke S., Krutilina R., Seagroves T., et al. <u>Año:</u> 2017 <u>Revista:</u> Journal of Applied Toxicology PUBMED	Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA)	EEUU	Investigar el efecto fisiológico del metilparabeno en la proliferación celular de células malignas de cáncer de mama y en el proceso de iniciación de tumores de mama.	Se utilizaron ratones hembra para llevar a cabo este estudio. En concreto, había ratones tratados con placebo n=13, ratones tratado con E2 (tratamiento con estradiol) n=16 y ratones tratados con mePB N=13 ratones.	Se expusieron células de cáncer de mama MCF-7 junto con un xenoinjerto derivado de pacientes, a niveles fisiológicos de Metilparabeno, a ratones hembras. Se implantaron varios compuestos (placebo, mePB y E2) y tres días después se mezcló con las células de MCF-7 con el fin de comprobar el efecto de cada uno en un periodo de tiempo de 90 días. Los ratones se controlaron 2 veces por semana para determinar el tamaño que había alcanzado el tumor con calibradores artificiales.	El trasplante de células MCF-7 con gránulos de 17β-estradiol de liberación lenta dio lugar a tumores mucho más grandes en comparación a los ratones tratados con los gránulos que contenían placebo. De la misma manera, hubo también un aumento estadísticamente significativo en la formación y el aumento de tamaño del tumor de los ratones tratados con MePB en comparación con los tratados con placebo. Para determinar el efecto sobre la proliferación celular, las células MCF-7 que se expusieron al tratamiento con estradiol 10nM aumentaron en 7 veces el número de células después de una semana. Sin embargo, para el MePB 10 nM (nivel fisiológico) no logró aumentar la proliferación celular con respecto al vehículo solo. Es decir, se demostró que el MePB causa un aumento en la formación del tumor, sin embargo, la exposición a esta sustancia a niveles fisiológicos no produce una proliferación celular maligna que sea significativa.

						Esto puede indicar que el hecho de que los parabenos induzcan el cáncer se debe a la exposición en conjunto con otras sustancias químicas, debido al uso de parabenos en concentraciones superiores a las que normalmente estamos expuestos o el uso continuado de este tipo de sustancias que provocarían un depósito de estas sustancias en nuestro organismo.
⁽¹⁹⁾<u>Título:</u> Synergistic effects of parabens and plastic nanoparticles on proliferation of human breast cancer cells <u>Autor:</u> Roje Z., Ilić K., Galić E., Pavičić I., Turčić P., Stanec Z., et al. <u>Año:</u> 2019 <u>Revista:</u> Sciendo PUBMED	Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA)	Croacia	Estudiar si hay una relación significativa entre el consumo de parabenos junto a nanopartículas de plástico y la proliferación de células malignas de cáncer de mama en humanos.		Se evaluó el efecto del butilparabeno y las nanopartículas de plástico, tanto de manera combinada como individualmente sobre la viabilidad y la proliferación celular de dos líneas celulares derivadas de un adenocarcinoma mamario humano: MCF-7 que expresa receptores de estrógeno y MDA-MB 231 que carece de estos receptores.	Tras el análisis de los resultados, se comprobó que la viabilidad celular de las células MDA-MB habían descendido cuando se trataban de manera individual con butilparabeno y la fibra de poliestireno, pero sin embargo esta caída no era estadísticamente significativa. Por otro lado, el tratamiento en conjunto de butilparabeno y poliestireno logró una caída que sí que era significativa ya que alcanzó un 80% de caída en la viabilidad celular. En cuanto a la línea celular de MCF-7, esta sí que mostró una viabilidad creciente tanto al ser tratada de manera individual por ambas sustancias como al ser tratadas en combinación con 0.01 µg/mL butilparabeno +

						100 µg/mL poliestireno. Estos resultados inducen a la posibilidad de que ambas sustancias en esta línea celular provoquen la proliferación de células tumorales. En cuanto a la proliferación, hubo diferencias significativas entre las dos líneas celulares, pues hubo una caída estadísticamente significativa de la proliferación de las células MDA-MB cuando se trataron con la combinación del butilparabeno y el poliestireno. Por otro lado, se encontró un aumento dependiente de la dosis en la proliferación celular de la línea MCF-7 cuando fueron tratadas con el butilparabeno. Los resultados más interesantes provienen de la combinación del butilparabeno junto con la partícula de plástico, ya que los porcentajes de proliferación aumentaron significativamente cuando actuaban ambos sobre las líneas celulares, esto indica que el poliestireno actúa de manera sinérgica con el butilparabeno en la potenciación de la
--	--	--	--	--	--	---

						proliferación celular de la línea sensible al estrógeno (MCF-7).
⁽²⁰⁾<u>Título:</u> Circulating serum xenoestrogens and mammographic breast density <u>Autor:</u> Sprague B., Trentham-Dietz A., Hedman, C.J., Wang J., Hemming J., et al. <u>Año:</u> 2013 <u>Revista:</u> Biomed Central CINHAL	Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA)	EEUU	Determinar la relación de los niveles de ftalato de monoetileno, ftalato de monobutilo, ftalato de monobencilo, butilparabeno, propilparabeno, octilfenol, nonilfenol y bisfenos A con la densidad mamaria mamográfica con el fin de encontrar una asociación entre estas sustancias y la aparición de este tipo de cáncer.	En este estudio participaron N=264 mujeres posmenopáusicas de entre 55 a 70 años.	Para formar parte del estudio, se pidió a las participantes que rellenasen un cuestionario y proporcionaran una muestra sanguínea con la que se midió los niveles séricos de las sustancias químicas mencionadas anteriormente con el fin de determinar una asociación significativa con la densidad mamaria (marcador de riesgo para el cáncer de mama) de estas mujeres. Para determinar el porcentaje de densidad mamaria se usaron mamografías, en concreto, se utilizó un método de umbral asistido por computadora.	Tras analizar las muestras, la presencia del propilparabeno y el butilparabeno se encontraba en más de la mitad de todas las muestras analizadas, siendo las sustancias que más abundaban de todas las analizadas. También, se estudió el coeficiente de correlación de Spearman con cada uno de los xenoestrógenos junto con la edad del sujeto, su IMC y el nivel de estradiol sérico. Las únicas sustancias que presentaron significancia estadística entre sí fueron el propilparabeno y el butilparabeno, con un $r=0.36$. Sin embargo, no se descubrió ninguna asociación estadísticamente significativa entre el porcentaje de densidad mamaria y la presencia de propil y butilparabeno (ambos $p>0.10$). Del mismo modo, no se encontró relación significativa entre el IMC y la edad de las mujeres estudiadas. Esto quiere decir que no se encontró ninguna relación

						entre el marcador de riesgo de cáncer de mama y la presencia sanguínea de estos parabenos.
--	--	--	--	--	--	--

Título, autor, año de publicación y revista	Diseño	País	Documentos	Base de datos	Intervención	Resultados
⁽²¹⁾ <u>Título:</u> Breast cancer and deodorants/antiperspirants: a systematic review <u>Autor:</u> Farouk Allam M. <u>Año:</u> 2016 <u>Revista:</u> Central European Journal of Public Health PUBMED	Revisión sistemática	Egipto	1. Mirick DK, Davis S, Thomas DB. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2002 Oct 16;94(20):1578-80. 2. Fakri S, Al-Azzawi A, Al-Tawil N. Antiperspirant use as a risk factor for breast cancer in Iraq. East Mediterr Health J. 2006 May/Jul;12(3-4):478-82.	PubMed	Revisar ambos estudios y analizar el resultado obtenido de cara a obtener una relación significativa entre el uso de desodorantes o antitranspirantes y el cáncer de mama.	Ambos estudios demostraron que había relación entre ambas variables ya que los productos que usaban las mujeres estudiadas contenían en su composición metales como el aluminio. Este metal se ha demostrado que es absorbido por la piel y modifica los receptores de estrógeno causantes de la proliferación celular del tejido mamario por lo que su uso aumenta el riesgo de sufrir cáncer de mama.
⁽²²⁾ <u>Título:</u> A review of hair products use on breast cancer risk in African American Women <u>Autor:</u> Stiel L., Adkins-Jackson P., Clark P., Mitchell E., Montgomery S. <u>Año:</u> 2016 <u>Revista:</u> Cancer Medicine PUBMED	Revisión sistemática	EEUU	1. Tiwary, C. M. 1998. Premature sexual development in children following the use of estrogen- or placenta-containing hair products. <i>Clin. Pediatr.</i> 37:733-739. 2. Donovan, M., Tiwary C. M., Axelrod D., Sasco A. J., Jones L., Hajek R., et al. 2007. Personal care products that contain estrogens or xenoestrogens may increase	PubMed	Se analizaron y revisaron estudios bajo una búsqueda rigurosa en la que los criterios de inclusión para poder considerar el estudio como válido fueron: (1) enfocarse en niñas o mujeres afroamericanas; (2) considerar la exposición a productos para el cabello con ingredientes hormonalmente activos conocidos o potenciales; y (3) participar en análisis relacionados con el riesgo de cáncer de mama.	Los EDC que imitan los efectos del estrógeno en el cuerpo pueden contribuir al riesgo de enfermedad porque la exposición al estrógeno, de forma endógena y exógena, está asociada con el cáncer de mama. En otro estudio, los investigadores descubrieron que una marca particular de estimulador de raíces que contenía estrógeno se asoció significativamente con puntajes de densidad mamográfica más altos, un fuerte factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama. En particular, un segundo estudio

			breast cancer risk. <i>Med. Hypotheses</i> 68:756-766. 3. Rosenberg, L., Boggs D. A., Adams-Campbell L. L., and Palmer J. R., 2007. Hair relaxers not associated with breast cancer risk: evidence from the Black Women's Health Study. <i>Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.</i> 16:1035-1037. 4. James-Todd, T., Terry M., B., Rich-Edwards J., Deierlein A., and Senie R., 2011. Childhood hair product use and earlier age at menarche in a racially diverse study population: a pilot study. <i>Ann. Epidemiol.</i> 21:461-465. 5. James-Todd, T., Senie R., and Terry M., 2012. Racial/ethnic differences in hormonally-active hair product use: a plausible risk factor for health disparities. <i>J. Immigr. Minor. Health</i> 14:506-511. 6. Myers, S. L., Yang C. Z., Bittner G. D., Witt K. L., Tice R. R., and Baird D. D., 2015. Estrogenic and anti-estrogenic activity of off-the-shelf hair and skin care products. <i>J. Exposure Sci.</i>	Acto seguido se analizó la relación que cada estudio había encontrado entre la aparición de cáncer de mama y el uso de productos cuya composición incluye EDC (estrógenos, parabenos y ftalatos) en diferentes productos para el cabello (preparadores para el cabello, alisadores, permanentes, cremas, estimuladores de raíces, aceites, lociones y acondicionadores).	encontró que los afroamericanos eran el único grupo étnico que usaba estimuladores de raíces diariamente. Las mujeres blancas rara vez usan alisadores para el cabello, pero un estudio encontró que el 94 % de las mujeres afroamericanas encuestadas menores de 45 años y el 89 % de 45 años o más los usaban. Se concluyó la revisión explicando que el aumento de la incidencia del cáncer de mama en mujeres afroamericanas se debe a que consumen muchos más productos químicos que inducen la proliferación de células cancerígenas de mama que las mujeres de raza blanca.
--	--	--	--	---	---

			<i>Environ. Epidemiol.</i> 25:271-277.			
--	--	--	--	--	--	--

La muestra sobre la que se llevaron a cabo las distintas investigaciones incluidas en esta revisión, pertenece exclusivamente a mujeres (Figura 1) sin un rango de edad exactamente acotado, cuyo parénquima mamario puede contener o no células tumorales, estar en fase proliferativa de la enfermedad o no y cuyo estudio se ha podido realizar tanto a nivel orgánico de la propia paciente como analizando muestras aisladas y trasladadas a otro vector, como puede ser un animal de laboratorio.

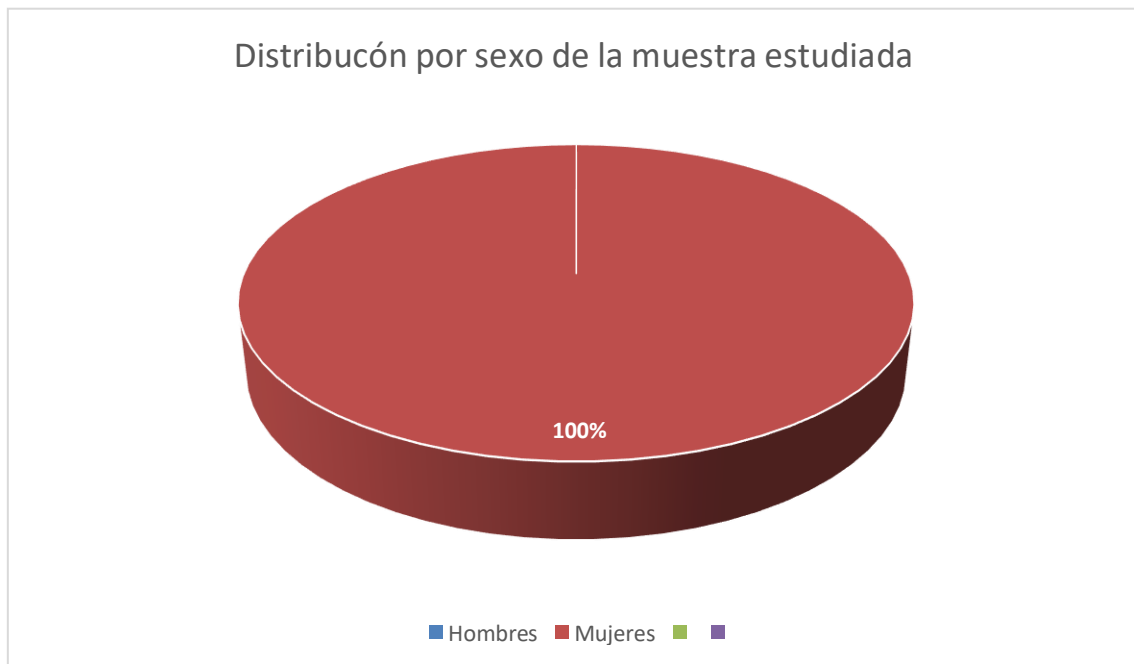


Figura 1. Distribución por sexo de la población de estudio. Fuente: elaboración propia.

En relación a la distribución de las participantes estudiadas (Figura 2), en el 42,85% de las investigaciones analizadas la muestra se extrajo directamente de mujeres; seguido de un 28,57% donde no se especifica la muestra estudiada sobre la que se lleva a cabo la investigación; por último, hay dos investigaciones que suponen el 14,28% del total de las muestras que han sido sometidas a estudio y que se refieren tanto a estudios realizados sobre animales de laboratorio como a muestras aisladas que se llevaron a cabo en el centro de investigación donde se desarrolló el estudio, respectivamente.

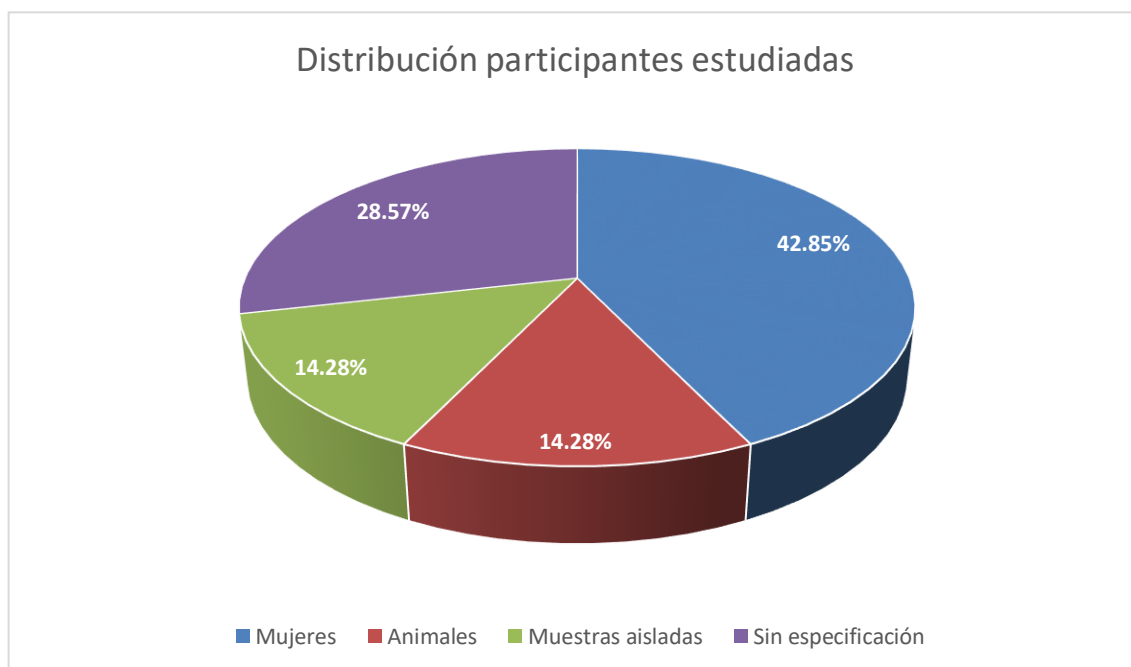


Figura 2. Distribución de participantes estudiadas. Fuente: elaboración propia.

5.1 Efectos de los parabenos sobre la salud humana

A la pregunta de qué efectos son los que causan el consumo de productos en cuya formulación se encuentran los parabenos sobre la salud humana se ha comprobado por unanimidad que estas sustancias provocan la aceleración de procesos insalubres como la proliferación de cáncer a distintos niveles dentro del parénquima mamario femenino.

5.1.1 Parabenos que influyen en la aparición del carcinoma mamario

Diversas investigaciones¹⁶⁻¹⁸ muestran que el consumo de parabenos (presentes en diferentes tipos de productos de consumo mayoritariamente femenino) produce la proliferación cancerígena mamaria. En concreto, el metilparabeno es el tipo de éster que más influye en la formación de este tipo de tumoración, debido entre otros aspectos a que es una de las sustancias que está más presente en la formulación de este tipo de productos de consumo.

Mehdi et al. (2019)¹⁶ reportaron que la acumulación de parabenos en los tejidos mamaros tenía una asociación significativa con los factores de riesgo propios del cáncer de mama, como por ejemplo, el estado de los receptores mamaros (ER/PR/HER2), de tal manera que aquellas mujeres positivas para estos

receptores presentaban una concentración mayor de MePB (metilparabeno) en su organismo que estimularía la proliferación de la tumoración; el grado de antecedentes familiares de cáncer de mama: se asoció positivamente la concentración de MePB en aquellas mujeres con parientes de primer grado con este tipo de carcinoma; la edad de la menarquia: influye en la aparición del cáncer en mujeres con edad de menarquia superior a 12 años, pues presentan una mayor concentración de EtPB (Etilparabeno) y PrPB (Propilparabeno) lo cual a su vez se relaciona con un mayor riesgo de padecer la enfermedad; la edad del primer embarazo: el riesgo de padecer la enfermedad se incrementa en aquellas mujeres cuyo primer embarazo ocurre alrededor de los 30 años debido a que estas presentan dosis aumentadas de EtPB; y la edad de la menopausia: hubo un aumento de concentración de PrPB en mujeres sin menopausia así como también en aquellas menores de 55 años que presentaban la menopausia, y ambas situaciones se relacionan con la proliferación del carcinoma.

Por otro lado, también se han asociado niveles del IMC menor a 25 kg/m² con mayor incidencia de cáncer de mama sin embargo la tasa de mortalidad aumentó cuando el IMC era mayor de 25 kg/m² y las concentraciones de triclosán, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno y Σ parabenos eran altas¹⁷.

Seguidamente, se puede destacar también la influencia del butilparabeno y el propilparabeno ^{14,17,20}. Pan et al. (2016)¹⁴ confirmaron que el efecto sinérgico del BP (Butilparabeno) y la HRG (herregulina) producía un incremento significativo de los niveles de proteínas y ARN-m en células cancerígenas del tipo BT-474, de manera que la presencia del ligando produce un descenso en los requerimientos de BP para estimular la proliferación celular y de esta manera desarrollar la enfermedad.

Así mismo, Parada et al. (2019)¹⁷ confirmaron la presencia de una relación positiva entre la concentración de fenoles y la incidencia del cáncer de mama, pues el 100% de las mujeres que participaron en la investigación y desarrollaron cáncer mamario a lo largo del estudio (17 años) presentaron altos niveles de MePB, PrpB y Σ parabenos a nivel orgánico en el momento de ser diagnosticadas, lo cual justifica que la presencia de altos niveles de parabenos provoque el desarrollo de la enfermedad.

Por el contrario, a pesar de confirmar que el efecto conjunto de BP y PrPB produce un incremento de la densidad mamaria mamográfica (parámetro que a su vez se relaciona con la aparición del cáncer), no se halló una asociación estadística significativa entre la edad de las mujeres ni su IMC con la concentración sérica de estos ésteres y la aparición del cáncer²⁰.

5.1.2 Tiempo medio entre consumo de parabenos y aparición del cáncer de mama

En relación al tiempo que transcurre entre el consumo de parabenos y el desarrollo de la enfermedad se puede decir que este es variable y difícil de acotar, puesto que depende, entre otros aspectos, de la cantidad y la frecuencia con la que se consuman este tipo de sustancias químicas, ya que cuanto más cotidiano sea el uso de parabenos y cuanto más se aumente la cantidad consumida, más rápido se producirá el acúmulo de los mismos en el organismo, que dará lugar al desarrollo del carcinoma.

Parada et al (2019)¹⁷ mostraron que aquellas mujeres sanas que participaron en el estudio y que consumían productos en cuya formulación se encontraban los parabenos, pasados 17 años, desarrollaron la enfermedad debido al alto nivel de estos (metilparabeno, propilparabeno y Σ parabenos) que presentaban en su organismo y que habían causado el carcinoma.

5.1.3 Velocidad de desarrollo del cáncer de mama debido al consumo de parabenos y sus mezclas

La velocidad con la que se desarrolla el carcinoma es mayor cuando intervienen varios ésteres o incluso mezclas de distintas sustancias de manera simultánea. Estas mezclas pueden estar compuestas por numerosos compuestos junto con los parabenos. Algunas de las analizadas en varias investigaciones están constituidas por Bisfenol-A (BPA) y ácido perfluorooctanoico (PFOA) junto con Metilparabeno (MetP), de manera que pueden aumentar la velocidad de proliferación del carcinoma entre un 30-90% en comparación con lo que ocurre cuando solo actúa el MetP¹⁵. Por otra parte, las nanopartículas de plástico junto con butilparabeno, provocan la modificación del ritmo de crecimiento celular diferenciándose del efecto del butilparabeno en solitario¹⁹. En ambos casos, la velocidad de proliferación tumoral aumenta debido al efecto sinérgico de todas

las sustancias implicadas, lo cual culmina con la aparición aún más temprana de la enfermedad^{15,19}.

5.2 Aparición del carcinoma mamario debido al uso de parabenos

5.2.1 Cuadro clínico del carcinoma mamario debido al uso de parabenos

Sobre la aparición de carcinoma mamario debido al uso de parabenos, se ha demostrado tras el análisis de varias investigaciones^{16,17,20} que el consumo de estas sustancias produce un depósito en el organismo que genera la aparición del carcinoma mamario.

5.2.2 Relación entre frecuencia de consumo de parabenos y aparición del carcinoma mamario

En cuanto a la frecuencia de consumo de parabenos se ha demostrado que es necesaria una concentración de metilparabeno notablemente superior a la fisiológica (10 Nm) para producir la proliferación de la tumoración, ya que el efecto que produce esta sustancia por sí sola no es suficiente para estimular el crecimiento celular maligno¹⁸.

Esta concentración tan alta se podría llegar a alcanzar aumentando el consumo de estos ésteres, por ejemplo, consumiéndolos de manera diaria generando así un depósito del mismo en el organismo el cual activa este crecimiento tumoral. Del mismo modo, también se podría conseguir consumiendo este tipo de ésteres junto con otras sustancias, produciéndose mezclas que aceleren el proceso de la tumoración.

5.2.3 Relación entre consumo de parabenos y tipos de carcinoma mamario

Resulta conveniente concretar el tipo de cáncer que se desarrolla de manera más frecuente a consecuencia del consumo de parabenos. En todas las investigaciones en las que se ha especificado el tipo de cáncer maligno de mama que se ha desarrollado como consecuencia del acúmulo de butilparabeno, metilparabeno y la mezcla de ambos junto con nanopartículas en altas

concentraciones a nivel orgánico se ha producido el desarrollo de células cancerígenas mamarias de tipo BT-474^{14,18} y MCF-7¹⁹.

6. CONCLUSIONES

- El uso estandarizado y cotidiano de productos cosméticos y de higiene femenina en cuyos ingredientes se encuentran los parabenos provocan un depósito de estas sustancias en el organismo que puede provocar la proliferación de carcinoma mamario.
- Estos productos normalmente no incluyen solamente un éster en su formulación, sino que están compuestos por varios tipos de ácidos que incrementan la velocidad de proliferación tumoral maligna a nivel mamario.
- El uso no abusivo de estos productos aparentemente no genera alteraciones orgánicas, ya que mayoritariamente el acúmulo de estas sustancias es lo que genera la aparición de cáncer de mama.
- El tiempo de desarrollo del cáncer no se puede concretar debido a que depende de diversas variables, entre las que se encuentran la frecuencia, la cantidad y el tipo de parabenos que se consuman.
- Los tipos de cáncer mamario que se desarrollan con más frecuencia debido al consumo de parabenos son los tipos BT-474 y MCF-7.
- El tipo de parabeno que más influye en la proliferación de la enfermedad es el metilparabeno, en parte debido a que es un ingrediente muy común en la mayoría de los productos de consumo que se encuentran en el mercado, seguido del butilparabeno y el propilparabeno que se encuentran también en altas concentraciones en los tejidos mamaros de las pacientes con cáncer.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Diaz B, Heras F, Conde-Salazar. Parabenos: ¿mito o realidad? Piel. 2006; 21:231-240.
2. Cashman A, Warshaw E. Parabens: a review of epidemiology, structure, allergenicity, and hormonal properties. Dermatitis. 2005; 16:57-66.

3. Fransway A. The problem of preservation in the 1990s: III. Agents with preservative function independent of formaldehyde release. *Dermatitis*. 1991; 2:145-174.
4. Soni M, Carabin I, Burdock G. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food Chem Toxicol*. 2005; 43:985-1015.
5. Lorenzetti O., Wernet T. Topical parabens: benefits and risks. *Dermatology*. 1997; 154: 244-250.
6. Fisher A. Esoteric contact dermatitis. Part I: the paraben paradox. *Cutis*. 1996; 57: 65-66.
7. Fisher A. Allergen replacements in allergic dermatitis. *Int J Dermatol*. 1977; 16: 319-328.
8. Rastogi S, Schouten A, De Kruijf N, Weijland J. Contents of methyl-, ethyl-, propyl-, butyl- and benzylparaben in cosmetic product. *Contact dermatitis*. 1995; 32: 28-30.
9. Gruvberger B, Bruze M, Tammela M. Preservatives in moisturizers on the Swedish market. *Acta Derm Venereol*. 1998; 78: 52-56.
10. Barroso J. Reglamento (UE) N°1004/2014 de la comisión de 18 de septiembre de 2014 por el que se modifica el anexo V del Reglamento (CE) no 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre los productos cosméticos. España; 2014. N°1004/2014.
11. Alkabban F, Ferguson T. Breast Cancer. NCBI. 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493913/>.
12. Khan Y, Sajjad H. Anatomy, Thorax, Mammary Gland. NCBI. 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547666/>.
13. Asociación Española contra el cáncer. España; 2021. Available at: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/que-es-cancer-mama>.
14. Pan S, Yuan C, Tagmount A, Rudel R, Ackerman J.M, Yasmen P, et al. Parabens and Human Epidermal Growth Factor Receptor Ligand Cross-Talk in Breast Cancer Cells. *Environ Health Perspect*. 2016 May;124(5):563-9.
15. Dairkee S, Luciani-Torres G, Moore D, Jaffe I, Goodson W. A ternary Mixture of Common Chemicals Perturbs Benign Human Breast Epithelial Cells

More Than the Same Chemicals Do Individually. *Toxicol Sci.* 2018 Sep; 165(1): 131-144.

16. Mehdu M, Tabatabeian M, Cgavoshani A, Amiadi E, Hashemi M, Ebrahimpur K, et al. Paraben Content in Adjacent Normal-malignant Breast Tissues from Women with Breast Cancer. *Biomed Environ Sci.* 2019 Dec;32(12):893-904.

17. Parada H, Gammon M, Ettore H, Chen J, Calafat A, Neugut A, Santella R, Wolff M, Teitelbaum S. Urinary concentrations of environmental phenols and their associations with breast cancer incidence and mortality following breast cancer. *Environ Int.* 2019 Sep;130:104890.

18. Lillo M.A, Nichols C, Perry C, Runke S, Krutilina R, Seagroves T, et al. Methylparaben stimulates tumor initiating cells in ER+ breast cancer models. *J Appl Toxicol.* 2017 Apr;37(4):417-425.

19. Roje Z, Ilić K, Galić E, Pavičić I, Turčić P, Stanec Z, et al. Synergistic effects of parabens and plastic nanoparticles on proliferation of human breast cancer cells. *Sciend.* 2019 Dec 1;70(4):310-314.

20. Sprague B, Trentham-Dietz A, Hedman C.J, Wang J, Hemming J, et al. Circulating serum xenoestrogens and mammographic breast density. *Biomed Central.* 2013 May 27;15(3):R45.

21. Farouk Allam M. Breast cancer and deodorants/antiperspirants: a systematic review. *Cent Eur J Public Health.* 2016 Sep;24(3):245-247.

22. Stiel L, Adkins-Jackson P, Clark P, Mitchell E, Montgomery S. A review of hair products use on breast cancer risk in African American Women. *Cancer Med.* 2016 Mar;5(3):597-604.