



## Estilo de vida TFOS: Impacto de los cosméticos en la superficie ocular

David A. Sullivan<sup>a,\*</sup>, Alexandre X. da Costa<sup>b</sup>, Ester Del Duca<sup>c</sup>, Tracy Doll<sup>d</sup>,  
Christina N. Grupcheva<sup>e</sup>, Sihem Lazreg<sup>f</sup>, Su-Hsun Liu<sup>g</sup>, Selina R. McGee<sup>h</sup>, Rachna Murthy<sup>i</sup>,  
Purvasha Narang<sup>j</sup>, Alison Ng<sup>k</sup>, Steven Nistico<sup>l</sup>, Leslie O'Dell<sup>m</sup>, Jonathan Roos<sup>i</sup>, Joanne Shen<sup>n</sup>,  
Maria Markoulli<sup>o</sup>

<sup>a</sup> Sociedad de la película lagrimal y la superficie ocular, Boston, MA, EE.UU.

<sup>b</sup> Departamento de Oftalmología, Universidad Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil

<sup>c</sup> Escuela de Medicina Icahn en Mount Sinai, Nueva York, NY, EE.UU.

<sup>d</sup> Clínica Oftalmológica Sunset, Beaverton, O, EE.UU.

<sup>e</sup> Departamento de Oftalmología y Ciencias Visuales, Universidad Médica -Varna, Bulgaria

<sup>f</sup> Centro de Cornea y Superficie Ocular Lazreg, Blida, Argelia

<sup>g</sup> Universidad de Colorado, Campus Médico Anschutz, Aurora, CO, EE.UU.

<sup>h</sup> BeSpoke Vision, Edmond, OK, EE.UU.

<sup>i</sup> Restauración facial, Londres, Reino Unido

<sup>j</sup> Instituto Panindio de Ciencias Médicas, Nagpur, India

<sup>k</sup> Centro de Investigación y Educación Ocular, Facultad de Optometría y Ciencias de la Visión, Universidad de Waterloo, Waterloo, Canadá

<sup>l</sup> Departamento de Dermatología, Universidad Magna Graecia, Catanzaro, Italia

<sup>m</sup> Optometría Médica América, New Freedom, PA, EE.UU.

<sup>n</sup> Departamento de Oftalmología, Clínica Mayo de Arizona, Scottsdale, AZ, EE.UU.

<sup>o</sup> Escuela de Optometría y Ciencias de la Visión, UNSW Sydney, NSW, Australia

### INFO. ARTÍCULO

Ingredientes cosméticos  
Normativa y directrices sobre cosméticos Efectos tóxicos de los cosméticos  
Cosméticos para los ojos  
Maquillaje para los ojos  
Productos cosméticos para los ojos  
Procedimientos cosméticos para los ojos  
Productos para el crecimiento de las pestañas  
Enfermedades de la superficie ocular y los ojos  
Revisión sistemática

### RESUMEN

En este informe se analiza el uso de productos y procedimientos cosméticos oculares y cómo ello representa un reto para el estilo de vida que puede exacerbar o favorecer el desarrollo de enfermedades de la superficie ocular y de los ojos. Se abordan múltiples aspectos de los cosméticos oculares, como su historia y valor en el mercado, sus repercusiones psicológicas y sociales, los posibles problemas asociados a los ingredientes, productos y procedimientos cosméticos, y la normativa para el uso de cosméticos oculares. Además, se incluye una revisión sistemática que evalúa críticamente las pruebas de ensayos controlados aleatorizados sobre los efectos oculares de los productos para el crecimiento de las pestañas. Las conclusiones de esta revisión sistemática ponen de relieve las lagunas en las pruebas e indican futuras direcciones para que la investigación se centre en los resultados sobre la superficie ocular asociados a los productos para el crecimiento de las pestañas.

### 1. Introducción

Los cosméticos oculares, o maquillaje, comprenden una variada gama de productos (Fig. 1). Incluyen correctores, acondicionadores, cremas, extensiones, delineadores, bases, pegamentos, máscaras, primers, removedores, sueros, sombras y tónicos. Estos productos pueden ser sin aclarado o con aclarado. Los productos sin aclarado son los destinados a permanecer en contacto con la piel durante cierto tiempo; los productos con aclarado se aplican y se retiran poco después [1]. Varios de los ingredientes de estos productos pueden actuar como alérgenos, carcinógenos, disruptores endocrinos e inmunosupresores,

irritantes, mutágenos, toxinas y/o promotores de tumores, y pueden dañar la superficie ocular y los ojos.

Además, existen numerosos procedimientos cosméticos para el ojo, como el rizado, tinte y permanente de pestañas, las inyecciones de toxina botulínica, de relleno y de plasma rico en plaquetas, los peelings químicos, los tatuajes conjuntivales, los piercings y tatuajes en los párpados, la microdermoabrasión, el microneedling y el rejuvenecimiento y estiramiento de la piel. Varios de estos procedimientos también pueden asociarse a acontecimientos oculares adversos.

\* Autor correspondiente. 53 State Street, Suite 500, Boston, MA, 02109, EE.UU.

e-mail: [david@tearfilm.org](mailto:david@tearfilm.org) (D.A. Sullivan).

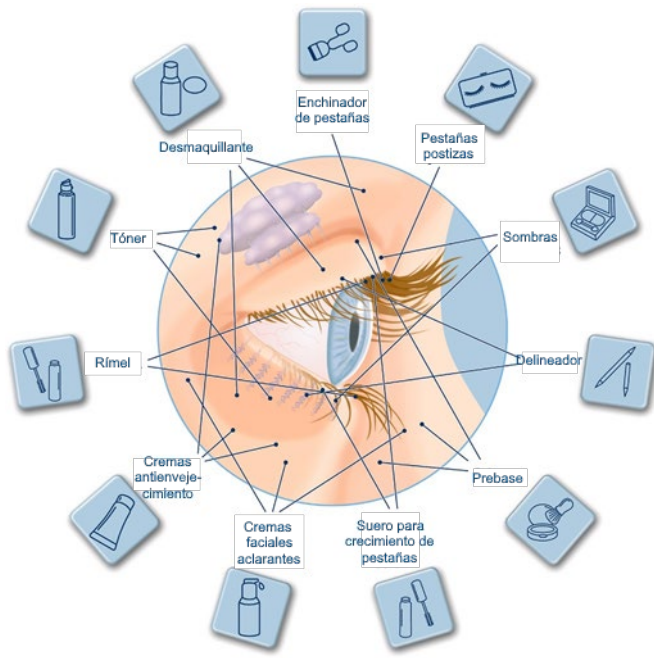
<http://doi.org/10.1016/j.jtos.2023.04.005>

recibido el 4 de abril de 2023; aceptado el 6 de abril 2023

Disponible online: 13 de abril de 2023

1542-0124/© 2023 Elsevier Inc. All rights reserved.

Este informe forma parte de la Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS);



**Fig. 1.** Dónde aplicar el maquillaje de ojos y los productos cosméticos.

www.tearfilm.org) Taller titulado "Una epidemia del estilo de vida: Enfermedades de la superficie ocular", que se llevó a cabo para establecer las repercusiones directas e intrascendentes que las elecciones y los retos cotidianos del estilo de vida tienen en la salud de la superficie ocular. Este artículo pretende explicar cómo el uso de productos y procedimientos cosméticos oculares representa un reto en el estilo de vida, que puede exacerbar o promover el desarrollo de enfermedades de la superficie ocular y de los anejos. A efectos de este taller, la "superficie ocular" se define como la córnea, el limbo, la conjuntiva, los párpados y las pestañas, el aparato lagrimal y la película lagrimal, junto con sus glándulas asociadas y el soporte muscular, vascular, linfático y neural. La "Disfunción de la superficie ocular" incluye las enfermedades establecidas que afectan a cualquiera de las estructuras enumeradas, así como las alteraciones relacionadas etiológicamente y las respuestas asociadas a estas enfermedades. La enfermedad se considera desde una perspectiva etiológica, para incluir la infección, la inflamación, la alergia, el traumatismo, la neoplasia, la disfunción, la degeneración y las afecciones hereditarias. Este artículo advierte múltiples aspectos de los cosméticos oculares, incluida su definición e historia; el valor de mercado y la prevalencia de uso; las repercusiones psicológicas y sociales; los problemas asociados a los ingredientes, productos y procedimientos cosméticos; y la normativa de uso. Esta información se resumió en una revisión de estilo narrativo que, en la medida de lo posible, hace referencia a los resultados de pruebas de revisión sistemática de alta calidad (nivel I). En consonancia con los demás informes de los talleres sobre estilos de vida de la TFOS, el Subcomité de Calidad de la Evidencia proporcionó una base de datos exhaustiva de evidencia de Nivel I valorada y considerada de relevancia potencial, que se tuvo en cuenta en la redacción del informe [2].

Asimismo, se incluye una revisión sistemática que evalúa de forma crítica las pruebas de ensayos controlados aleatorizados relativos a los efectos oculares de los productos para el crecimiento de las pestañas. Esta revisión sistemática se centró en la pregunta "¿Se asocia el uso de productos para el crecimiento de las pestañas con síntomas o signos de enfermedad de la superficie ocular?" Los resultados de esta revisión, de los que se informa en la sección 5.2.14, ponen de relieve las lagunas en las pruebas e indican futuras instrucciones para que la investigación se centre en los resultados sobre la superficie ocular asociados a los productos para el crecimiento de las pestañas.

### 1.1. Definiciones

"Cosméticos". ¿Qué son? La respuesta depende de dónde viva usted. Como se muestra en la [Tabla 1](#), los "cosméticos" se definen de forma diferente en los distintos países y regiones del mundo.

De hecho, no existe una definición global sobre los cosméticos.

El origen de la palabra "cosmético" procede del griego, y concretamente de kosmetikos, hábil en el adorno, *kosmein*, arreglar o adornar, y *kosmos*, orden [3]. Es interesante señalar que los griegos clásicos consideraban que el orden subyacía a la belleza y la moralidad [4]. Sin embargo, con el paso de los milenios, el realce de la belleza inducido por la cosmética ha estado a menudo reñido con el concepto de moralidad.

## 2. Historia de la cosmética ocular

### 2.1. Desarrollo y uso de cosméticos

#### 2.1.1. Antigüedad

Desde de la antigüedad (3000 a.C. - 476 a.C.), la gente ha utilizado el maquillaje de ojos para "hablar con los ojos" [5]. Tanto si se trataba del pigmento verde udju, aplicado en abundancia en los párpados superior e inferior en el antiguo Egipto a partir de alrededor del 5500 a.C., o más tarde, en el 3100 a.C., el kohl negro aplicado sobre la piel de los párpados y las pestañas, los cosméticos oculares se han utilizado durante muchos milenios en las civilizaciones egipcia, griega, romana, china, japonesa, fenicia, india y musulmana. Un objetivo primordial era oscurecer los ojos, hacerlos más expresivos, atractivos y seductores, y presentar una apariencia de juventud y belleza [5-17].

Sin embargo, el uso histórico del maquillaje ocular no se limitaba a proporcionar atractivo. Más bien, había varias razones adicionales para la aplicación de cosméticos oculares. Por ejemplo, en el antiguo Egipto el maquillaje de ojos también se utilizaba para la salud, la protección y la resurrección tras la muerte. Los objetivos eran imitar a los dioses, buscar la ayuda divina, proteger la piel de los párpados del resplandor del sol, disuadir a las moscas, protegerse del mal de ojo y servir como regalo funerario esencial, para purificar y permitir la entrada en la otra vida [5,6,10,14,16-18]. De particular importancia, los cosméticos oculares se utilizaban con la intención de impartir beneficios medicinales. En el papiro de Ebers de ~1550 a.C., la pintura verde para párpados se menciona en 39 de las 877 recetas médicas, y se utilizaba por sus propiedades terapéuticas percibidas como unguento ocular (por ejemplo, para tratar quemaduras e inflamaciones) y como agente antibacteriano [14,15]. Además, el delineador de ojos kohl se aplicaba para la profilaxis y el tratamiento de diversas afecciones oculares, como infecciones parasitarias, bacterianas y víricas [5,7, 13,17,18]. Como dijo el profeta Mahoma: "Tratad vuestros ojos con kohl, porque nutre los ojos y las pestañas" [19].

En el mundo antiguo, el maquillaje de ojos lo llevaban ambos sexos en Egipto, pero sólo las mujeres casadas en Irán [5,8,11,12]. Las mujeres griegas utilizaban relativamente poco maquillaje, ya que querían mantener su piel pálida [20,21]. Utilizaban kohl, así como carbón molido mezclado con aceite de oliva para crear sombras de ojos [20]. Las mujeres romanas se pintaban los ojos de muchos colores para producir el efecto de pestañas más largas [22]. Las mujeres romanas también utilizaban *Atropa belladonna* para inducir midriasis pupilar, que duraba varios días y se consideraba un signo de belleza [23]. Las mujeres japonesas, por su parte, se blanqueaban la cara y los párpados con polvo de arroz y se coloreaban los bordes de los párpados y las cejas de amarillo anaranjado con pétalos de cártamo machacados [5].

Había muchos ingredientes en estos antiguos cosméticos oculares. Como señala Juan Murube [5], el maquillaje ocular en el Egipto faraónico se obtenía a menudo de fuentes botánicas (por ejemplo, henna, mirra, incienso, almendras quemadas, aceite de oliva), animales (por ejemplo, grasa, miel, sangre de mamífero, lagarto o murciélago, leche de mujer o de animal, cerebro de tortuga) y/o minerales (por ejemplo, galena, estibina, malaquita). Las aplicaciones oculares más utilizadas eran el mesdement negro, ahora conocido como kohl en el Egipto moderno, y compuesto principalmente de galena (es decir, sulfuro de plomo) o estibina (es decir, sulfuro de antimonio), así como el udju verde que contenía malaquita (es decir, carbonato de cobre) [5,7,9,13,15,16,18,23]. La galena se convirtió gradualmente en el principal componente del kohl [6,15,18].

Sin embargo, algunos de estos ingredientes pueden haber sido tóxicos [24-26]. El antimonio y el plomo, por ejemplo, tienen prohibida su inclusión intencionada en cosméticos en Canadá y la Unión Europea debido a sus propiedades tóxicas [26,27]. La aplicación de kohl con sulfuro de plomo en los párpados de los bebés se asocia a un aumento significativo en los niveles de plomo en la sangre,

**Tabla 1**  
Definiciones de cosméticos en varios países o regiones.

País o región	Definición de producto cosmético	Referencia
EE.UU.	Producto destinado a ser aplicado sobre el cuerpo humano para limpiarlo, embellecerlo, potenciar su atractivo o alterar el aspecto sin afectar a la estructura ni a la función del organismo.	[828, 844]
Canadá	Cualquier sustancia o mezcla de sustancias, fabricada, vendida o representada para su uso en la limpieza, el mejoramiento o alteración de la tez, la piel, el cabello o los dientes e incluye desodorantes y perfumes	[845, 846]
Brasil, Argentina, Uruguay, Paraguay y Venezuela	Productos de grado 1: productos de higiene personal, cosméticos y perfumes que entran en la definición presentes en la Resolución del GMC n° 110/94 y que se caracterizan por tener características básicas o elementales cuya verificación no es necesaria inicialmente y que no requieren información detallada sobre su modo y restricciones de uso, debido a las características intrínsecas del producto.	[847]
Unión Europea (UE) y Gran Bretaña (regulación post-Brexit; UE pueden aplicarse para Irlanda del Norte)	Cualquier sustancia o mezcla destinada a entrar en contacto con las partes externas del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las mucosas membranas de la cavidad bucal con el objetivo de, exclusiva o principalmente, limpiarlas, perfumarlas, cambiar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir los olores corporales.	[848, 849]
Sudáfrica	Cualquier artículo, preparado o sustancia (excepto un medicamento tal como se define en la Ley de Medicamentos y Afines Ley de Sustancias (Ley 101 de 1965) destinada a ser frotada, vertida, rociada o pulverizada sobre o de otra forma aplicados al cuerpo humano, incluidos la epidermis, el cabello, los dientes, las membranas mucosas de la cavidad bucal, los labios y los órganos genitales externos, con fines de limpieza, perfumado, corrección de los olores corporales, acondicionamiento, embellecimiento, protección, fomento del atractivo o mejora o alteración del aspecto, e incluye cualquier parte del ingrediente de cualquier artículo o sustancia de este tipo.	[850]
India	Cualquier artículo destinado a ser frotado, vertido, rociado o pulverizado sobre, o introducido en, o de otro modo aplicado al cuerpo humano o a cualquier parte del mismo para limpiarlo, embellecerlo, aumentar su atractivo o modificar su aspecto.	[851]
China	Productos que pueden extenderse sobre la superficie exterior del cuerpo humano (por ejemplo, piel, pelos, uñas, labios etc.), los dientes y la mucosa bucal con el fin de limpiarlos, protegerlos, embellecerlos, desodorizarlos y mantenerlos en buen estado, mediante untado, pulverización u otros medios similares.	[852]
Japón	Artículos de acción leve sobre el cuerpo humano, destinados a ser aplicados sobre el mismo mediante frotamiento, rociado u otros métodos, con el fin de limpiar, embellecer y aumentar el atractivo, alterar el aspecto o mantener la piel o el cabello en buen estado.	[853]
Australia	Sustancia o preparación destinada a ser puesta en contacto con cualquier parte externa del cuerpo humano, incluyendo: las membranas mucosas de la cavidad oral; y los dientes con el fin de alterar los olores del cuerpo; o cambiar su aspecto; o limpiarlo; o mantenerlo en buen estado: incluye controlándola mediante, por ejemplo, la limpieza, la hidratación, la exfoliación y/o el secado: o perfumándola, protegerla; o una sustancia o preparado prescrito por los reglamentos elaborados a efectos de este apartado; una sustancia o preparado que no debe estar destinado a ser absorbido sistémicamente	[854]

[28], así como intoxicación por plomo asintomática [28] o sintomática [29]. Sin embargo, aunque el plomo es una toxina acumulativa, no hay constancia de que se produjeran tales síntomas en los antiguos egipcios [13]. Otro posible compuesto tóxico fue el cobre. Aunque está reconocido como un oligoelemento esencial [30], su aplicación alrededor de los ojos puede producir efectos tóxicos locales agudos, como conjuntivitis, ulceración y dermatitis alérgica de contacto [14].

### 2.1.2. Época medieval

El periodo medieval, denominado Edad Media en Europa, duró desde el siglo V hasta finales del XV [31] y fue una "época oscura" para la cosmética ocular [10]. La sociedad europea estaba dominada por estrictas religiones cristianas y el maquillaje se consideraba inmoral y pecaminoso, porque al cambiar la apariencia se pensaba que se estaba alterando la obra de Dios [5, 10, 32, 33]. De hecho, durante un tiempo la Iglesia prohibió los cosméticos, que sólo se utilizaban en los burdeles [32].

En los países europeos de la década de 1400 las mujeres equiparaban la belleza con una

frente alta, cara en forma de huevo, nariz y labios pequeños y ausencia de pestañas y cejas. Se pensaba que este aspecto se asemejaba a la pureza e inocencia de un niño [34]. Más tarde, en el siglo XVI, las mujeres venecianas resucitaron la antigua práctica romana de dilatar sus pupilas con extractos de "herba bella- donna" para crear mayor brillo [35]. En los siglos siguientes se siguieron utilizando cosméticos, pero las actitudes hacia el maquillaje variaron y el uso de cosméticos estuvo abiertamente mal visto en muchos momentos de la historia del mundo occidental [8].

## 2.2. Tiempos modernos

### 2.2.1. Siglo XX

El comienzo del siglo XX fue revolucionario para la cosmética ocular. Se hizo hincapié en la "seguridad" y en el uso de sustancias que no fueran peligrosas (como el plomo, el azufre y el mercurio) [8]. Los ojos se acicalaban utilizando una variedad de dispositivos diferentes que incluían cepillos, bastoncillos y dedos [10].

Como los cosméticos para pestañas eran los más populares entre todos los productos oculares, los cepillos especiales para pestañas tenían una gran demanda [8].

La sociedad del siglo XX empezó a ser más tolerante con el maquillaje de ojos [7]. Las mujeres podían elegir su estilo y muchas celebridades y mujeres de la alta sociedad llevaban maquillaje de día y de noche [36]. En Europa, el maquillaje intenso también era muy popular en el teatro [11]. Los rostros necesitaban realizarse en las condiciones de poca luz del escenario.

Una de las mayores fábricas de maquillaje estaba situada en Berlín y pertenecía a Ludwig Leichner [37]. Leichner pasó la mayor parte de su carrera en Viena como cantante de ópera. Sin embargo, su formación básica y posteriormente continuada fue en química. Leichner era muy inventivo no sólo en los colores, sino también en la consistencia y el envasado de sus productos [38]. A principios del siglo XX, era el productor de cosméticos más consolidado de Alemania y uno de los mayores exportadores de Europa. El éxito de la fábrica Leichner se basaba en la investigación y el conocimiento, en un estrecho trabajo con las farmacias y en el énfasis en la seguridad. Leichner encabezó "la política sin plomo" para el maquillaje de ojos [38]. Este enfoque se basaba no sólo en el sentido común, sino también en su propia experiencia negativa en la ópera, ya que muchas cantantes de la época sufrían envenenamiento por plomo debido al uso intensivo de cosméticos.

Durante la primera década del siglo XX, las mujeres solían utilizar sus propias fórmulas "caseras" para maquillarse los ojos [9]. La primera persona que intentó comercializar productos para cada mujer fue Mabel Williams, que era empleada de un fabricante de medicamentos [39]. Creó un producto comercializado como "lash-brow-ine", que era una mezcla de vaselina y aceites, y que condujo a la creación de Maybelline [39]. En la misma época, el director de cine David W. Griffith (1916) inventó las pestañas artificiales para la industria cinematográfica [8].

En la costa oeste de EE.UU. se estaba desarrollando otra tendencia. Un fabricante de pelucas ruso llamado Max Factor emigró a esa zona e inició la producción de maquillaje de ojos a medida para la industria cinematográfica [39, 40]. Entre sus clientas más notables estaban Gloria Swanson, Mary Pickford, Jean Harlow, Claudette Colbert, Bette Davis, Joan Crawford, Lucille Ball y Judy Garland.

Garland. Más tarde lanzó una gama completa de cosméticos, llamándola "maquillaje" [40].

El primer producto comercial con la marca "sombra de ojos" se desarrolló en 1910 en EE.UU. [22]. Probablemente, las que más contribuyeron a este desarrollo fueron Elizabeth Arden, Helena Rubinstein y Max Factor [37,41].

A principios de los años 20, el bronceado se convirtió en una obsesión de la sociedad de clase alta [42]. Un rostro bronceado era la tez más deseada, y muchas mujeres y hombres pasaban horas exponiendo su cara y su cuerpo para adquirir el bronceado deseado. Esto es importante no sólo por el efecto de los rayos UV en la superficie ocular, sino también por los cosméticos bronceadores de rápido desarrollo que se utilizaban también en los párpados.

El afán por conseguir unos ojos más vivos y magníficos continuó con los intentos de mejorar el atractivo de las pestañas. Existe cierta controversia sobre quién inventó el rizador de pestañas comercializado. La evidencia histórica nos lleva a William J Beldue [43], que lo llamó "Kurlash" en 1931. En los años 30, los consumidores estaban cada vez más interesados en ideas para la belleza de los ojos, y por ello la industria empezó a comercializar productos relacionados. El término rímel se acuñó en 1933 y el producto comercial de Maybelline se vendió al mercado de masas en farmacias [44]. Esto, con un precio asequible de aproximadamente 10 céntimos, fue probablemente responsable del primer uso masivo del rímel. A medida que aumentaba el interés por el rímel a principios de los años 40, una versión resistente al agua fue ganando popularidad. El contenido de este rímel era principalmente trementina y una desventaja significativa era su fuerte olor. Sin embargo, no fue hasta 1958 cuando Helena Rubinstein introdujo el tubo de rímel contemporáneo con un cepillo en espiral [37]. El llamado "rímel automático" fue bautizado por la inventora como "Mascara-matic". Un producto similar fue comercializado posteriormente por Revlon. Un producto análogo también fue lanzado por Maybelline y se llamó Ultra Lash Mascara [37].

Fue tras la introducción de los productos comerciales precursores para el maquillaje de pestañas, cuando surgieron complicaciones graves. Las más llamativas fueron las asociadas a Lash-lure, un rímel muy popular a principios de los años 30 [45]. Este producto, que contenía un componente del alquitrán de hulla, la parafenilendiamina (véase la sección 7.1.3.), provocó una muerte y la pérdida de visión de varias personas [45]. Ante estos efectos adversos, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) comenzó a regular los productos de rímel. Desde entonces, la complicación más descrita del uso de rímel es la pigmentación de la conjuntiva bulbar y palpebral [46-48].

La Segunda Guerra Mundial interfirió seriamente en el uso de los cosméticos y en el rápido desarrollo del negocio de la cosmética [49]. Los productores más inventivos dejaron de fabricar sus productos originales y empezaron a producir cera de camuflaje, utilizada por los soldados.

En 1954 se desarrolló una marca de Max Factor llamada "Erace" como un corrector y producido especialmente para las necesidades de las estrellas de la televisión (TV) [10]. Este producto respondía a las condiciones especiales del estudio de televisión y su uso duró hasta que se introdujo la televisión de alta definición.

En los años 60 se comercializaba el delineador de ojos líquido en colores blanco y negro [50]. La tendencia era que todas las mujeres utilizaran ese tipo de maquillaje en su vida cotidiana.

A principios de los 70 se introdujo un rímel automático a base de agua con el objetivo de que fueran lavables y fáciles de retirar. Unos 10 años más tarde, Max Factor presentó la primera rímel incolora, que sirvió de base para futuros desarrollos [40].

A mediados de los 90, nuevas tecnologías mejoraron la aplicación y usabilidad del maquillaje de ojos. Aunque se siguió haciendo hincapié en la facilidad de eliminación, el volumen y el alargamiento de las pestañas eran muy demandados [50]. Para crear pestañas más gruesas y largas, las empresas empezaron a utilizar copolímeros acrílicos. Desde entonces, la composición de las rímel ha sido diversa y compleja.

### 2.2.2. Siglo XXI

El siglo XXI ha dado paso a una floreciente industria del maquillaje [51,52]. Por ejemplo, un estudio de mercado realizado en el Reino Unido demostró que el 80% de las mujeres adultas habían utilizado cosméticos para la cara y los ojos durante el año anterior, y que este porcentaje se disparó hasta casi el 90% en el caso de las mujeres menores de 55.

Los productos aplicados con más frecuencia fueron el rímel, el delineador de ojos y la sombra de ojos [53].

Hoy en día, el mundo del glamour y las redes sociales influyen en la forma en que la gente se maquilla. Esto no se limita sólo a las mujeres, ya que también se ve a los hombres luciendo looks de tendencia. Las celebridades y los iconos han establecido numerosos estilos rompedores, como el maquillaje de ojos escarchado o ahumado, el delineado y la sombra de ojos de colores, y los párpados brillantes o centelleantes con pigmentos nacarados. El uso de máscaras, lápices y cepillos de cejas para domar las cejas rebeldes, primers de pestañas, removedores de cosméticos oculares, acondicionadores de pestañas, permanente de pestañas (lifting de pestañas) y soluciones (por ejemplo, peróxido de hidrógeno y ácido tioglicólico), tinte/teñido de pestañas, entre otros, han ganado popularidad [51].

Para mantener un aspecto rizado natural de las pestañas, se utilizan mucho los rizadores de pestañas (eléctricos o no eléctricos) [54]. Otra indicación para el uso de rizadores es para rizar el pelo del cuero cabelludo trasplantado quirúrgicamente y aplicado en el margen de las pestañas o en las cejas [5]. Las pestañas postizas, las extensiones de pestañas con adhesivos para pestañas así como el uso de suero para el crecimiento de las pestañas se han generalizado [55-57]. Hasta la década de 2000, los productos de maquillaje de venta libre como el delineador, el rímel y la sombra de ojos eran los únicos productos para realzar la definición de los ojos. En 2008, hubo otra adición al arsenal con la aprobación por la FDA estadounidense del Bimatoprost 0.03%, como estimulador del crecimiento de las pestañas. Esta molécula se utilizaba anteriormente sólo como agente antiglaucoma. Sin embargo, esta prostamida encontró nuevas indicaciones en el tratamiento de la hipotricosis de pestañas mediante una única aplicación diaria sobre la piel del margen del párpado superior.

También ha ganado popularidad el tatuaje de párpados con diversos productos químicos para obtener figuras policromáticas. El adorno complementario como los piercings en cejas y párpados es común en todos los sexos en los grupos de edad más jóvenes. Para minimizar los signos de envejecimiento alrededor de los ojos, la gente también utiliza cada vez más cremas perioculares antienuvejecimiento y rejuvenecedoras.

Con el reconocimiento de la necesidad de "duraderos" o "siempre duraderos" productos cosméticos, han surgido formulaciones que contienen conservantes, fragancias, emulsionantes y tensioactivos más potentes [53].

"Cosmécuticos" es un término utilizado para una categoría en constante expansión de productos cosméticos que contienen un ingrediente activo y reivindican beneficios similares a los de los fármacos, pero que no cuentan con ninguno de los mecanismos de supervisión, como la aprobación previa a la comercialización o la vigilancia posterior a la comercialización, que la FDA estadounidense otorga a los dispositivos médicos o farmacéuticos (por ejemplo, el cloprostenato de isopropilo, un análogo de la prostaglandina para el crecimiento de las pestañas) [58]. La tendencia actual en la fabricación de cosméticos oculares es la inclusión de conservantes para prolongar la vida útil y evitar el crecimiento de bacterias durante el almacenamiento para controlar las infecciones. El cloruro de benzalconio (BAK) es el conservante más utilizado en los cosméticos oculares [59,60], y se analiza en detalle en la sección 6.1.1.

Productos de maquillaje de ojos incluidos en los "estuches de maquillaje de juguete" destinados a niños y adolescentes también están de moda y pueden incluir pinturas faciales, purpurina y sombra de ojos. Sin embargo, se ha demostrado que contienen altas cantidades de zinc, cobalto y cromo [61], así como amianto [62].

También se utilizan mucho los productos cosméticos para eliminar las ojeras, como las fórmulas sin aceite ni alcohol, las microemulsiones oleosas o las soluciones micelares que contienen ácido hialurónico [63]. Las ojeras tienen una asociación similar en todas las culturas sociales con el cansancio, la tristeza y el envejecimiento. Las ojeras son una de las principales razones por las que personas de todo el mundo compran corrector de ojos [64,65]. El deseo de un manejo eficaz de los trastornos hiperpigmentarios de la piel ha llevado a la comercialización de productos despigmentantes y peelings químicos. Se han utilizado combinaciones de vitamina C junto con peelings y  $\alpha$ -hidroxiácidos para el melasma o los pacientes con ojeras en los párpados inferiores [66-70]. El retinol, una forma natural de la vitamina A, también se ha utilizado para la corrección de las ojeras [71,72]. Los retinoides tópicos pueden causar sequedad y reacciones irritantes, especialmente si se utiliza cerca de la región del párpado inferior, donde la piel es extremadamente fina (véase la sección 5.2.15).



La vitamina E se considera un ingrediente activo y un potente antioxidante que protege contra los rayos ultravioleta y los radicales libres inducidos por el medio ambiente [73, 74]. La vitamina K tópica tiene un efecto relámpago sobre la piel y conduce a una resolución más rápida de los hematomas tras el tratamiento con láser [75,76]t.

### 3. Aspectos psicosociales de la cosmética ocular

#### 3.1. Variaciones de sexo y género

Como se describe en la sección 4, los cosméticos se asocian típicamente a su uso por parte de las mujeres. Sin embargo, desde la década de 1980, es socialmente aceptable y cada vez más habitual que los hombres presten mayor atención a su aspecto físico [77]. En 2020, el mercado mundial del cuidado personal masculino estaba valorado en 124.800 millones de dólares y se prevé que alcance más de 275.000 millones en 2030 [78].

Para contrarrestar la percepción de que la masculinidad se ve mermada si los hombres utilizan productos cosméticos, las campañas de marketing incluyen con regularidad anuncios de productos protagonizados por famosos populares masculinos o no binarios. Junto con la exposición frecuente a estos anuncios, ha aumentado la aceptación social de que los hombres utilicen productos cosméticos [79,80]. Los mercados de cosméticos masculinos se han establecido bien en China, Corea del Sur y Japón, donde la influencia de las bandas de chicos y la cultura pop han avivado el interés [81]. Los medios impresos occidentales, incluidos medios como el New York Times [80], The Guardian [82,83] y revistas de estilo de vida masculino [84] han incluido artículos con consejos dirigidos específicamente a los hombres. Es habitual que los hombres utilicen corrector, base de maquillaje, crema hidratante con color y delineador de ojos, como medios para minimizar manchas y ojeras o realzar sus rasgos naturales. En 2018, la marca mundial Chanel lanzó una línea de cosméticos de color específica para hombres, "Boy de Chanel" [85], que incluía productos de este tipo.

Los cosméticos MAC fueron una de las primeras marcas en posicionarse como una marca de belleza inclusiva y neutra en cuanto al sexo cuando se lanzaron en 1984 [86]. Los datos de 2021 sugieren que las marcas de maquillaje neutras en cuanto al sexo o unisex se convertirán probablemente en la corriente dominante al suavizarse los estereotipos sexuales y ser los consumidores más conscientes de las cambiantes normas sociales, incluida la importancia de la inclusividad [87].

#### 3.2. Variaciones en el uso de cosméticos en adultos, adolescentes y niños

El "recreo" o "disfrazarse" es probablemente uno de los primeros momentos en que los niños se encuentran con productos de juguete de tipo cosmético. Los kits de maquillaje de juguete pueden incluir sombras de ojos, productos para los labios y productos para las uñas [61]. Estos productos suelen estar formulados a base de agua y deberían ser fáciles de lavar, pero pueden contener fragancias alergénicas [88] y los productos de juguete a base de polvo pueden contener alérgenos de contacto sensibilizantes, como el níquel [61].

A medida que los niños crecen, pueden explorar el uso de productos cosméticos que utilizan los adultos. Un informe de 2016 reveló que el 54% de los niños de 12 a 14 años de EE.UU. utilizan maquillaje para los ojos (rímel o delineador) [89]. El informe también descubrió que los adolescentes tendían a preferir un aspecto natural y que el uso de cosméticos es mayor entre las chicas adolescentes y las que tienen un smartphone [89]. La popularidad de los tutoriales en línea y el deseo de las adolescentes de utilizar el maquillaje como medio de autoexpresión se han atribuido a la popularidad del maquillaje en este grupo de edad [89].

#### 3.3. Variaciones geográficas

En EE.UU., el 62% de las mujeres afirman aplicarse regularmente cosméticos oculares, siendo el rímel el más utilizado (es decir, el 48% de las mujeres) [90]. Del mismo modo, se descubrió que el 80% de las mujeres del Reino Unido [91] utilizaban maquillaje para los ojos, el 49.7-59.4% de las coreanas [92] y el 26.5-61.6% en mujeres de los Países Bajos [93].

#### 3.4. Factores que impulsan el uso del maquillaje de ojos: objetivos antienviejimiento, necesidades profesionales, presión social, medios de comunicación generales, medios sociales e influencers

¿Qué es la belleza? Se trata de una pregunta difícil de responder [94]. Las presiones sociales, la afluencia de información casi constante a través de las redes sociales, y la pandemia de COVID-19 influyen en la creciente demanda de cosméticos para realzar la belleza. La aparición de filtros en diferentes plataformas de medios sociales contribuye sin duda a los ideales y se cree que impulsa a la población a buscar información y a invertir en procedimientos estéticos [95]. Durante la pandemia de COVID, la demanda de cirugía plástica facial aumentó hasta cifras sin precedentes [96]. Se cree que el efecto combinado de utilizar videoconferencias para trabajar desde casa y poder incurrir en tiempo de inactividad para someterse a procedimientos ha aumentado el interés por los procedimientos estéticos y los cosméticos. Las videoconferencias pueden provocar un aumento de la atención prestada a los rasgos faciales, especialmente a los ojos [96]. Las plataformas de las redes sociales fomentan el uso de filtros que muestran ideales poco realistas de cómo deberían ser la piel y los rasgos faciales [96]. Un estudio también sugirió que las personas podrían haber estado motivadas por el impacto psicológico general de la pandemia de CO El aislamiento, la depresión y la sensación de incertidumbre podrían ser las razones por las que la gente optó por someterse a procedimientos estéticos [96].

Existen muchas redes sociales para publicar fotografías. Instagram y Facebook son dos de las más populares [97]. ¿Impulsan estas plataformas el comportamiento? Estas plataformas permiten que los participantes que suben fotos personales las editen. Una de las razones más comunes que llevan a la gente a editar fotos es ocultar lesiones cutáneas. Los filtros pueden "eliminar" líneas finas y arrugas. Todos estos comportamientos fomentan expectativas poco realistas y aumentan las presiones sociales para tener un aspecto determinado. Para algunos es tener un aspecto más joven, para otros es tener un buen aspecto natural, y aún para otros existe esta necesidad de tener un determinado aspecto para ser felices [98-100]. Esto puede traducirse en la búsqueda de procedimientos dermatológicos cosméticos y cosméticos que imiten los filtros digitales aplicados a las fotografías [98-100].

Hay muchas razones por las que la gente se siente motivada a mejorar o cambiar su aspecto. Sea cual sea su motivación, rara vez se trata sólo de la belleza física y de los ideales que la acompañan; se trata más bien de lo que ese cambio físico tiene sobre cómo la persona se siente consigo misma [101]. La edad es una de las razones para buscar un determinado procedimiento. Alguien de 20 o 30 años tendrá probablemente motivaciones y expectativas diferentes a las de alguien de 50 o 60 años [102].

Curiosamente, muchas motivaciones no son complacer a nadie, sino la percepción que los pacientes tienen de sí mismos. Rara vez los pacientes deciden someterse a procedimientos estéticos por una preferencia o petición del cónyuge; suele tratarse de una decisión muy personal que no ha sido impulsada por otra persona [102].

El uso de cosméticos y cirugía estética ha crecido exponencialmente. A medida que estas dos industrias se han expandido, también lo ha hecho el dinero gastado para competir con los mercados en crecimiento. Los anunciantes reconocen el poder de los influencers, que son individuos con credibilidad establecida en una industria específica. El mercado de las personas influyentes pasó de 1.700 millones de dólares en 2016 a 9.700 millones en 2020. En 2021, se disparó a 13.800 millones de dólares, lo que indica un crecimiento constante. En 2022, se prevé que el mercado se amplíe a una industria de 15.000 millones de dólares [103].

Los anunciantes pagan a los influencers de los medios sociales desde Entre 100 y 1.000 dólares por post, dependiendo de si son micro o macroinfluencers [104]. Estas personas influyentes en los medios sociales simplemente están utilizando los productos en su vida cotidiana. Es posible que los consumidores no estén tomando decisiones basadas en pruebas médicas y que, en cambio, se basen en las experiencias anecdóticas personales de los influencers para elegir.

El deseo de modificar el aspecto de la piel es la razón por la que tantas personas deciden editar sus fotos personales en las redes sociales [98]. El envejecimiento cutáneo es un proceso complejo y dinámico que tiene un fuerte impacto social y psicológico [105]. La pérdida de masa ósea, la atrofia muscular, la pérdida de colágeno y elastina, así como el adelgazamiento de la piel contribuyen y se manifestarán de diversas formas, como arrugas y disminución del volumen [106]. Los ojos están situados en el centro de la cara y suelen ser el centro de atención de los debates sobre cirugía estética y cosmética. Con la pandemia de COVID-19 esto se ha amplificado aún más, ya que es la única parte de la cara que queda expuesta mientras se lleva una mascarilla.

Debido a la anatomía y las estructuras de la región periorbitaria, ésta es la primera zona que se ve afectada y que notan tanto el observador como los pacientes [105]. La piel de la región periorbitaria es más fina, de 0,5 mm frente a 1 mm o más gruesa en el resto del cuerpo [107]. El rostro juvenil muestra unas cejas pobladas y una piel con volumen y elasticidad. El tercio medio facial es más ancho a través de las mejillas y representa un triángulo invertido. El envejecimiento hace que la ceja se caiga, los párpados superior e inferior empiezan a descolgarse debido a la dermatocaliasis o a la blefaroptosis cuando se estira el tendón elevador; la mitad inferior del rostro se ensancha y ahora representa un triángulo [108]. La integridad de la película lagrimal también es importante para la belleza. Las imágenes de Purkinje que se reflejan en la película lagrimal sana crean bellos reflejos. Esas imágenes que vemos contribuyen a la percepción del ojo que a veces se describe como "brillo" [109]. Cuando la película lagrimal de un paciente está alterada debido a trastornos de la superficie ocular, el "brillo" disminuye. Al perseguir la belleza ocular, las personas toman decisiones que pueden hacer que su aspecto ocular sea menos deseable, y luego pueden buscar más cosméticos y procedimientos estéticos para compensar esas decisiones creando un círculo vicioso que puede comprometer aún más la salud ocular [109].

La percepción de la belleza y cómo se define la belleza depende de muchos factores. La constitución biológica de la persona, cómo se siente consigo misma y con los demás, dónde vive, de quién se rodea, qué opinan su familia y sus amigos, a quién decide seguir en las redes sociales, todo influye en la belleza [110]. La simetría, los promedios, las proporciones y la homogeneidad permiten percibir que las cosas están alineadas con el cerebro primitivo [111]. Quizá éste sea el origen de los ideales de belleza. Los mercadólogos los han utilizado y han establecido ideales de belleza desde que se introdujo la comunicación de masas. Estos ideales se perpetúan en el mercado y en todas las culturas con vallas publicitarias, medios impresos, televisión, revistas y, ahora, con los medios sociales. Las plataformas de los medios sociales han influido e influirán aún más en la forma en que la sociedad adapta y establece los principios de belleza. La responsabilidad de los profesionales de la visión es aprender cuáles son los deseos estéticos de sus pacientes y cómo asegurarse de que no ponen en peligro su salud ocular en nombre de la belleza [112].

### 3.5. Percepciones sobre los productos de marca/premium

Las marcas de belleza pueden subdividirse en segmentos premium y de producción masiva. Por ejemplo, en 2020, L'Oréal dominó la industria mundial de la belleza con unos ingresos de 27.990 millones de euros (33.930 millones de dólares), con un 37% de ingresos atribuidos a la división Luxe, que incluye marcas como Lancôme e Yves Saint Laurent [113]. Los consumidores perciben los productos de marcas premium como de mejor calidad [114]. La inclusión de ingredientes naturales u orgánicos, los productos dirigidos a dolencias específicas de la piel (por ejemplo, antienvjecimiento), los envases innovadores, las prácticas empresariales respetuosas con el medio ambiente y la exclusividad contribuyen al posicionamiento de los productos cosméticos dentro del sector premium [115,116].

Los productos premium (y, por tanto, el precio) no se correlacionan con una mayor eficacia [115]. Además, los productos premium pueden utilizar el envase para influir en la percepción del consumidor, sus hábitos de aplicación y su cumplimiento. Este concepto se demostró en un estudio controlado aleatorizado de Lod'en et al. que comparó el efecto de una crema antiarrugas premium con una crema hidratante normal en ochenta mujeres de 35 a 64 años durante seis semanas [115]. Las participantes fueron asignadas aleatoriamente a: el producto premium en su tarro de lujo (grupo A), una crema hidratante regular envasada en un tarro de lujo (grupo B), o el producto premium en un tarro neutro sin etiquetar (grupo C). Las participantes asignadas a los productos suministrados en el tarro de lujo (grupos A y B) utilizaron significativamente más crema que las asignadas al producto premium en un tarro sin etiquetar. Sin embargo, tras seis semanas de uso, no hubo diferencias significativas entre los tres grupos en relación con los efectos sobre las arrugas y la tersura, ni en la valoración de la piel de las participantes que se sentían más jóvenes o más bellas.

La terminología asociada a los productos cosméticos de primera calidad incluye "grado médico", que no es un término regulado sujeto a definiciones, reglas o normas industriales. Los productos de cuidado personal pueden ser un medicamento o un cosmético; ambos términos están claramente definidos por las distintas jurisdicciones a nivel mundial y están regulados de formas muy diferentes. Aunque los consumidores pueden percibir los productos de "grado médico" como más eficaces, esto es poco probable. La inclusión en una dosis terapéutica excedería la concentración

máxima permitida y forzar la aprobación reglamentaria como medicamento y no como cosmético.

### 3.6. Prácticas religiosas/culturales

La aplicación de kajal, colirio, surma o kohl para resaltar los ojos es una práctica común en Asia, África y Oriente Medio. Se aplican no sólo en los ojos de mujeres y hombres adultos, sino también en los de bebés y niños con el propósito de proteger los ojos y para el tratamiento de diversas dolencias. El kajal es un material semisólido de color negro que consiste en negro de humo y se aplica con un aplicador romo, como un bastoncillo o un lápiz, o con la yema del dedo. Los sistemas Siddha y Ayur-veda de medicina indígena utilizan el Kajal por sus beneficios terapéuticos, por ejemplo como refrigerante para los ojos y se cree que proporciona protección contra los rayos nocivos del sol [117]. Tradicionalmente, también se cree que aplicar un pequeño punto de kajal en la frente o detrás de la oreja o un forro más grueso sobre el margen del párpado inferior de mujeres y niños, les protege del "mal de ojo" [117]. En muchas de las formas de danza tradicionales de la India, el kajal se aplica para resaltar las expresiones y los movimientos de los ojos.

La "surma" es un polvo fino producido por la molienda de ciertos minerales piedras, junto con la adición de algunas otras hierbas y puede aplicarse directamente sobre el borde del párpado con un aplicador o con la yema del dedo, para mejorar el aspecto. En los países árabes se utilizaban el trisulfuro de antimonio negro y brillante y el mineral estibina para formular el "Kohl" (maquillaje de ojos en árabe). Pero como éste era caro, la galena (sulfuro de plomo), con propiedades similares, se convirtió en una alternativa más popular [118]. Se creía que protegía los ojos de las partículas de polvo y de los efectos nocivos de la radiación ultravioleta del sol [119].

El kohl era extremadamente popular en el islam y lo utilizaban ambos sexos durante los festivales, las bodas e incluso para ofrecer las oraciones en las mezquitas. Se dice que el Profeta Muhammad utilizaba kohl y recomendaba a los demás que lo usaran porque creía que era beneficioso para los ojos [49,120]. Según el Profeta: "Uno de los mejores tipos de kohl que puedes utilizar es el Ithmid (antimonio); ilumina la visión y hace crecer el vello (las pestañas)" [120]. Entre la comunidad Sunna, la aplicación de kohl se preconiza como parte de una pauta de comportamiento [49].

Sin embargo, con el paso del tiempo, las prácticas de preparación del kohl han variado mucho y se ha informado de que el uso excesivo de plomo causa efectos adversos sistémicos [121-123]. Como consecuencia de ello, han entrado en vigor estrictas normas de fabricación en diversas regiones del mundo.

En los últimos años, nuevas entidades como los "cosméticos halal" y el "maquillaje halal

han surgido entre la población musulmana joven, en los que los productos cosméticos no contienen ingredientes prohibidos (por ejemplo, derivados del cerdo) y además son "aptos para el wudu" (permeables al agua) y cumplen las normas islámicas. Estos productos están ahora de moda en todo el mundo, pero especialmente en Oriente Próximo [124].

Puede encontrar información adicional sobre la influencia de las prácticas religiosas y culturales en la superficie ocular en el informe del Subcomité de Retos Sociales [125].

### 3.7. Prácticas comunitarias de reparto

El uso repetido de un mismo producto cosmético a lo largo del tiempo puede introducir microbios en el recipiente. Tras 3 meses de uso, se encontró presencia microbiana en más del 35% de las rímeles sometidas a prueba que se asignaron a las participantes para su uso exclusivo [126]. Otro estudio informó de que el 79% de las rímeles usadas dieron positivo en las pruebas de *Staphylococcus aureus* y el 13% estaban contaminadas con *Pseudomonas aeruginosa* [127], un patógeno que puede causar una infección grave de la córnea [128]. La cantidad de producto contaminado está relacionada con la cantidad de uso, la antigüedad del producto y el número de usuarios; por ejemplo, cuando los cosméticos se comparten entre usuarios, o tal vez si se trata de un "probador" en un mostrador de cosméticos [129, 130]. Los probadores en los mostradores de cosméticos y el uso compartido de cosméticos (como los que utilizan los maquilladores profesionales) han sido objeto de preocupación desde la pandemia de COVID-19. Compartir el maquillaje de los ojos también puede conducir a la transferencia de Demodex [131] y virus [132]. Dado que los microbios personales se acumulan en cepillos, esponjas y otros aplicadores, estos utensilios no deben compartirse entre individuos [133].

La práctica de compartir cosméticos entre las personas de una comunidad puede dar lugar a brotes de infecciones oculares [134]. En una encuesta realizada a 484 adultos malayos, sólo el 29% estaba de acuerdo con la afirmación "compartir productos cosméticos con familiares/amigos puede transmitir infecciones bacterianas". Las variaciones en la forma de aplicar los cosméticos oculares pueden influir en la probabilidad de contaminar un producto cosmético y en la posibilidad de una posterior transmisión al siguiente usuario. Por ejemplo, el delineador de ojos puede aplicarse en el margen del párpado, en la unión mucocutánea (también denominado "tightlining" o "waterlining") o a lo largo de la piel periocular [135]. Es de esperar que la punta de un lápiz delineador o de un pincel aplicador que esté en contacto a lo largo de la región mucocutánea del párpado se contamine con cualquier patógeno que se encuentre en el ojo o alrededor de él. El mayor contenido en agua de un delineador líquido probablemente aumente aún más las posibilidades de contaminación; un delineador líquido contaminado debe desecharse. Sin embargo, la punta de un delineador de ojos en lápiz puede romperse y volver a afilarse para eliminar el delineador expuesto, reduciendo así la contaminación [131,135,136].

#### 4. Mercado de la cosmética ocular y prevalencia de uso

##### 4.1. Patrimonio actual y patrimonio futuro estimado

El mercado mundial del maquillaje de ojos se valoró en 15.500 millones de dólares (EE.UU.) en 2020 [137]. Se prevé que crezca a una tasa de crecimiento anual compuesta de aproximadamente el 6% durante el periodo comprendido entre 2021 y 2026 [137], que duplicará la tasa de 2014 a 2019 [138]. Los analistas estiman que el mercado mundial del maquillaje de ojos superará los 23.000 millones de dólares (EE.UU.) en 2028 [139]. Los productos de maquillaje que dominarán la cuota de mercado serán probablemente en primer lugar el rímel [140], seguida del delineador de ojos [141] y la sombra de ojos [142].

Norteamérica es la mayor consumidora de productos de maquillaje de ojos y Europa la segunda, mientras que Asia-Pacífico es el mercado de más rápido crecimiento [143-146].

Aunque las ventas previstas de maquillaje de ojos son considerables, palidecen en comparación con las de la industria mundial de la belleza. El valor de ese mercado se estimó en 603.000 millones de dólares en 2021 [147], y se prevé que supere los 716.000 millones en 2025 [139,148].

##### 4.2. Principales tendencias

La tendencia prevista en el mercado del maquillaje de ojos es hacia productos que sean naturales, limpios y sostenibles, y que estén alineados con el bienestar y la salud [142,148,149]. "Natural" se refiere a los productos que están hechos completamente con ingredientes naturales, no artificiales; "limpio" refleja el deseo de ingredientes saludables, en comparación con los "malos"; y "sostenible" significa materiales que se producen con un impacto mínimo en los recursos naturales de la Tierra [148]. Esta tendencia de belleza está impulsada, al menos en parte, por la mayor concienciación de los consumidores sobre los efectos adversos de los ingredientes químicos nocivos del maquillaje de ojos [139,150,151]. Para ayudar a conseguir esta tendencia de seguridad, necesitamos definiciones estandarizadas y universalmente aceptadas de las palabras "natural" y "limpio" [149]. Hasta la fecha, no existen tales definiciones. En su lugar, el significado de estas palabras es típicamente subjetivo e impulsado por las marcas [149].

En cuanto a los productos, existe una tendencia hacia el maquillaje de ojos creativo, con rímelos más atrevidas, sombras de ojos multicromáticas, delineadores de ojos más brillantes y adornos (por ejemplo, apliques) [152-154]. También están ganando popularidad los productos resistentes al agua, que pueden sobrevivir a las condiciones calurosas y húmedas del verano [149]. Esta tendencia se centra en el sexo femenino, ya que las mujeres son las principales usuarias de cosméticos para los ojos [139]. Sin embargo, el uso de cosméticos también está aumentando entre los hombres [137].

Las tendencias específicas del mercado mundial del maquillaje de ojos muestran variaciones propias de cada país. Un ejemplo es Arabia Saudí, donde una ley reciente se hace eco de los sentimientos de las estrictas religiones cristianas de la época medieval (Sección 2.1.2). Esta ley saudí pretende prohibir los "ojos tentadores" de las mujeres, en particular las de "ojos descubiertos con una forma bonita y maquillados", o "incluso sin maquillaje si son bellas" [155].

En efecto, las mujeres con "ojos seductores" deberán llevar un velo integral, tal y como dicta el Comité saudí para la Promoción de la Virtud y la Prevención del Vicio [155].

##### 4.3. Comercialización

Debido a la pandemia de COVID-19, los gobiernos de muchos países impusieron cierres totales, lo que provocó numerosas interrupciones en la cadena de suministro [137,149]. Estas dificultades provocaron un descenso en la producción y distribución de maquillaje ocular [139,142,149]. Las restricciones de viaje relacionadas con la pandemia también han contribuido a un cambio en la forma en que la gente obtiene sus cosméticos oculares. En el pasado, los consumidores adquirían la mayoría de los productos de belleza en persona en las tiendas tradicionales, pero ahora se han decantado cada vez más por el comercio electrónico [149,156]. De hecho, se prevé que las ventas en línea representen pronto casi el 50% del total [148,156].

Las plataformas de los medios sociales, como Facebook, Instagram, Twitter y YouTube, han desempeñado un papel importante en la promoción de las ventas en línea de maquillaje de ojos [139,142]. Estos puntos de venta digitales han impulsado la demanda de productos y han proporcionado educación sobre belleza específica para cada producto [6,19]. Sin embargo, la decisión de la consumidora sobre qué maquillaje de ojos comprar no está influida únicamente por las experiencias digitales inmersivas, sino que también se ve profundamente impactada por los amigos cercanos y los miembros de la familia, así como por las celebridades [148,149,151].

En el futuro, la inteligencia artificial podría desempeñar un papel importante en las estrategias de comercialización [149]. La inteligencia artificial podría servir como asesor de maquillaje de ojos analizando la autoimagen de un consumidor y ofreciéndole recomendaciones personalizadas basadas en sus rasgos oculares [149]. Se ha calculado que para el año 2025, aproximadamente la mitad de las organizaciones de la cadena de suministro invertirán en apoyo de la inteligencia artificial y la analítica avanzada para su mercado de maquillaje de ojos [149].

##### 4.4. Consideraciones de marketing

Las empresas de cosméticos son conscientes de los hábitos de compra de los consumidores. Éstos se ven influidos significativamente por las emociones y experiencias personales, por la marca, la calidad, el precio, la accesibilidad y el envase del producto, y por la publicidad, las promociones y el servicio de la empresa [157-161]. Las empresas también son conscientes de que los cosméticos son extremadamente importantes para el bienestar de los consumidores. Según una encuesta, el 88% de los europeos encuestados afirmaron que es difícil vivir sin cosméticos [162]. Estos conocimientos sirven de base para las consideraciones de marketing utilizadas en el mundo de los productos cosméticos [163].

#### 5. Cosméticos para los ojos: ingredientes

Los ingredientes cosméticos tienen multitud de funciones y a menudo se incluyen en el maquillaje de ojos como abrasivos, absorbentes, antimicrobianos, antioxidantes, tampones, colorantes, emolientes, emulsionantes, formadores de película, humectantes, ajustadores del pH, conservantes, protectores de la luz ultravioleta, acondicionadores de la piel, disolventes o tensioactivos, así como agentes antiapelmazantes, antiespumantes, antiestáticos, voluminizadores, emulsionantes, opacificantes o reductores de la viscosidad (tablas 2 y 3). Los ingredientes proporcionan estas funciones en productos como cremas para el contorno de ojos, delineadores, sombras de ojos, pegamentos para pestañas, lociones, prebases de maquillaje, desmaquillantes, máscaras, hidratantes, sueros o toallitas húmedas (tablas 2 y 3).

Sin embargo, existen importantes preocupaciones relacionadas con muchos ingredientes cosméticos. La FDA estadounidense ha calculado que se utilizan 12.500 sustancias químicas en los cosméticos, pero menos del 20% de estos compuestos han sido revisados en cuanto a su seguridad por los científicos en la Revisión de Ingredientes Cosméticos [164]. Once de estos ingredientes han sido prohibidos en EE.UU., mientras que más de 1.300 de estas sustancias químicas están restringidas o prohibidas en la Unión Europea [165-170]. Varios de estos ingredientes pueden actuar como alérgenos, carcinógenos, disruptores endocrinos, inmunosupresores, irritantes, mutágenos, toxinas y/o promotores de tumores, y pueden dañar la superficie ocular y

Tabla 2.

Preocupaciones basadas en pruebas sobre diversos ingredientes de los cosméticos oculares. Los conservantes que deben evitarse aparecen en cursiva.

Ingrediente	Función	Productos	Preocupaciones/efectos adversos
Acetil hexapéptido Acrilatos	antiarrugas agente de suspensión formador de película, adhesivo	crema contorno de ojos, suero crema contorno de ojos, pegamento para pestañas, delineador, sombra de ojos, purpurina, desmaquillante, rimel, suero	neurotoxina leve e irritante [298] cancerígeno [245], alérgeno [855]
2-bromo-2-nitropropano-1, 3- diol)	Conservante	Suero	conservante liberador de formaldehído - tóxico [188]
<i>Cloruro de benzalconio</i>	<i>antimicrobiano, agente antiestático, biocida cosmético, conservante, tensioactivo</i>	<i>lápiz de ojos, desmaquillante, rimel</i>	<i>tóxico [188,205], alérgeno [216], irritante [177]</i>
Benzofenona	protege contra la luz ultravioleta	Hidratante	carcinógeno [856,857], disruptor endocrino [858–861], tóxico
Butilhidroxianisol	antioxidante	crema contorno de ojos, delineador, sombra de ojos, rimel, hidratante, suero	tóxico [188,205], alérgeno [216], irritante [177]
Hidroxitolueno butilado	antioxidante	crema contorno de ojos, delineador, sombra de ojos, base de maquillaje, desmaquillante, rimel, hidratante, suero	Posible carcinógeno [862–864], alterador endocrino [865], alérgeno [866], irritante [867]
Butilenglicol	humectante, acondicionador de la piel, agente reductor de la viscosidad	crema contorno de ojos, delineador de ojos, sombra de ojos, pegamento para pestañas, base de maquillaje, desmaquillante, rimel,	carcinógeno [868], promotor de tumores [869,870], alérgeno [216, 866], tóxico o nocivo [871], disruptor endocrino [868]
Cafeína	antioxidante, protege contra la radiación ultravioleta B	delineador de ojos, sombra de ojos, base de maquillaje, rimel, crema hidratante, suero	puede retrasar la cicatrización de las heridas [873]
Negro de humo (D&C Black No. 2)	colorante	pegamento de pestañas, delineador de ojos, sombra de ojos, rimel	carcinógeno [874–877]
Cera carnauba	emulsionante	crema contorno de ojos, delineador de ojos, sombra de ojos, purpurina, base de maquillaje, desmaquillante, rimel, hidratante, suero	dermatitis de contacto [249,250]
Aceite de ricino	acondicionador de pestañas	crema para el contorno de ojos, delineador, sombra de ojos, purpurina, base de maquillaje, desmaquillante, rimel, suero	irritante [236]
<i>Digluconato de clorhexidina</i>	<i>antimicrobiano, biocida cosmético, conservante</i>	<i>crema para el contorno de ojos, delineador, desmaquillante, suero</i>	<i>alérgeno [216]</i>
Clorfenesina	antimicrobiano, biocida cosmético, conservante	crema para el contorno de ojos, delineador, sombra de ojos, pegamento para pestañas, base de maquillaje, desmaquillante, rimel, crema hidratante, suero	tóxico [215], alérgeno [878], irritante [177,879], inmunosupresor [878]
Cocamida dietanolamina Cocamidopropil betaína	emoliente, espesante, dispersante tensioactivo	limpiador delineador de ojos, purpurina, primer, desmaquillante, crema hidratante, suero	irritante [257], cancerígeno [258] dermatitis de contacto [260]
Ciclopentasiloxano (ciclometicona)	agente acondicionador de la piel	sombra de ojos, delineador de ojos,	se espera que sea tóxico o nocivo [871], disruptor endocrino [880]
Cisteamina	iluminador cutáneo	crema	efectos secundarios mínimos o inexistentes [881]
Ácido deshidroacético	conservante	crema contorno de ojos, delineador, sombra, base de maquillaje, desmaquillante, rimel, hidratante, suero	irritante [177,882]
Polvo de diamante	difusión óptica	crema para el contorno de ojos, sombra, purpurina, rimel, suero	abrasión/trauma mecánico corneal y conjuntival [386]
<i>Diazolidinil urea</i>	<i>conservante</i>	<i>crema hidratante, rimel, desmaquillante de ojos, crema contorno de ojos, delineador de ojos, sérum, purpurina</i>	<i>conservante liberador de formaldehído - tóxico [188]</i>
Dietanolamina	ajustador del pH	suero	cancerígeno si se convierte en n-nitrosaminas [863,883,884], tóxico o nocivo [871,885], uso prohibido en Europa [886].
<i>DMDM-hidantoina [1,3-Bis (hidroximetil)-5,5- dimetilimidazolidina-2,4-diona].</i>	<i>Conservante</i>	<i>crema hidratante, desmaquillante de ojos, crema para el contorno de ojos, delineador de ojos, sérum, purpurina</i>	<i>conservante liberador de formaldehído - tóxico [188]</i>
Etanolamina	regulador del pH, tampón	humectante	cancerígeno si se convierte en n-nitrosaminas [887], prohibido para su uso en Europa
<i>Etilhexilglicerina</i>	<i>conservante, tensioactivo, emoliente, acondicionador de la piel</i>	<i>crema para contorno de ojos, pegamento para pestañas, delineador de ojos, sombra de ojos, purpurina, base de maquillaje, desmaquillante, rimel, crema hidratante, suero</i>	<i>dermatitis de contacto [231], toxicidad ocular [232]</i>
Ácido ferúlico Compuestos liberadores de formaldehído	antioxidante biocida cosmético, conservante	crema contorno de ojos, hidratante, suero Suero, pegamento para pestañas	uso restringido en Japón [888] tóxico [188], mutágeno, carcinógeno y alérgeno [184,210,214]
Oro Ácido glicólico	Colorante limpiador	Sombras sérum, crema hidratante, crema para el contorno de ojos, base de maquillaje, desmaquillante	alergia [265] irritante [889]
Imidazolidinil urea	Conservante	rimel, desmaquillante de ojos, contorno de ojos	conservante liberador de formaldehído - tóxico [188]
Alcohol isopropílico	antiespumante, disolvente, agente reductor de la viscosidad	delineador de ojos, desmaquillante, rimel, crema hidratante, suero	disruptor de la barrera cutánea [890], irritante [891], tóxico [871,892,893]
Kohl (con plomo) Ácido kójico Lanolina	Colorante Antioxidante Emoliente	Delineador Suero delineador de ojos, base de maquillaje, desmaquillante, máscara de pestañas, crema hidratante	tóxico [28] posible carcinógeno [887] alérgeno [272]
Metildibromo glutaronitrilo	conservante	lociones, toallitas húmedas	alérgeno, prohibido su uso en cosméticos comprar Unión Europea [894]

(Continúa en la siguiente página)



Tabla 2. (continuación)

Ingrediente	Función	Productos	Preocupaciones/efectos adversos
Metilisotiazolinona	conservante	sombra de ojos, purpurina, desmaquillante, máscara de pestañas, hidratante, suero	tóxico [236], neurotóxico [237], alérgeno [234,235], prohibido en Canadá [239]
Nilón	agente de volumen y opacificante	alrededor de la crema de ojos, el delineador, la sombra de ojos, la base de maquillaje, la máscara de pestañas, el suero	inflamación [274]
Parabeno (por ejemplo, etilparabeno y metilparabeno)	conservante	crema hidratante, máscara de pestañas, sombra de ojos, delineador de ojos, crema para el contorno de ojos, suero, purpurina	tóxico [215], disruptor endocrino [219,865], alérgeno [216,895], genotóxico [219]
Para-fenilendiamina	colorante	delineador de ojos, sombra de ojos, máscara de pestañas	tóxico [896]
Sustancias perfluoroalquiladas y polifluoroalquiladas	acondicionador de la piel	delineador de ojos, sombra de ojos, máscara de pestañas	disruptor endocrino [897], cancerígeno [898]
Vaselina	agente acondicionador de la piel	crema hidratante, sombra de ojos, delineador, crema contorno de ojos, base de maquillaje, purpurina	potencialmente tóxicos o nocivos [871], posible contaminación con hidrocarburos aromáticos policíclicos [899], que son tóxicos, mutagénicos y cancerígenos [900].
Fenoxietanol	conservante	sombra de ojos, crema hidratante, máscara de pestañas, sérum, delineador, prebase de maquillaje, crema para el contorno de ojos, desmaquillante, purpurina, pegamento para pestañas	tóxico [215,901], alérgeno [902], irritante [177]
Feniletil resorcinol Ftalato	iluminador de la piel disolvente	alrededor del ojo-crema, suero	dermatitis de contacto [282,283]
Polietilenglicol	humectante	fragancias, desmaquillante	citotóxico [285], disruptor endocrino [286,287], neurotóxico
Polimetacrilato de metilo	formador de película	crema	generalmente regulados como seguros para su uso en cosméticos, con las condiciones de que las impurezas y subproductos, como los óxidos de etileno y el 1,4-dioxano, que son materiales cancerígenos conocidos, deben eliminarse antes de mezclarlos en las fórmulas cosméticas [903].
Análogos de las prostaglandinas (por ejemplo, cloprostenato de isopropilo)		sombra de ojos, delineador de ojos, base de maquillaje, crema para el contorno de ojos, purpurina, suero, máscara de pestañas	tóxico o nocivo [871]
		suero para el crecimiento de las pestañas	periorbitopatía, decoloración periorbitaria, hiperemia, prurito, ptosis de los párpados, disfunción de las glándulas de meibomio, blefarofimosis, adelgazamiento de la piel de los párpados y de la grasa orbitaria [298-307,904,905].
Cuaternio-15	conservante, agente antiestático	rimel, desmaquillante de ojos, contorno de ojos	conservante liberador de formaldehído - tóxico [188]
Retinoides (metabolitos de la vitamina A, como el ácido retinoico13-cis; isotretinoína)	acondicionador de la piel	suero, crema para el contorno de ojos, hidratante, base de maquillaje, desmaquillante, máscara de pestañas, delineador de ojos	tóxico para las glándulas de meibomio [342,906]
Ácido salicílico	aclarador de la piel	crema contorno de ojos, base de maquillaje, desmaquillante, hidratante, suero	uso restringido en Canadá [239], Europa [907] y Japón [888], irritante [908]
Goma laca	controlador de la viscosidad, formador de película, emoliente, protección contra los rayos ultravioleta	máscara de pestañas	dermatitis de contacto [349]
Benzoato sódico	conservante	sombra de ojos, delineador de ojos, máscara de pestañas, crema para el contorno de ojos, crema hidratante, suero, purpurina, desmaquillante de ojos, pegamento para pestañas	irritante [177]
Hidroximetilglicinato de sodio	conservante	hidratante, suero	conservante liberador de formaldehído - tóxico [188]
Sulfato sódico de laureth	agente tensioactivo-limpiador	Rimel, delineador de ojos, desmaquillante, suero	irritante [236], se espera que sea tóxico o nocivo [871]
Ácido sórbico	conservante	sombra de ojos, crema hidratante, máscara de pestañas, sérum, crema contorno de ojos, desmaquillante de ojos, prebase de maquillaje, purpurina, delineador de ojos	tóxico o alérgeno [216,236].
Talco	agente de carga	crema para el contorno de ojos, delineador, sombra de ojos, purpurina, base de maquillaje, máscara de pestañas, crema hidratante, suero	Puede contener asbestos [350,351,353]
Aceite del árbol del té y terpinen-4-ol		limpiador de pestañas, desmaquillante de ojos, hidratante, tónico	Tóxico para las células epiteliales de las glándulas de Meibomio humanas, disruptor endocrino, alérgeno, puede contribuir a la resistencia a los antibióticos [371-374,377,378].
Timerosal	conservante, derivado del mercurio	cremas blanqueadoras, crema hidratante para ojos, desmaquillante, rimel	tóxico o nocivo [871,885], neurotóxico [241], disruptor endocrino [907], alérgeno [240], prohibido en Canadá [239]
Triclosán	biocida cosmético, conservante	sombra de ojos	irritante [885], se espera que sea tóxico o nocivo [871], disruptor endocrino [909,910]
Trietanol-amina	Ajustador del pH, agente tensioactivo-emulsionante, tampón	sérum, crema hidratante, máscara de pestañas, crema para el contorno de ojos, sombra de ojos, delineador, purpurina, base de maquillaje, desmaquillante, pegamento para pestañas	cancerígeno si se convierte en <i>n</i> -nitrosaminas [884], alérgeno [236], tóxico o nocivo [871], irritante [885], uso prohibido en Europa [886].

Puede encontrar una cantidad considerable de información sobre estos ingredientes en la Ref. [497].

### 5.1. Conservantes

anejos (Tabla 2 [169-175]). Además, pueden producirse múltiples reacciones adversas tras la aplicación de productos cosméticos oculares que contengan estos ingredientes y/o la realización de procedimientos cosméticos oculares (Tabla 4). Estos efectos reactivos se mencionan en varias secciones de este informe.

Muchas de las sustancias químicas utilizadas en los cosméticos se añaden como conservantes para evitar contaminaciones bacterianas, fúngicas, por levaduras y/o moho [169, 176,177]. Algunos de los conservantes cosméticos más comunes son el cloruro de ben-zalconio (BAK), los compuestos liberadores de formaldehído (FA), los parabenos, el fenoxietanol y la clorfenesina [165,178-184]. Estos conservantes se utilizan en numerosos cosméticos para el cuidado de los ojos (por ejemplo, sueros, rímeles, delineadores, sombras de ojos y rímeles)

que son sin enjuague, en comparación con los que no requieren enjuague.

### 5.1.1. Cloruro de benzalconio

El BAK es un amonio cuaternario bactericida que se utiliza habitualmente no sólo en cosmética, sino también en soluciones oftálmicas tópicas [185, 186]. Es un compuesto que tiene una larga semivida de retención y puede encontrarse en los tejidos oculares 168 h después de una única gota tópica de BAK al 0,01% en conejos [187]. En la Unión Europea (UE), el BAK está autorizado para su uso en productos cosméticos a concentraciones máximas del 0,1% (1 mg/ml) [178]. Sin embargo, las concentraciones de BAK que están cientos de veces por debajo de los límites establecidos para los productos comerciales humanos matan todas las células epiteliales humanas de la córnea, la conjuntiva y las glándulas de meibomio *in vitro* en 18 h [188]. De hecho, las cantidades de BAK que son 20.000 veces inferiores (0,005 µg/ml) que los niveles aprobados siguen siendo tóxicos para las células de la superficie ocular y los anexos *in vitro* [188]. Estos hallazgos concuerdan con informes anteriores sobre la toxicidad del BAK tanto en modelos *in vitro* como *in vivo* [189-195]. *In vivo*, se ha informado de que el BAK induce inestabilidad de la película lagrimal, pérdida de células caliciformes, metaplasia escamosa conjuntival y apoptosis, neurotoxicidad corneal y alteración de la barrera del epitelio corneal [196-203]. La aplicación de BAK en la superficie ocular también puede provocar una mayor prevalencia de irritación, ardor, picor, sensación de cuerpo extraño, hieperemia conjuntival, blefaritis, pérdida de glándulas de meibomio, enfermedad del ojo seco, fracaso de la cirugía de glaucoma e incluso anafilaxia [189,200,204-206].

### 5.1.2. Compuestos liberadores de formaldehído

Los compuestos liberadores de formaldehído (por ejemplo, DMDM-hidantoína; cuaternio-15; imidazolidinil-urea; diazolidinil-urea; y 2-bromo-2-nitropropano-1, 3-diol [169,181]) poseen una fracción de formaldehído fácilmente desprendible, que permite la liberación gradual de pequeñas cantidades de formaldehído biocida a temperatura ambiente. El límite máximo de formaldehído permitido en los cosméticos de la UE es del 0,2% (2 mg/ml) [178], aunque un panel de Revisión de Ingredientes Cosméticos (CIR) recomendó un límite inferior del 0,074% (0,74 mg/ml) [179]. Sin embargo, a concentraciones entre 740 y 2000 veces inferiores a los límites del CIR y de la UE, respectivamente, el formaldehído es tóxico para las células epiteliales de la córnea, la conjuntiva y las glándulas de Meibomio humanas *in vitro* [188]. Además, el tratamiento de células epiteliales corneales de conejo *in vitro* con hasta 0,1 mg de formaldehído/ml durante 3 min atenúa la supervivencia celular y aumenta la apoptosis/necrosis [207].

Del mismo modo, la exposición *in vitro* de células epiteliales conjuntivales de Chang al formaldehído ambiental puede promover la muerte celular [208]. Por comparación, también se ha identificado la acción citotóxica del formaldehído en células epiteliales bronquiales humanas, células endoteliales humanas, células asesinas naturales y linfocitos *in vitro* [209-212]. Otras investigaciones han demostrado que niveles de formaldehído entre 0,5 y 1,0 ppm (0,5-1,0 µg/ml, o 0,00005-0,0001%) pueden provocar irritación ocular y enrojecimiento conjuntival, y que concentraciones superiores a 1,0 ppm pueden irritar la nariz y la garganta [213]. De particular importancia, el potencial mutagénico, carcinogénico y proalérgico [210,214] del formaldehído ha provocado mayor atención por parte de la salud pública. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer clasificó el formaldehído como cancerígeno para los seres humanos [184].

### 5.1.3. Parabenos

Los parabenos son conservantes que se incluyen en más de 22.000 productos cosméticos en EE.UU. [182]. Los parabenos más utilizados son el metilparabeno y el etilparabeno [53]. Estos ésteres del ácido *p*-hidroxibenzoico están aprobados para uso cosmético en concentraciones de hasta el 0,8% para las mezclas de parabenos y del 0,4% para un solo parabeno [182]. Sin embargo, el metilparabeno en una dosis 400 veces menor que la aprobada para uso humano, y el etilparabeno en una concentración 40 veces menor, reducen significativamente la supervivencia de las células epiteliales de las glándulas de Meibomio humanas *in vitro* [215]. Estos efectos tóxicos son similares a los descubiertos tras la exposición de células epiteliales corneales y conjuntivales humanas al metilparabeno y al etilparabeno [195]. Cabe destacar los hallazgos de que los parabenos son alérgenos [216] y disruptores endocrinos y poseen potencia estrogénica [217-220]. De hecho, la aplicación tópica crónica de parabenos puede causar efectos estrogénicos locales prolongados, debido a la inhibición de la actividad de la estrógeno sulfotransferasa [221]. Se sabe que los estrógenos disminuyen la acumulación de AMP cíclico inducida por secretagogos en las células epiteliales de las glándulas de Meibomio humanas, así como su proliferación [222], y también pueden favorecer el desarrollo de disfunciones de las glándulas de Meibomio [223,224]. También se ha demostrado que los parabenos expresan actividad antiandrógena [219], lo que podría provocar disfunción de las glándulas de Meibomio y enfermedad del ojo seco [223,225]. De hecho, los niveles urinarios elevados de metilparabeno y etilparabeno están asociados a los signos y síntomas de la enfermedad del ojo seco [226]. Además de estas observaciones, los parabenos también pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas (por ejemplo, cáncer de mama) [227].

**Tabla 3.**

Ingredientes no tóxicos comunes en cosméticos oculares.

Ingrediente	Función	Productos	Preocupaciones/efectos adversos
Polvo de aluminio	colorante cosmético	crema para el contorno de ojos, primer, rimel, hidratante	ningún efecto adverso relacionado con el ojo [911].
Silicato de aluminio	abrasivo, absorbente, antiaglomerante, agente de carga, agente opacificante	suero	sin efectos adversos relacionados con el ojo [912]
Ácido azelaico	tampón, regulador del pH	base de maquillaje, hidratante, suero	se ha determinado que es seguro para su uso en cosméticos, sujeto a concentración o limitaciones de uso - distinción entre concentraciones seguras en leave-on y rinse-off [236,869,913].
Azuleno (extracto de manzanilla)	acondicionador de la piel	crema contorno de ojos, suero	no se espera que sea potencialmente tóxico o nocivo [871]
Biotina	acondicionador de la piel	crema para el contorno de ojos, delineador, pegamento para pestañas, base de maquillaje, desmaquillante, máscara de pestañas, sérum	no se espera que sea potencialmente tóxico o nocivo [871].
Oxícloruro de bismuto	colorante cosmético	crema para el contorno de ojos, delineador, sombras, prebase, rimel, hidratante, suero	no se espera que sea potencialmente tóxico o nocivo [871].
Ácido hialurónico	hidratación	sérum, hidratante, limpiador, crema contorno de ojos, delineador de ojos, desmaquillante, base de maquillaje, pegamento de pestañas, máscara de pestañas	no se espera que sea potencialmente tóxico o nocivo [871].
Isoleucina	agente acondicionador de la piel	sérum, hidratante, limpiador, crema contorno de ojos, delineador de ojos, desmaquillante, base de maquillaje, pegamento de pestañas, máscara de pestañas	no se espera que sea potencialmente tóxico o nocivo [871].
Palmitoil pentapéptido-4	acondicionador de la piel	suero, crema para el contorno de ojos, base de maquillaje,	No hay efectos adversos relacionados con el ojo.
Aceite de semilla de granada (fuente vegetal de ácido punicico)	Emoliente	suero, sombras, hidratante, crema para el contorno de ojos, desmaquillante.	No hay efectos adversos relacionados con el ojo.
Glicerofosfato de sodio	agente hidratante	prebase	no se espera que sea potencialmente tóxico o nocivo [871].
Undecilenoil fenilalanina	agente acondicionador de la piel	hidratante, suero	no se espera que sea potencialmente tóxico o nocivo [914]

Tabla 4

Espectro de los posibles efectos adversos de determinados productos y procedimientos cosméticos oculares.

Absceso	Perforación del globo
Abrasión	Disfunción de las células caliciformes
Argiria	Reacciones granulomatosas
Oclusión arterial	Hematoma
Oclusión arterial	Hematoma
Blefaritis	Hiperpigmentación
Ceguera	Parpadeo incompleto
Ampollas	Inflamación
Hematomas	Hematoma o hinchazón en el lugar de la inyección
Cáncer	Desarrollo de queloides
Laxitud del canto	Queratitis
Cataratas	Obstrucción del drenaje lagrimal
Celulitis	Lagofthalmos
Quemadura química	Calcificación de la base de las pestañas
Quemosis	Retracción del párpado inferior
Toxicidad de las células epiteliales conjuntivales	Madarosis
Hiperemia conjuntival	Mascaroma
Toxicidad de las células epiteliales de la córnea	Disfunción de las glándulas de Meibomio
Ulceración corneal	Toxicidad de las células epiteliales de la glándula de Meibomio
Migración cosmética a través del borde del párpado	Meibomitis
Formación de dacriolitos	Neurotoxicidad
Restos dentro de la conjuntiva	Nódulos
Infestación por Demodex	Denervación del orbicular de los ojos
Dermatitis	Dolor
Enfermedad del ojo seco	Ptosis
Disestesia	Prurito
Equimosis	Pústulas
Ectropión	Cicatrización
Edema	Inestabilidad de la película lagrimal
Embolia	Telangiectasia
Alteración endocrina	Traumatismos
Entropión	Triquiasis
Epífora	Oclusión venosa
Erosión	Xantelasma
Fibrosis	

Los efectos adversos enumerados en esta tabla se han demostrado tras el uso de determinados productos y/o procedimientos cosméticos. Estos efectos se mencionan en varias secciones de este informe del Subcomité de Cosméticos.

#### 5.1.4. Fenoxietanol

El fenoxietanol es un conservante de amplio espectro que es activo contra una amplia gama de bacterias gramnegativas y grampositivas, levaduras y mohos, y está permitido en productos de consumo hasta una concentración del 1.0% [177,181,228]. Sin embargo, una décima parte de esta concentración disminuye significativamente la supervivencia de las células epiteliales de las glándulas de Meibomio humanas [215]. Además, la exposición a los vapores de fenoxietanol se asocia a una reducción del tiempo de ruptura de la película lagrimal [228]. Estos efectos adversos del fenoxietanol no son exclusivos de la superficie ocular y los anexos, ya que también se ha demostrado que este compuesto induce hepatotoxicidad, toxicidad renal y hemólisis en múltiples especies [229]. Dadas estas acciones del fenoxietanol, y el hecho de que tiene una elevada tasa de absorción dérmica en las formulaciones que se dejan en la piel, se ha recomendado evitar este compuesto en los productos que entran en contacto con los ojos [177].

#### 5.1.5. Clorfenesina

La clorfenesina, un derivado del clorfenol, es un biocida antibacteriano y antifúngico, cuyo uso está aprobado en una concentración de hasta el 0,3% en más de 1300 cosméticos que se aclaran y no se enjuagan [177,230]. Pero, a una concentración 300 veces inferior (0,001%), la clorfenesina reduce significativamente la supervivencia de las células epiteliales de las glándulas de Meibomio humanas [215]. También se sabe que la clorfenesina irrita los ojos [230]. Teniendo en cuenta que la clorfenesina se absorbe bien a través de la piel, esta propiedad puede haber contribuido a su clasificación como moderadamente peligrosa en productos relacionados con los ojos [177].

#### 5.1.6. Etilhexilglicerina

La etilhexilglicerina se utiliza como conservante cosmético, además de sus efectos como tensioactivo, emoliente y acondicionador de la piel. Como se indica en una serie de casos clínicos, los productos sin aclarado que contienen etilhexilglicerina no son inertes y se identificó su potencial para causar dermatitis de contacto [231], así como irritación ocular [232,233].

#### 5.1.7. Metilisotiazolinona

La metilisotiazolinona es un conservante utilizado en cosméticos líquidos y productos de cuidado personal para inhibir la contaminación bacteriana. Existe un mayor riesgo de sensibilización a este compuesto [234,235], así como una posible toxicidad [236,237]. El Comité Científico Europeo de Seguridad de los Consumidores ha declarado que no existe una concentración segura de metilisotiazolinona en los productos que se dejan en la piel, y que las concentraciones en los productos que se aclaran deben ser inferiores a 16 partes por millón [238]. Debido a sus efectos tóxicos adversos, este compuesto ha sido prohibido en los cosméticos canadienses [239].

#### 5.1.8. Timerosal

El timerosal es un conservante derivado del mercurio. Aunque se ha eliminado de las soluciones para lentes de contacto, aún se encuentra en algunos cosméticos como los desmaquillantes, las cremas hidratantes para los ojos, las máscaras y las cremas blanqueadoras. Es el quinto alérgeno más común encontrado en las pruebas del parche en Norteamérica, provocando una reacción en el 11% de los pacientes sometidos a dichas pruebas [240]. Las pruebas también indican que este compuesto es una neurotoxina [241] y un disruptor endocrino [242].

El timerosal está prohibido en Canadá [239], pero la FDA estadounidense permite niveles muy bajos (0,0065%) en el maquillaje utilizado alrededor de los ojos si no se dispone de otro conservante eficaz y seguro [243].

#### 5.2. Ingredientes adicionales

Aparte de los conservantes, muchos ingredientes adicionales del maquillaje ocular pueden provocar reacciones adversas en la superficie ocular y los anexos. A continuación, se comentan algunos de ellos.

##### 5.2.1. Acrilatos

Los acrilatos son las sales, bases y bases conjugadas del ácido acrílico y se utilizan para formar plásticos poliméricos. Estos polímeros se encuentran habitualmente en cosméticos, uñas artificiales y adhesivos para uñas, esmaltes de uñas, pestañas artificiales y fijadores del cabello. Como estos polímeros pueden formar fácilmente una película, se añaden a muchos productos, como el delineador de ojos, el maquillaje líquido, las máscaras, los protectores solares, las barras de labios, las cremas y las lociones para el cuidado de la piel [244] (Tabla 2).

Existen muchos tipos de acrilatos. El metacrilato y el polimetacrilato de metilo (PMMA) son reconocibles y conocidos por los profesionales de la visión por su uso seguro en lentes de contacto blandas y duras y lentes intraoculares. El PMMA puede utilizarse en maquillaje para dar una aplicación mate y menos grasa que puede absorber el sudor. El metacrilato de hidroxietilo (HEMA) y el poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) (PHEMA) también se utilizan para fabricar lentes de contacto blandas, así como prótesis de córnea artificial. El acrilato de etilo también se utiliza en pinturas, textiles, productos farmacéuticos y cosméticos. El acrilato de 2-etilo hexilo y el acrilato de butilo se utilizan como adhesivos importantes.

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer, financiada por la Organización Mundial de la Salud, publicó monografías sobre algunos acrilatos como posiblemente cancerígenos para los seres humanos (grupo 2B) [245]. También se descubrió que los acrilatos de metilo desencadenan dermatitis alérgicas de contacto [246].

##### 5.2.2. Cera de carnauba

La cera de carnauba, derivada de la palmera tropical *Copernicia Cerifera*, es un excelente emulsionante, aglutina aceites, eleva los puntos de fusión de los geles y es hidrófoba. A menudo se añade a las máscaras de pestañas, delineadores y sombras de ojos para crear un acabado brillante y suave. El 60% de las máscaras comerciales contienen cera de carnauba. Se trata de la cera vegetal más dura conocida en el mercado [247,248]. El uso de cera de carnauba se ha relacionado con el desarrollo de dermatitis de contacto en los párpados [249,250]. A modo de comparación, se ha descubierto que los delineadores de ojos que contienen otras ceras comunes, candelilla y microcristalina, cuando se mezclan con meibum humano, pueden alterar la

transición de fase y aumentan el punto de fusión de esta secreción [251].

### 5.2.3. Aceite de ricino

Como se indica en la tabla 2, el aceite de ricino se utiliza como acondicionador de pestañas, y también es un ingrediente de la crema para el contorno de ojos, el delineador de ojos, la sombra de ojos, el brillo, la base de maquillaje, el desmaquillante, el rimel y el suero. La evidencia anecdótica sugiere que el aceite de ricino estimula el crecimiento de las pestañas, pero no existen investigaciones que indiquen que los cilios o folículos de las pestañas se vean afectados positiva o negativamente por la aplicación tópica en la línea de las pestañas. Existe

pruebas de que el ácido ricinoleico, el principal mono- $\alpha$  hidroxil mono-ácido graso insaturado contenido en el aceite de ricino, puede ayudar a inhibir la prostaglandina D2 [252]. La prostaglandina D2 se ha relacionado con la alopecia androgénica [252,253]. Es necesario realizar más investigaciones para determinar si este efecto puede generalizarse al crecimiento de las pestañas.

El aceite de ricino no es un irritante cutáneo, sensibilizante o fotosensibilizante significativo en los seres humanos, pero los individuos con dermatosis profesionales pueden tener una reacción positiva al aceite de ricino o al ácido ricinoleico. La exposición de la superficie ocular a una solución de aceite de ricino provoca molestias leves y transitorias y puede promover la muerte de las células epiteliales de la córnea y alterar el epitelio [254]. También se sabe que el ricinoleato causa una citotoxicidad dependiente de la dosis (0,1-2,0 mM) de otras células epiteliales [255].

### 5.2.4. Cocomida dietanolamina

La dietanolamina se utiliza habitualmente como emoliente, espesante y dispersante. Se encuentra en productos de cuidado personal que contienen cocomida dietanolamina, que procede de productos reactivos de dietanolamina y ácidos grasos derivados del aceite de coco [256].

Puede encontrarse en concentraciones que oscilan entre el 0,5% y el 50%. El panel del CIR la juzgó segura en 1986 y la consideró irritante para los ojos, pero no sensibilizante ni fotosensibilizante [257]. Desde entonces, el Departamento de Salud de California ha catalogado la cocomida dietanolamina como carcinógeno [258]. La cocomida dietanolamina puede contener dietanolamina. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer ha clasificado tanto la dietanolamina como el condensado de dietanolamina de aceite de coco como posiblemente cancerígenos para los humanos (Clase 2B) [259].

### 5.2.5. Cocamidopropil betaina

La cocamidopropil betaina también es un derivado del coco y se utiliza como tensioactivo en limpiadores personales. Desde los años 80, se ha descubierto que la cocamidopropil betaina provoca dermatitis de contacto. Parte de este efecto puede ser una reacción cruzada a la 3-(dimetilamino)propilamina, que se utiliza en su fabricación [260]. Además, los pacientes pueden ser alérgicos a la amidoamina, que también se utiliza en la fabricación de la cocamidopropil betaina [261]. La cocamidopropil betaina también es un ingrediente de algunos limpiadores de lentes de contacto y ha causado dermatitis en los párpados [262].

### 5.2.6. Fragancias

Las fragancias, como el linalool, cuando se dejan oxidar pueden causar dermatitis cutánea [263]. Los almizcles sintéticos se utilizan como fragancias, pero pueden interferir con la función celular y la regulación hormonal, por lo que han sido prohibidos en Europa, pero no en EE.UU. [264].

### 5.2.7. Oro

El oro fue incluido en la lista de alérgenos de contacto del año 2001 por la Sociedad Americana de Dermatitis de Contacto [265]. En los últimos 20 años, no ha cambiado mucho el uso del oro en los cosméticos, incluso con esta designación de 2001. Muchos productos cosméticos del mercado pregonan actualmente el uso del oro como un beneficio añadido sin etiquetar el riesgo de alergia. En una serie de pruebas con parches en Norteamérica, casi el 10% de los pacientes presentaron una reacción de hipersensibilidad de tipo IV al oro [266]. Las pruebas del parche al tiosulfato sódico de oro suelen confirmar la alergia al oro [267].

### 5.2.8. Metales pesados

Aunque se sabe que el plomo es tóxico, los metales pesados como el plomo se encuentran en pequeñas cantidades en los cosméticos, incluidos los labiales, que pueden ingerirse.

Para conseguir el efecto de brillo metálico, las sombras, los coloretes y los polvos compactos contienen metales pesados que pueden causar irritación y alergia [268].

Los metales pesados (por ejemplo, el níquel, el plomo, el arsénico, el mercurio, el zinc, el cromo, el cobalto, el cadmio y el hierro) son alérgenos conocidos (es decir, sensibilizadores) y algunos se consideran tóxicos, como el plomo. El níquel es un reactivo habitual en los cosméticos y las joyas que se llevan en las orejas y las manos, y también se encuentra en las partes metálicas de las gafas. El maquillaje sin níquel contiene menos de 1 parte por millón de níquel y suele ser tolerado por los pacientes alérgicos al níquel [269].

La FDA estadounidense enumera los resultados de las pruebas en su página web [270]. Además, se ha informado de que el óxido de hierro negro de las máscaras de pestañas provoca dermatitis de contacto en los párpados [271].

### 5.2.9. Lanolina

La lanolina se fabrica a partir de lana de oveja y se deriva de las glándulas sebáceas. Se utiliza como emoliente en cosméticos. Aunque se considera menos sensibilizante que otros productos, se ha descubierto que está relacionada con la alergia periorbitaria de contacto cuando se aplicó un producto de lanolina sobre la piel dañada [272].

### 5.2.10. Nylon

El nailon se incluye en los cosméticos como agente de volumen y opacificante [273]. Las formas más comunes son el nailon-6 en máscaras de pestañas y lápices de cejas (por ejemplo, una concentración del 20%), y el nailon-12 en sombras de ojos y polvos faciales (por ejemplo, una concentración del 35%). Las primeras investigaciones concluyeron que una sombra de ojos que contenía un 5% de nailon-12 "no producía irritación ocular y se consideraba segura para su uso por parte de usuarios de lentes de contacto y sin contacto, personas con ojos autopercebidos como sensibles e individuos con ojos normales" [273]. Sin embargo, se ha documentado un caso de fibras de nailon cosméticas de 1 mm que se incrustaron en los tejidos de la superficie ocular (conjuntiva) y provocaron una reacción inflamatoria. Estas fibras de nailon incrustadas eran ingredientes de la máscara de pestañas "fiber-lash" [274]. También se han documentado dermatitis de contacto a fibras de nailon en otros productos próximos a la superficie ocular y los anexos con monturas de gafas [275] y esmalte de uñas (con touching/ frotar los ojos) [276].

### 5.2.11. Feniletil resorcinol

El feniletil resorcinol es un agente utilizado para blanquear la piel, ya que reduce tanto el contenido de melanina como la actividad de la tirosinasa en la piel [277]. El feniletil resorcinol se utiliza a menudo en combinación con otros agentes blanqueadores, como el retinol, el glicerofosfato disódico y la L-leucina [278-280]. Un estudio no mostró efectos negativos con la aplicación de feniletil resorcinol bajo el ojo para las circlous oscuras intraorbitarias, ni cuando se utilizó en combinación con microneedling [281]. Sin embargo, se han identificado dermatitis de contacto en informes de casos con el uso de feniletil resorcinol en cosméticos utilizados para aclarar la piel y como aditivo de protectores solares [282,283].

### 5.2.12. Ftalatos

Los ftalatos son ingredientes comunes utilizados como disolventes en desmaquillantes cosméticos o fragancias. Los ftalatos también se encuentran como plastificantes en los envases de plástico de los cosméticos y pueden filtrarse involuntariamente en los propios cosméticos [284]. Aunque se han aprobado pequeños niveles de algunos ftalatos cosméticos en diferentes mercados a nivel mundial, las concentraciones aprobadas pueden superarse fácilmente debido a la contaminación no intencionada [284].

Los ftalatos son lipofílicos, lo que significa que presentan la capacidad de penetrar potencialmente en el estroma corneal y en la capa de células endoteliales de la córnea. Se ha demostrado que los ftalatos (ftalato de dibutilo [DBP], butilftalato de bencilo [BBP] y ftalato de dietilhexilo [DEHP]) afectan negativamente al crecimiento y la viabilidad de una línea celular endotelial corneal humana [285].

La exposición a los ftalatos también se ha relacionado con alteraciones endocrinas, trastornos reproductivos [286,287] y enfermedades cardiovasculares [287,288], inicio precoz de la pubertad [289], hepatotoxicidad [288], neurotoxicidad [288].



y problemas de sueño [290]. Otro estudio descubrió que los vendedores de cosméticos y perfumes habían superado el riesgo acumulado de exposición a los ftalatos por su efecto antiandrogénico [291].

Curiosamente, las investigaciones han indicado una mayor exposición a los ftalatos en las mujeres en comparación con los hombres [292]. Las mujeres que declararon haber utilizado recientemente productos de maquillaje específicos, como base de maquillaje, colorete y máscara de pestañas, presentaban concentraciones urinarias más elevadas de ftalato de monoetil y ftalato de mono-n-butilo (MBP) [292].

Basándose en las pruebas actuales, Europa ha prohibido el uso de DBP en cosméticos [293]. EE.UU. no ha prohibido los ftalatos en los cosméticos, pero la Comisión para la Seguridad de los Productos de Consumo de EE.UU. ha prohibido ciertos ftalatos (DEHP, DBP y BBP) en los juguetes infantiles [294].

### 5.2.13. Análogos de las prostaglandinas

El alargamiento y oscurecimiento de las pestañas resultaron efectos secundarios inesperados con el uso del medicamento tópico para el glaucoma, bimatoprost (Lumigan 0,03%, Allergan). El bimatoprost (aprobado por la FDA en 2001 para reducir la presión intraocular), junto con otros análogos tópicos de las prostaglandinas (PGA), se dirige a la fase anágena del ciclo de crecimiento de las pestañas. Esta fase es la responsable del crecimiento de las pestañas y del depósito de melanina [295]. Los AGP pueden aumentar el número de pestañas en la fase de crecimiento, lo que da lugar a un aspecto de pestañas "más gruesas" en el borde del párpado.

El fabricante (Allergan) aprovechó estos efectos en las pestañas y volvió a comercializar el bimatoprost como Latisse® con la aprobación de la FDA estadounidense en 2008. Latisse® fue aprobado originalmente por la FDA para el tratamiento de la hipo-triquiasis, pero más tarde obtuvo la aprobación para el tratamiento de la tricotilomanía, la pérdida de pestañas inducida por la quimioterapia y la pérdida de pestañas por alopecia areata [295]. A diferencia de la formulación del medicamento para el glaucoma, Latisse® no es un colirio, sino que se suministra como solución que se aplica con un pequeño pincel en el margen del párpado antes de dormir. Se requieren dieciséis semanas de uso para obtener la máxima eficacia en el crecimiento de las pestañas [296].

La industria de la belleza tomó nota del éxito financiero del lanzamiento de Latisse® por parte de la industria farmacéutica. Latisse® tuvo uno de los lanzamientos farmacéuticos más exitosos de la historia, con 47,7 millones de dólares en recetas el primer año en el mercado [297]. La industria de la belleza empezó a incorporar PGA sintéticos en sueros para el crecimiento de las pestañas de venta libre, que se pueden obtener sin receta. Mientras que las empresas farmacéuticas deben enumerar todos los efectos secundarios potenciales de los medicamentos en el envase, la industria de la belleza no tiene que adherirse a esta norma [243]. El consumidor puede no ser consciente de que los sueros para el crecimiento de las pestañas que se venden sin receta pueden tener efectos secundarios similares a los de Latisse®, dado que el aumento de las pestañas no es el único efecto. Los efectos secundarios documentados de los AGP son hiperemia conjuntival, pigmentación de la piel o el iris, prurito (picor), pérdida de pestañas, caída o ptosis, triquiasis, hipertricosis malar y disminución de la presión intraocular [298-301]. La disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM) y la enfermedad del ojo seco también se han correlacionado positivamente con el uso de AGP tópicos [300,302-307]. Estos efectos pueden estar relacionados con una acción directa del bimatoprost sobre las células epiteliales de las glándulas de Meibomio humanas. La exposición de dichas células a una cantidad (10 µM) de bimatoprost 24 veces menor que la concentración clínica tóxica del 0,01% (es decir, 240 µM) disminuyó significativamente la fosforilación intracelular de AKT, un mediador de la supervivencia celular [308].

También se sabe que los AGP en formulaciones para gotas oftálmicas causan de-grades variables de oftalmopatía, incluida la blefarofimosis adquirida (estrechamiento de la apertura palpebral) y el adelgazamiento de la piel del párpado y la grasa orbital [300,309,310]. No se han realizado estudios clínicos que demuestren la seguridad o tolerabilidad del AGP en los sueros para el crecimiento de las pestañas de venta sin receta médica. Una encuesta realizada a 154 usuarias actuales y pasadas de sueros de crecimiento de pestañas de venta sin receta indicó que las usuarias experimentaban efectos secundarios con los productos de venta sin receta. En esta encuesta, el 40% de las encuestadas dejaron de utilizar los sueros para el crecimiento de las pestañas de venta sin receta, principalmente debido a los efectos secundarios (señalados por el 43% de las que abandonaron) [311].

Algunos fabricantes de cosméticos han optado (voluntariamente o a través de regulaciones en países no estadounidenses) por reformular sus sueros para el

crecimiento de las pestañas de venta libre teniendo en cuenta el potencial de efectos secundarios. Un informe de 2013 de la Agencia Sueca de Productos Médicos llevó a la prohibición de PGA en cosméticos de venta libre y reformulación obligatoria de los productos vendidos en Suecia [310].

El cloprostenato de isopropilo es uno de los ingredientes activos más comunes en los sueros para el crecimiento de las pestañas de venta sin receta, pero existen otros. Para identificar un AGP sintético en un suero de venta libre para el crecimiento de las pestañas, ayuda buscar ingredientes que contengan "prost."

Los AGP no son productos con un único ingrediente en los sueros para el crecimiento de las pestañas que se venden sin receta médica. Estos sueros pueden incluir otros ingredientes (preservativos, fragancias, etc.) que pueden causar efectos adversos, por lo que es importante revisar la lista completa de ingredientes de todos los cosméticos antes de utilizarlos.

### 5.2.14. Revisión sistemática: ¿Está asociado el uso de productos para el crecimiento de las pestañas con síntomas o signos de enfermedad de la superficie ocular?

5.2.14.1 Antecedentes. El uso de sueros y productos para el crecimiento de las pestañas es habitual [312]. La indicación de estos productos suele ser potenciar el crecimiento de las pestañas (incluyendo su longitud, grosor y oscurecimiento), ya sea para pacientes con hipotricosis o con fines estéticos [313].

Como se describe en la sección 5.2.13, las prostaglandinas y sus AGP suelen ser los ingredientes activos principales de estos productos. Latisse® (solución oftálmica de bimatoprost al 0,03%, Allergan Inc) es el único producto aprobado por la FDA de EE.UU. para el crecimiento de las pestañas en pacientes con hipotricosis de pestañas [295,313], y es un producto de venta con receta. Rápidamente han aparecido sueros alternativos de venta libre para el crecimiento de las pestañas que afirman de forma similar que mejoran el crecimiento y alargan las pestañas. En 2011, la FDA estadounidense emitió cartas de advertencia a varios fabricantes de productos para el crecimiento de las pestañas por incluir AGP, como el cloprostenato de isopropilo, en estos productos [314]. Estas advertencias se emitieron debido a las afirmaciones clínicas de los fabricantes, y la inclusión de un compuesto en la misma categoría que los medicamentos aprobados por la FDA de EE.UU. significaba que estos productos debían clasificarse como medicamentos, en lugar de un producto cosmético [315].

Algunos sueros para pestañas que evitan la inclusión de prostaglandinas pueden utilizar ingredientes que pueden mantener o acondicionar las pestañas, haciendo que éstas parezcan más largas y espesas en lugar de promover su crecimiento [313,316].

Los efectos secundarios del bimatoprost en el tratamiento del glaucoma están reconocidos, como se informa en la sección 6.2.13. Sin embargo, los efectos oculares de los sueros para el crecimiento de las pestañas de venta libre que contienen PGA, péptidos sintéticos o derivados naturales y/o productos naturales están menos caracterizados. Una revisión sistemática que evalúe de forma crítica los datos disponibles en la actualidad sobre los posibles efectos adversos de los sueros para el crecimiento de las pestañas de venta sin receta, independientemente de sus ingredientes químicos, puede proporcionar a los médicos, consumidores y responsables políticos pruebas rigurosas y actualizadas para el cuidado anticipado y la prevención. Los hallazgos de esta revisión también pueden poner de relieve las lagunas en las pruebas e indicar futuras instrucciones para que la investigación se centre en los resultados de la superficie ocular que pueden haberse pasado por alto.

El objetivo de esta revisión era evaluar los riesgos de desarrollo o progresión de signos o síntomas de enfermedades de la superficie ocular asociados al uso de productos para el crecimiento de las pestañas.

5.2.14.2 Métodos. Los métodos aplicados para realizar la presente revisión se describieron previamente en el protocolo de revisión presentado a PROS- PERO [317], cuyos detalles se exponen en el Apéndice A y se resumen brevemente a continuación. Los miembros del subcomité SHL, AN y PN llevaron a cabo esta revisión sistemática. Se realizaron búsquedas en Ovid MEDLINE, Embase (de enero de 1947 al 8 de diciembre de 2021) y PubMed (de 1946 al 8 de diciembre de 2021) utilizando estrategias de búsqueda específicas para cada base de datos (Apéndice B). No se impusieron límites a las fechas de búsqueda ni a los idiomas en las búsquedas electrónicas. Se realizaron búsquedas manuales adicionales en las listas de referencias de los informes incluidos, pero no se identificaron más ensayos elegibles. Los resultados de la búsqueda en las bases de datos se importaron al programa informático de gestión de revisiones basado en la web, Covidence (Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia), para el cribado de títulos/resúmenes

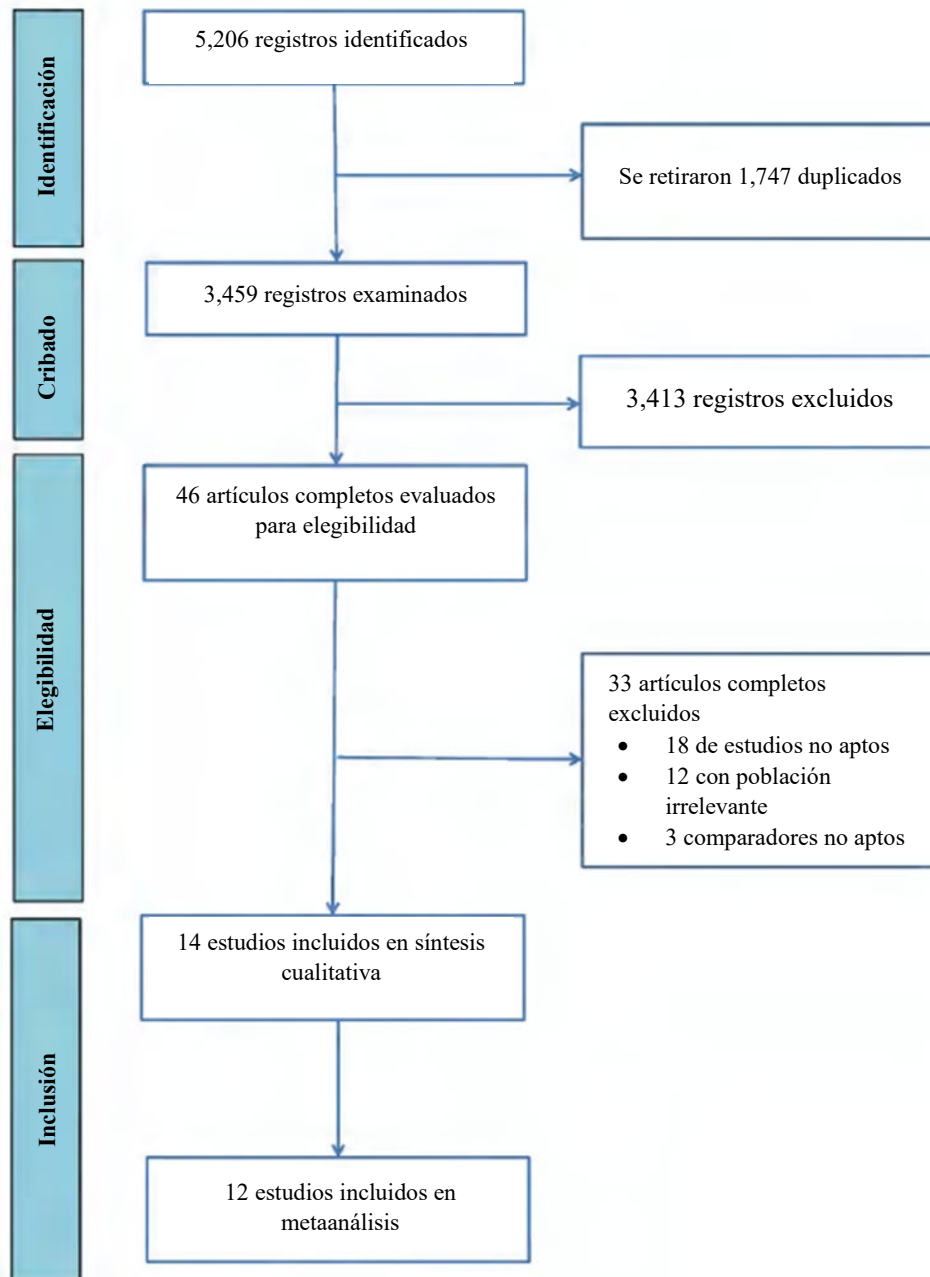


Fig. 2. Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

y, a continuación, se eliminaron los registros duplicados tras las revisiones del texto completo. Inicialmente, se consideraron para su inclusión los ensayos controlados aleatorios (ECA), los cuasialeatorios y los estudios comparativos observacionales. Tras revisar las publicaciones elegibles a texto completo, sólo se incluyeron los ECA en la etapa de extracción de datos, en reconocimiento del número suficiente de ECA identificados (>2) y la información generalmente deficiente de los estudios observacionales cribados para su elegibilidad.

Las poblaciones de estudio elegibles incluían a los participantes expuestos a productos para el crecimiento de las pestañas (Apéndice A) indicados para el crecimiento o la extensión de las pestañas. Los participantes "control" fueron los asignados aleatoriamente a una terapia de comparación, ya fuera un placebo (el vehículo del tratamiento de intervención) u otro tratamiento activo. Se excluyeron los ensayos que examinaron los resultados de seguridad de los medicamentos tópicos para el glaucoma en pacientes con glaucoma.

#### 5.2.14.1.1. Se planificaron dos resultados primarios

- Resultado subjetivo: síntomas notificados por los participantes, basados en una escala o sistema de puntuación validados, como el índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI), la escala analógica visual (EAV) u otros.
- Resultados clínicos: en forma de parámetros de la superficie ocular, como puntuaciones de tinción corneal con fluoresceína, tiempo de ruptura de la película lagrimal, osmolaridad de la lágrima.

Se planificaron los siguientes resultados secundarios: longitud de las pestañas, grosor de las pestañas como uno de los cambios cuantificables de la consistencia de las pestañas, eventos adversos oculares incidentes y eventos adversos no oculares incidentes. Entre los diversos eventos adversos oculares notificados, se extrajeron las proporciones de participantes (u ojos) con "hiperemia conjuntival" y otros "síntomas de la superficie ocular" incidentes y se compararon entre los grupos de comparación; estos eventos adversos específicos no figuraban en el protocolo [317].

**Tabla 5.**  
Características de los ensayos incluidos.

Identificación del estudio	País, tipo	Población objetivo	Edad, media años ± DE (rango)	n/N mujeres (%)	n/N (%), raza princ./etnia,	Intervención (fórmula)	Comparación	Duración del tratamiento	No. grupo intervención	No. grupo de comparación	No. intervención/comparación	Nota
<b>Diseño paralelo</b>												
Borchert 2016	EE.UU. y Brasil, multisitio	Mixto <sup>a</sup>	14.5 (5-17)/ 14.6 (8-17)	53/71 (75)	Blanco, 46/ 71 (65)	Bimatoprost 0,03% (soln)	Vehículo	4 meses	48/48	23/23	48/23	Parámetros de las pestañas medidos por DIA; financiado por la industria; NCT01023841 ( <a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> ); periodo de seguimiento adicional de 1 mes tras el tratamiento con DC.
Glaser 2015	EE.UU. Y REINO UNIDO, multisitio	Pacientes clínicos	49.3 ± 11.1	235/238 (98.7)	Blanco, 202/ 238 (84.9)	Bimatoprost 0,03% (soln)	Vehículo	6 meses <sup>e</sup>	179/179	59/59	118/59	Parámetros de las pestañas medidos por DIA; financiado por la industria; NCT00907426 (ensayos clínicos. gov); datos comunicados para participantes con hipotricosis; estudio de 3 brazos <sup>b</sup>
Wirta 2015	EE.UU. Y REINO UNIDO, multisitio	Pacientes clínicos	50.7 (26-76)	129/130 (99.2)	Caucásica, 103/130 (79.2)	Bimatoprost 0,03% (soln)	Vehículo	6 meses <sup>e</sup>	96/96	34/34	96/33	Parámetros de las pestañas medidos por DIA; financiado por la industria; NCT00907426 ( <a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> ); datos reproducidos para participantes con hipotricosis postquimioterapia.
Harii 2014 (estudio1)	Japón, multisitio	Pacientes clínicos	40.1 (28-76)/ 41.4 (20-64)	155/173 (89.6)	Asiático, 173/ 173 (100)	Bimatoprost 0,03% (soln)	Vehículo	4 meses	88/88	85/85	NR/NR	Parámetros de las pestañas medidos por DIA; financiado por la industria; resultados comunicados de dos ensayos: estudio 1 con un objetivo inicial de inscripción de 126 participantes; "la población de seguridad, que consistió en todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio"
Harii 2014 (estudio2)	Japón, multisitio	Pacientes clínicos	46.3 (31-61)/ 54.9 (39-74)	36/36 (100)	Asiático, 36/36 (100)	Bimatoprost 0,03% (soln)	Vehículo	4 meses	18/18	18/18	NR/NR	Parámetros de las pestañas medidos por DIA; financiado por la industria; informó de los resultados de dos ensayos: el estudio 2 fue un ensayo de seguridad, "sin potencia para la eficacia"; "la población de seguridad, que consistió en todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio"
Smith 2012	EE.UU. & Canadá, multisitio	Voluntarios sanos	49.9 (22-77)/ 49.7 (22-78)	270/278 (97.1)	Blanco, 225/ 278 (80.9)	Bimatoprost 0,03% (soln)	Vehículo	16 semanas	137/137	141/141	137/141	Parámetros de las pestañas medidos por DIA; financiado por la industria; NCT00693420 ( <a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> ); visita adicional en la semana 20 (4 semanas después del tratamiento con DC)
Woodward 2010	EE.UU., sitio único	Voluntarios sanos	49.2 (27-69)	51/52 (98)	NR	Bimatoprost 0,03% (gel)	Vehículo	6 meses	36/36	16/16	36/16	Parámetros de las pestañas medidos por DIA; financiado por Research to Prevent Blindness, Inc. y Duke University Eye Center; se comparó la PIO media al inicio y en el mes 6 entre los dos grupos.
Fabbrocini 2019	Italia, sitio único	Voluntarios sanos	42.25 ± 16 (rango 25-69)	40/40 (100)	NR	15-ceto fluprostenol éster isopropílico (gel)	Vehículo	60 días	20/30	20/20	20/20	Parámetros de las pestañas medidos por DIA; fuentes de financiación NR

(Continuación en la siguiente página)

Identificación del estudio	País, tipo	Población objetivo	Edad, media años ± DE (rango)	n/N mujeres (%)	n/N (%), raza princ./etnia,	Intervención (fórmula)	Comparación	Duración del tratamiento	No. grupo intervención	No. grupo de comparación	No. intervención/comparación	Nota
Wester 2010	EE.UU., sitio único	Voluntarios saludables	46 (23-69)	19/19 (100)	NR	Bimatoprost 0,03% (gel)	Solución salina normal mezclado 1:1 con Gonak <sup>d</sup>	6 semanas	19/15 (ojos)	19/15 (ojos)	15	Parámetros de las pestañas medidos por DIA; financiado por Research to Prevent Blindness, Inc. y NEI; NCT00773136 (clinicaltrials.gov); cambios medios en la PIO a la semana 6 en ambos grupos sin diferencias (P = 1.00)
Morris 2011	EE.UU., sitio único	Pacientes clínicos	Mediana 50 (Alcance 31-66)	20/20 (100)	Caucásica, 16/18 (89)	Bimatoprost 0,03% (gel)	Sin tratamiento	3 meses	20/13 (ojos)	20/13 (ojos)	13	Parámetros de las pestañas medidos por DIA; financiado por la Universidad de Duke; NCT01200251 (clinicaltrials.gov); "dos pacientes se retiraron del estudio sin relación con el gel para pestañas" y fueron excluidos del análisis <sup>b</sup>
<b>Sólo síntesis cualitativa</b>												
Cohen 2013	US, multisitio	Pacientes clínicos	NR	NR	NR	Bimatoprost 0,03% (soln)	Placebo	16 semanas	44/NR	44/NR	NR/NR	Financiado por la industria; una conferencia en curso
Roseborough 2009	US, multisitio	Pacientes clínicos	NR	NR	NR	Latanoprost (soln)	Bimatoprost (soln)	16 semanas	NR/NR	NR/NR	NR/NR	Parámetros de las pestañas medidos por DIA; fuente de financiación no comunicada; una Carta de Investigación; en total, "11 pacientes completaron el estudio".
Choy 2008	EE.UU., sitio único	Saludable voluntarios	(Alcance 20-56)	33/34 (97)	NR	Decloro etilcicloprostenolamida (soln) <sup>e</sup>	Placebo	4 semanas	23/NR (ojos)	11/NR (ojos)	34	La Canada Ventures, Inc; todos los autores informaron de conflictos de intereses con el producto de ensayo
Faghihi 2009	Irán, sitio único	Clínica pacientes	22.5 ± 7.6 (Alcance 11-40)	12/26 (46)	NR	Latanoprost (soln)	Sin tratamiento	4 meses	26/26 (ojos)	26/26 (ojos)	26	Ninguno comunicado; un breve informe.

Abreviaturas: EA: eventos adversos; DIA: analizador digital de imágenes; DC: interrumpir; NR: no comunicado; SD: desviación estándar; soln: solución oftálmica.

<sup>a</sup> Mezcla de pacientes clínicos y voluntarios sanos.

<sup>b</sup> Proporción de aleatorización de 2:1 a bimatoprost 0.03% frente a vehículo, con un brazo de intervención que recibe bimatoprost durante 12 meses y el otro durante 6 meses, seguido de un cross-over a vehículo en el segundo periodo de 6 meses.

<sup>c</sup> MD Lash Factor no contiene ningún análogo de prostaglandina, y se suministró en potencia total, media potencia o un cuarto de potencia en los grupos (de intervención) A, B, D; el grupo C fue placebo.

<sup>d</sup> Gonake (Akorn Inc., Lake Forest, IL).

<sup>e</sup> Los datos de resultados y seguridad se extrajeron a partir del final del primer mes 4 ó 6 después de la aleatorización.



Durante la extracción de los datos, los revisores aplicaron por parejas la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para evaluar de forma independiente los riesgos de sesgo a nivel de estudio [318] además de recopilar información a nivel de estudio. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión. Las variables continuas se extrajeron como medias y desviaciones estándar (DE). Los valores de la mediana comunicados se trataron como medias; las estimaciones del error estándar (EE) se obtuvieron por retrocálculo a partir de los valores  $p$  comunicados de la prueba de comparación, como sugiere el Manual Cochrane [319]. Para los ensayos que tenían más de dos grupos de comparación, sólo se extrajeron los datos relevantes para las comparaciones de exposición preespecificadas. También se extrajo información sobre las fuentes de financiación y la declaración de intereses de los autores. Para evaluar las fuentes potenciales de heterogeneidad clínica y metodológica, se evaluaron las características de los estudios, en particular el diseño del estudio y la población estudiada, y se cuantificaron los estadísticos  $I^2$  para estimar las proporciones de la variabilidad global en las medidas del efecto que podrían atribuirse a la heterogeneidad, en lugar de a errores de muestreo aleatorios [320].

Se utilizaron modelos de efectos aleatorios para combinar los resultados de dos o más ensayos. Inicialmente se planificó la evaluación de la calidad mediante la herramienta de riesgo de sesgo 2 en los dos resultados primarios [317], pero ninguno de los ensayos incluidos informó sobre estos dos resultados. En su lugar, se evaluó el riesgo de sesgo de cada ensayo incluido a nivel de estudio mediante la herramienta anterior de riesgo de sesgo [318]. Cada resultado secundario se calificó según el nivel de certeza de las pruebas como "alto", "moderado", "bajo" o "muy bajo" de acuerdo con el enfoque GRADE [321].

**5.2.14.3. Resultados.** Se identificó un total de 5206 registros mediante búsquedas en tres bases de datos electrónicas (Apéndice B). Una vez eliminados los duplicados, dos revisores independientes examinaron 3459 títulos y resúmenes. En la fase de revisión del texto completo, dos revisores independientes evaluaron la elegibilidad de 46 artículos y excluyeron 33, documentando los motivos (Fig. 2). Finalmente, se incluyeron 14 ensayos (13 informes) en una síntesis cualitativa, 12 de los cuales también se incluyeron en uno o más metanálisis.

Diez de los 14 ensayos utilizaron un diseño de grupos paralelos (71%), mientras que los otros tres utilizaron un diseño de ojos emparejados [322–324]. Un ensayo incluyó la asignación aleatoria de los participantes a cuatro grupos de comparación, pero sólo el ojo izquierdo de cada participante fue asignado a diferentes intervenciones, incluido el placebo, mientras que el ojo derecho de cada participante recibió la misma medicación de intervención [325]. La mitad de estos ensayos fueron estudios de un solo centro realizados en EE.UU., Italia o Irán; otros fueron ensayos de varios centros en EE.UU., Reino Unido, Brasil, Japón o Canadá. La financiación de la industria fueron reportadas por ocho ensayos como única fuente de financiación (57%); dos ensayos (14%) no informaron de ninguna fuente de financiación.

En total, estos 14 ensayos inscribieron y aleatorizaron a 1196 participantes para recibir el tratamiento de intervención o el de control. Los principios activos de los tratamientos de intervención incluían: bimatoprost (11 ensayos), latanoprost (1 ensayo), éster isopropílico de 15-ceto fluprostenol (1 ensayo) y dcloro etilclorostenolamida (1 ensayo); los tratamientos de comparación incluían: vehículo (8 ensayos), placebo (incluida la solución salina, 3 ensayos) o ningún tratamiento (1 ensayo). Sólo se compararon dos tratamientos activos en un ensayo, en el que se probó latanoprost frente a bimatoprost [326]. En la tabla 5 se resumen otras características a nivel de estudio.

**5.2.14.4 Riesgo de sesgo o evaluación de la calidad en los estudios incluidos.** Ninguno de los ensayos se juzgó de bajo riesgo en todos los dominios evaluados; nueve se consideraron de alto riesgo de sesgo (64%); los demás se juzgaron de cierta preocupación (Fig. 3).

**5.2.14.4.1 Aleatorización y asignación (sesgo de selección).** Once de los 14 ensayos incluidos (79%) tenían un riesgo de sesgo poco claro con respecto a la generación adecuada de secuencias aleatorias o a la ocultación apropiada de la asignación. Otros ensayos presentaban un riesgo bajo en ambos dominios (Fig. 4).

**5.2.14.4.2 Enmascaramiento (sesgo de rendimiento y sesgo de detección).** Siete de los 14 ensayos (50%) se consideraron de bajo riesgo de sesgo de realización y

sesgo de detección. En uno de los tres ensayos de ojos emparejados, los participantes sabían qué ojo era el ojo del estudio (es decir, el ojo que recibía la intervención) frente al ojo de control que no recibía ningún tratamiento [327]. Aunque no estaba claro si el personal del estudio estaba enmascarado o no, es poco probable que los clínicos que evaluaron a los participantes estuvieran enmascarados debido a los probables efectos de hiperpigmentación cutánea causados por la mediación de la intervención. Así pues, se consideró que este ensayo tenía un riesgo poco claro de sesgo de realización y un riesgo alto de sesgo de detección (Fig. 4). Los otros seis ensayos tenían un riesgo poco claro de sesgo en cualquiera de los dominios relacionados con el enmascaramiento (43%)

**5.2.14.4.3. Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste).** Se consideró que cuatro ensayos (29%) tenían un alto riesgo de sesgo debido a que informaban de datos incompletos sobre los resultados o la seguridad en general, o sólo para el grupo de control [323,324,327,328]. Se consideró que otros cuatro ensayos tenían un riesgo de sesgo poco claro debido a que proporcionaban resultados descriptivos de los resultados del estudio sin informar de los datos numéricos [326,329–331]. Los cinco ensayos restantes se evaluaron como de bajo riesgo de sesgo en este ámbito (Fig. 4).

**5.2.14.4.4. Información selectiva (sesgo de información).** Casi la mitad de los ensayos incluidos (43%) se consideraron de alto riesgo de infranotificación, enfoques analíticos selectivos o notificación de eventos adversos en determinados niveles umbral. Cinco ensayos se consideraron de bajo riesgo de sesgo en este ámbito (Fig. 4). Otros se consideraron de riesgo de sesgo poco claro porque no se comunicaron datos numéricos [326] o los informes fueron incoherentes [324].

**5.2.14.4.5. Otros sesgos: fuente de financiación.** La mitad de los 14 ensayos se consideraron de alto riesgo de sesgo debido a posibles conflictos de intereses comunicados por los autores. Dos ensayos se consideraron de riesgo de sesgo poco claro debido a la falta de información [332] o a la insuficiente información divulgada [326]. Los ensayos juzgados de bajo riesgo de sesgo incluyeron los que no informaron de ninguna fuente de financiación comercial [322,323], sólo de financiación gubernamental [324], o que la industria "no desempeñó ningún papel en el diseño o la realización del estudio", excepto la donación de los medicamentos de la intervención [331].

La evaluación global de cada ensayo no consideró la fuente de financiación como un factor predisponente o protector del riesgo de sesgo.

#### 5.2.14.5. Efectos y daños de las intervenciones

##### 5.2.14.5.1. Resultados primarios

**Síntomas asociados a la superficie ocular comunicados por los participantes** Ninguno de los ensayos incluidos informó de estas medidas como resultados del estudio.

##### Cambios en las medidas de la superficie ocular

Ninguno de los ensayos incluidos informó de medidas en este ámbito de resultados.

##### 5.2.14.5.2. Resultados secundarios

##### Crecimiento o extensión cuantificable de la longitud de las pestañas

Ocho de los 10 ensayos de grupos paralelos informaron de los cambios en la longitud de las pestañas entre los 60 días y los 6 meses posteriores a la intervención ( $n = 1016$ ); los otros dos ensayos no informaron de los datos numéricos de los resultados [326,329]. Entre los ensayos de diseño paralelo que duraron de 2 a 4 meses, la estimación combinada sugirió que el uso de bimatoprost puede aumentar la longitud de las pestañas en 1.32 mm (IC 95%: 1,12 a 1,52) en comparación con una intervención de control; los resultados fueron similares al combinar los datos de 6 meses de los dos ensayos de grupos paralelos (Fig. S1) [328]. Dos de los cuatro ensayos de ojos emparejados también arrojaron una estimación comparable (DM 0,94 mm, IC del 95%: 0,49 a 1,39;  $n = 56$  ojos). Un estudio presentó los resultados de la comparación pre-versus-post dentro de cada grupo de intervención, que no fueron utilizables para el metaanálisis [325]. El nivel de certeza de las pruebas se rebajó un nivel, de alto a moderado, debido al riesgo de sesgo.

##### Cambios cuantificables en el grosor de las pestañas

Seis ensayos aportaron datos sobre este resultado a los 4 ó 6 meses, o a ambos (Fig. S2); otro estudio afirmó que "se registró cualquier aumento de la longitud, el grosor/la plenitud y la oscuridad de las pestañas", pero no informó de ningún resultado sobre este resultado [332].

La estimación combinada a los 4 meses indicó que era probable que los productos que contenían bimatoprost aumentaran el grosor de las pestañas en un 0.47 mm<sup>3</sup> (IC 95%: 0,37 a 0,56;  $n = 922$ ). Al considerar los datos de 6 meses

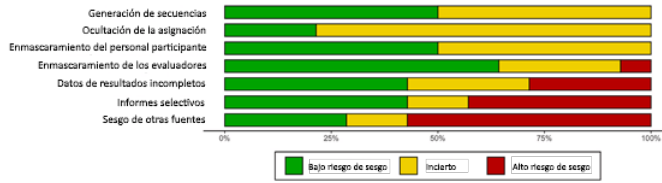


Fig. 3. Riesgo de sesgo o evaluación de calidad en los estudios incluidos.

Ámbitos de riesgo de sesgo

Estudio	Ámbitos de riesgo de sesgo							Dictamen	
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7		
Borchert	-	-	+	+	+	+	+	X	-
Choy	-	-	-	+	+	X	X	X	X
Cohen	-	-	-	-	-	+	X	X	X
Fabbrocini	-	-	+	+	+	X	-	X	X
Faghihi	-	-	-	X	X	X	+	X	X
Glaser	+	+	+	+	X	X	X	X	X
Morris	+	+	-	+	X	X	+	X	X
oseboroug	-	-	-	-	-	-	-	X	X
Smith	+	-	+	+	-	+	X	-	-
Wester	+	+	+	+	X	-	+	X	X
Wirta	+	-	+	+	+	+	X	-	-
Woodward	-	-	+	+	-	X	+	X	X
Harii1	+	-	-	-	+	+	X	-	-
Harii2	+	-	-	-	+	+	X	-	-

D1: Generación de secuencias  
 D2: Ocultación de la asignación  
 D3: Enmascaramiento del personal participante  
 D4: Enmascaramiento de los evaluadores  
 D5: Datos de resultados incompletos  
 D6: Información selectiva  
 D7: Sesgo de otras fuentes

Dictamen

+

Fig. 4. Juicios de riesgo de sesgo para los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la revisión sistemática.

de dos de los 6 ensayos [328,333], también era probable que aumentara el grosor de las pestañas (DM: 0.56 mm; IC del 95%: 0.40 a 0.73). Por el contrario, las estimaciones de un solo estudio de un ensayo de ojos emparejados [323] proporcionaron datos indirectos de apoyo a las pruebas a nivel de participante (diferencia mediana 1,00 mm<sup>3</sup>, rango intercuartílico [IQR] -1 a 2,5; n = 26 ojos) (Tabla 6). En general, el nivel de certeza de las pruebas se consideró bajo debido al riesgo de sesgo (rebajado un nivel) y a la inconsistencia (rebajada un nivel).

*Incidencia de eventos adversos oculares*

**Incidencia de hiperemia conjuntival:** Combinando los datos de cinco ensayos de grupos paralelos (n = 828) para este resultado, las estimaciones sugirieron que el bimatoprost podría aumentar el riesgo de hiperemia conjuntival en cinco veces en comparación con la intervención de control (RR 6,09; IC 95%: 1,88 a 19,67) (Fig. 5), aunque las pruebas eran muy inciertas (Tabla 6). Sólo uno de los cuatro ensayos de ojos emparejados informó sobre este resultado (n = 36 ojos) con una breve afirmación de que "no hubo episodios de hiperemia conjuntival" [323]. En general, el nivel de certeza se consideró muy bajo debido al alto riesgo de sesgo (rebajado para dos niveles) y de imprecisión (rebajado para un nivel).

**Incidencia de síntomas o signos adversos en la superficie ocular:** Varios síntomas y signos, incluidos la irritación ocular, el dolor (o escozor) y el prurito, se consideraron relevantes para la superficie ocular y se incluyeron para este resultado. Los datos comunicados por seis ensayos de grupos paralelos y tres ensayos de ojos emparejados se combinaron por separado según el diseño del estudio (Fig. 6). Las estimaciones a nivel de participantes basadas en datos de 60 días a 4 meses sugirieron que los productos para las pestañas que contienen bimatoprost pueden no incrementar el riesgo de síntomas o signos de la superficie ocular (RR 2,38; IC del 95%: 0,59 a 9,61; n = 579) en comparación con una intervención de control. Los resultados agrupados de los datos a 6 meses fueron similares (RR 2,77; IC del 95%: 0,77 a 10,01; n = 306); también lo fueron las estimaciones a nivel ocular (RR 2,12; IC del 95%: 0,23 a 19,40; n = 108 ojos). El nivel de certeza de las pruebas se consideró muy bajo debido al alto riesgo de sesgo (-2) y de imprecisión (-1) (Tabla 6).

**Incidencia de eventos adversos oculares que condujeron al fin del tratamiento:** Nueve de los 10 ensayos de grupos paralelos notificaron incidentes de eventos adversos oculares durante el periodo del ensayo, que llevaron a las participantes a interrumpir la intervención (Fig. 7). Para los ensayos con una duración de 4 meses o menos, los resultados agrupados no sugirieron ninguna prueba de que el uso de productos para el crecimiento de las pestañas pueda afectar al riesgo de los participantes de sufrir eventos adversos locales que den lugar a finalización del tratamiento (RR 1,68; IC 95%: 0,59 a 4,81; n = 686); las pruebas eran muy inciertas. Los resultados fueron comparables cuando se consideraron los datos a nivel de participante comunicados por los ensayos de 6 meses de duración (n = 420) y los ensayos de diseño de ojos emparejados (n = 72 ojos).

Un ensayo documentó un total de 10 episodios de eventos adversos de este tipo, pero no especificó si todos estos incidentes se produjeron en el grupo de intervención [328]. Suponiendo que todos los eventos adversos se produjeran en el grupo de intervención [328], ninguna prueba sugería que el uso de bimatoprost pudiera afectar al riesgo de eventos adversos oculares que provocaran el abandono del tratamiento (RR 3,41; IC del 95%: 0,62 a 18,65; n = 420). En un análisis de sensibilidad que asumió que todos los eventos adversos relevantes ocurrieron en el grupo de control del ensayo Glaser 2015, los resultados combinados fueron similares (RR 0,40; IC del 95%: 0,01 a 12,99). En general, la certeza de las pruebas se consideró muy baja debido a la imprecisión (rebajada un nivel) y al alto riesgo de sesgo asociado a la medición sesgada de los resultados y a la notificación selectiva (rebajado dos niveles). Incidencia de eventos adversos no oculares Se informó de un total de siete eventos adversos no oculares en cuatro de los 14 ensayos. Estos eventos adversos no oculares incluyeron.

- eczema facial [334].
- recurrencia del cáncer [333].
- dolor facial (n = 1) y trastorno disociativo (n = 1) [335].
- eczema (n = 1), dermatitis de contacto (n = 1) y linfoma (n = 1) [330].

Debido al escaso número de eventos adversos no oculares notificados en todos los ensayos, no se realizaron más análisis para este resultado.

**Tabla 6**  
Cuadro resumen de los resultados.

Resultados	Efecto relativo (IC 95%)	Nº de participantes (ECA)	Calidad de las pruebas (GRADE)	Comentarios
<b>Primaria</b>				
Síntomas de ojo seco comunicados por el paciente	Ninguno de los ensayos incluidos informó de este resultado			-
<b>Secundaria</b>				
Signos de la superficie ocular	Ninguno de los ensayos incluidos informó de este resultado			-
Longitud de las pestañas (mm)	<p>≤ 4 meses: DM 1,32 (1.12-1.52)</p> <p>6 meses: DM 1,21 (0.90-1.51)</p>	<p>964 (7)</p> <p>418 (3)</p>	<b>Moderado<sup>a</sup></b>	Los resultados combinados de ensayos de ojos pareados (56 ojos, 2 ECA) sugieren efectos del tratamiento comparables (DM 0,94; IC 95%: 0,49 a 1,39).
Grosor de las pestañas (mm) <sup>b</sup> indirectas	<p>4 meses: DM 0,47 (0.37-0.56)</p> <p>6 meses: DM 0,56 (0.40-0.73)</p>	<p>922 (6)</p> <p>366 (2)</p>	<b>Bajo<sup>a,b</sup></b>	Las estimaciones del único ensayo por pares (26 ojos) proporcionaron pruebas (diferencia mediana 1, IQR: 1 a 2,5).
Hiperemia conjuntival incidente (EA)	RR 6,09 (1.88-19.67)	828 (5)	<b>Muy bajo<sup>a,d</sup></b>	-
Superficie ocular incidente síntomas (EA)	<p>≤ 4 meses: RR 2,38 (0.59-9.61)</p> <p>6 meses: RR 2,77 (0.77-10.01)</p>	<p>579 (4)</p> <p>306 (2)</p>	<b>Muy bajo<sup>a,d</sup></b>	Los resultados combinados de 3 ensayos pareados (108 ojos) sugirieron un riesgo incierto asociado a la intervención (RR 2,12; IC 95%: 0,23 a 19,40).
EA ocular incidente que conduce a abandono del tratamiento	<p>≤ 4 meses: RR 1,68 (0.59-4.81)</p> <p>6 meses: RR 3,41 (0.62-18.65)</p>	<p>686 (6)</p> <p>420 (3)</p>	<b>Muy bajo<sup>a,d</sup></b>	Los resultados de 2 ensayos por pares (72 ojos) fueron similares (RR 0,71, IC 95%: 6.50).

Abreviaturas: EA: eventos adversos; IC: intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; n<sup>o</sup>: número; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo.

- <sup>a</sup> Degradado por riesgo de sesgo (-1).
- <sup>b</sup> Degradado por indirecto (-1).
- <sup>c</sup> Degradado por imprecisión (-1).
- <sup>d</sup> Degradado por alto riesgo de sesgo (-2).

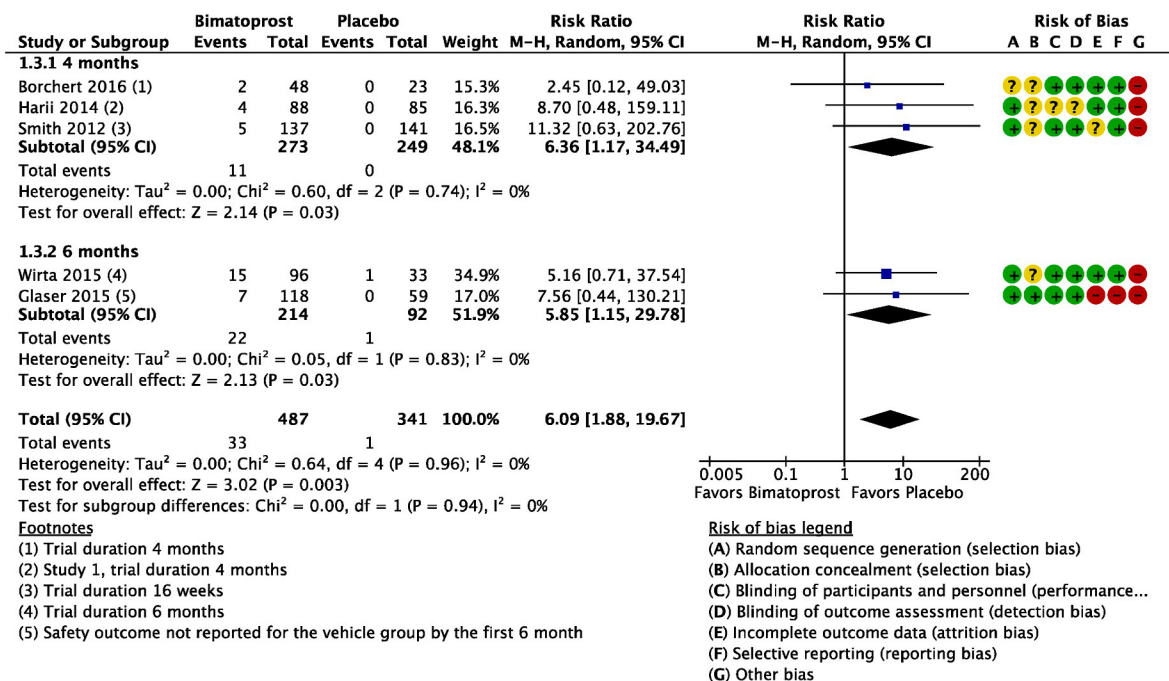


Fig. 5. Incidencia de hiperemia conjuntival



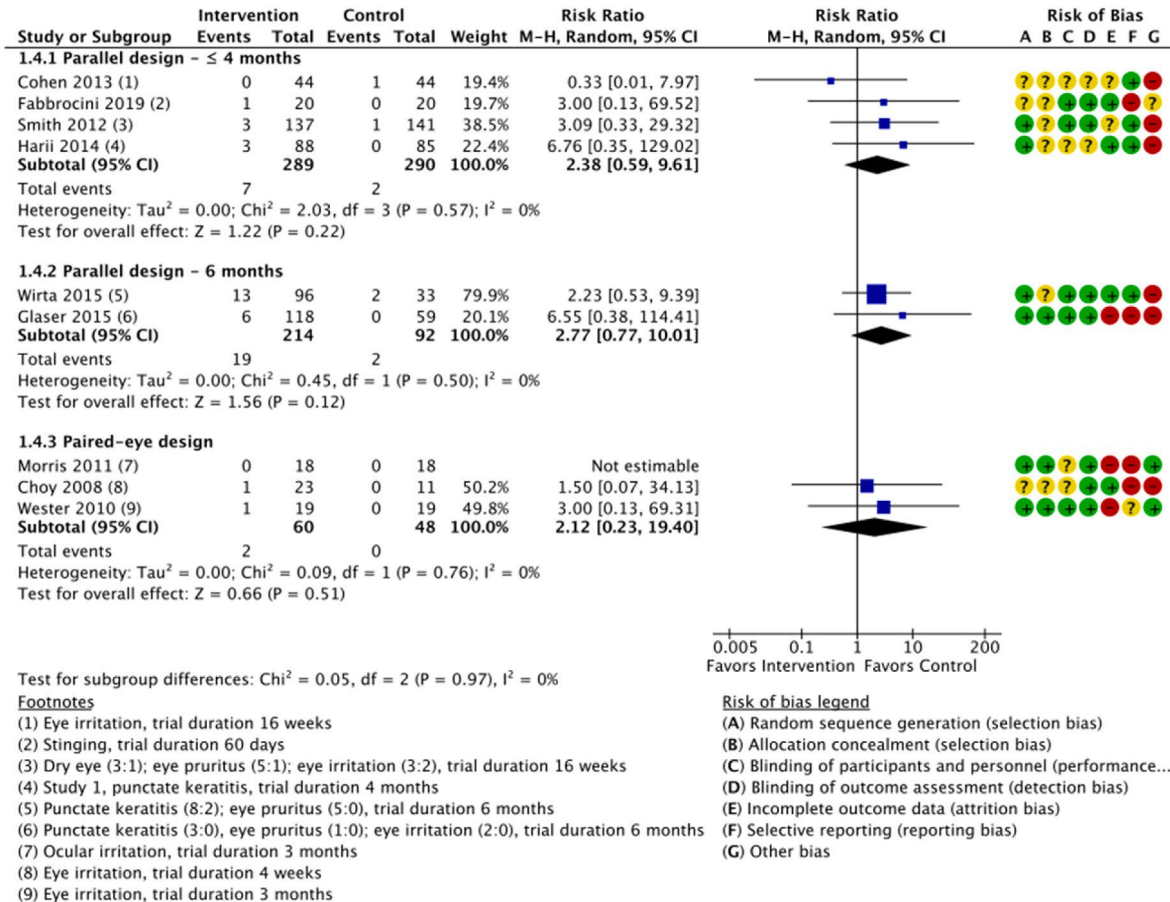


Fig. 6. Incidencia de síntomas o signos adversos de la superficie ocular.

5.2.14.6. *Discusión.* Ninguno de los 14 ensayos elegibles para su inclusión en esta revisión sistemática informó sobre ninguno de los dos resultados primarios preespecificados de la revisión asociados con síntomas y signos de enfermedades de la superficie ocular basados en un cuestionario validado, un sistema de puntuación o exámenes oftalmológicos rutinarios. En consecuencia, dada la falta de bibliografía disponible, no fue posible responder a la pregunta clave de esta revisión sistemática ("¿Se asocia el uso de productos para el crecimiento de las pestañas con síntomas o signos de enfermedad de la superficie ocular?").

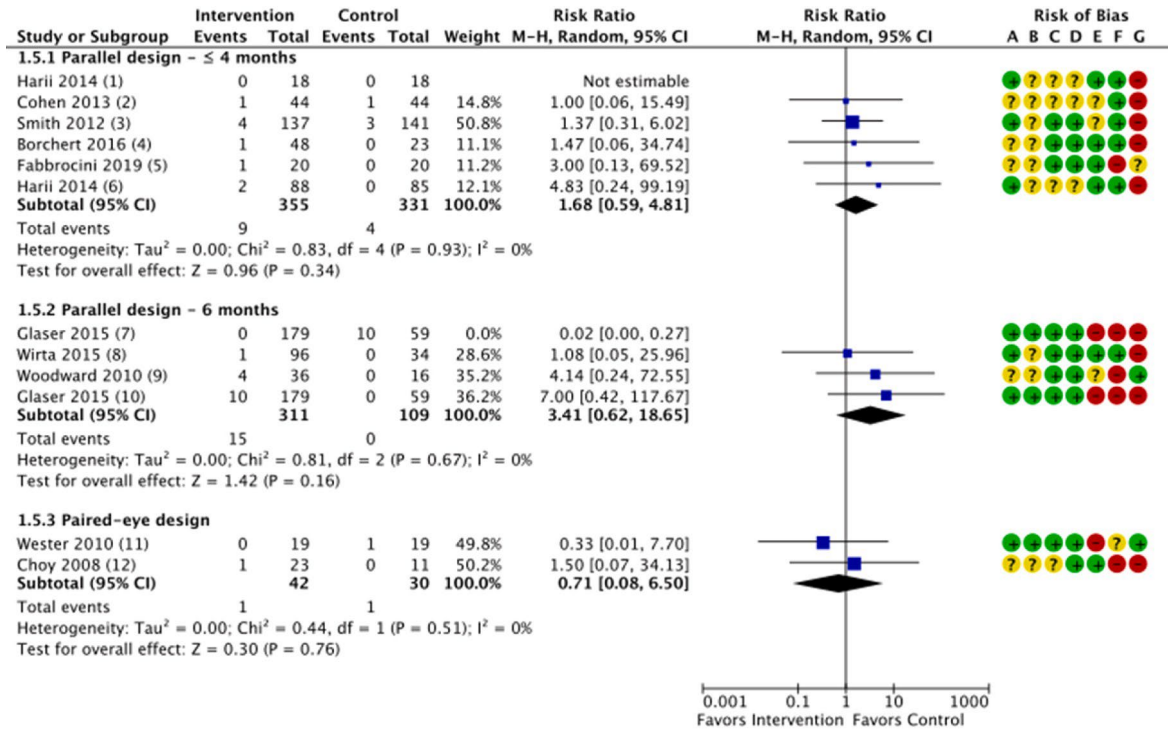
Los sueros para el crecimiento de las pestañas de venta sin receta médica, sobre todo los que contienen bimatoprost, fueron eficaces para aumentar la longitud y el grosor de las pestañas. Sin embargo, los productos para el crecimiento de las pestañas probablemente aumentaron el riesgo de incidentes adversos oculares como la hiperemia conjuntival, en comparación con el uso de un placebo, tras 4-6 meses de uso; este hallazgo fue coherente con la bibliografía [314] aunque las pruebas fueron de muy baja certeza. Aunque no se midieron como resultados del estudio, la mayoría de los ensayos incluidos informaron de incidentes adversos de síntomas o signos relacionados con enfermedades de la superficie ocular, como irritación ocular, sensación de escozor, prurito o MGD; se trata de efectos adversos comunes encontrados en pacientes que utilizan AGP [174,260,261], como se describe en la sección 5.2.13.

Dado que también se sabe que otros medicamentos para el glaucoma que no contienen prostaglandinas aumentan el riesgo de ojo seco, sólo se incluyeron los ECA que examinaron la eficacia y la seguridad de los sueros para el crecimiento de las pestañas que contenían PGA, para evitar los efectos de arrastre del uso anterior de otros medicamentos contra el glaucoma. Para reducir los sesgos asociados con los síntomas notificados por los pacientes o las mediciones de los signos clínicos asociados con la enfermedad de la superficie ocular, esta revisión actual incluyó sólo ECA y excluyó los cuasialeatorios y los estudios observacionales, que se desviaron del protocolo original. La ausencia de pruebas en los síntomas notificados por los pacientes (medidos mediante cuestionarios estructurados) o los signos de la superficie ocular determinados mediante exámenes clínicos, ya sea como resultados de eficacia o de seguridad, en los ECA que incluían productos para el crecimiento de las pestañas pone de manifiesto la gran falta de pruebas en el conocimiento actual sobre la seguridad y eficacia de dichos productos.

Hasta la fecha, sólo un estudio clínico, aunque no se trata de un ensayo aleatorizado, ha intentado evaluar el efecto del bimatoprost como producto para el crecimiento de las pestañas específicamente sobre la superficie ocular utilizando un cuestionario validado sobre el ojo seco y un conjunto de evaluaciones de la superficie ocular que incluyen el tiempo de ruptura de la lágrima no invasivo, la tinción de la superficie ocular, la gradación del enrojecimiento ocular y la osmolaridad de la lágrima [336].

De todos los ensayos elegibles para su inclusión en esta revisión, el bimatoprost fue el producto para el crecimiento de las pestañas más estudiado, lo que pone de manifiesto su predominio en el ámbito de los ensayos y la limitada amplitud de las pruebas sobre otros productos para el crecimiento de las pestañas. Muy pocos estudios que examinaran otros AGP en sueros de venta libre para el crecimiento de las pestañas cumplieron los criterios de elegibilidad de la revisión. De los estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad, los principios activos incluían: latanoprost [322,326], 15-ceto fluprostenol isopropil éster [337] y de-cloro etilcicloprostenolamida [325]. Al igual que el bimatoprost, el latanoprost se utiliza habitualmente en el tratamiento farmacológico del glaucoma y, en esta indicación, son frecuentes los informes sobre sensación de quemazón e hiperemia bulbar y limbal [338]; sin embargo, no se notificaron efectos adversos oculares en los ensayos en los que se utilizó latanoprost para el crecimiento de las pestañas [322,326]. El PGA, éster isopropílico de 15-ceto fluprostenol, tiene efectos secundarios potenciales similares a los del bimatoprost (prurito ocular, hiperemia conjuntival, hiperpigmentación cutánea, irritación ocular, síntomas de ojo seco y eritema del párpado) [337]. Sin embargo, la exposición de 4 semanas a este principio activo sólo produjo 1 acontecimiento adverso ocular en la pequeña muestra de 20 participantes. Aparte de los datos anecdóticos y del único ensayo incluido en esta revisión, no existen otros datos publicados sobre el perfil de eventos adversos oculares o perioculares de la de-cloroetilcicloprostenolamida. La falta de pruebas no implica una mayor seguridad de estos compuestos; independientemente de la estructura química, los AGP son compuestos que tienen la capacidad de alterar la estructura y la función del organismo, lo que da lugar a su clasificación como fármacos. Algunos países, como Canadá, prohíben la inclusión de prostaglandinas en los productos cosméticos [239].





**Footnotes**

- (1) Study 2, trial duration 4 months
- (2) Itching, redness, and irritation of upper eyelids; eye irritation; trial duration 16 weeks
- (3) Trial duration 16 weeks
- (4) Facial eczema; trial duration 4 months
- (5) Stinging and heaviness ocular sensation; trial duration 60 days
- (6) Study 1, dry eye and facial pain; trial duration 4 months
- (7) Assuming all events occurred in the control group
- (8) Trial duration 6 months
- (9) Conjunctival and eyelid hyperemia; trial duration 6 months
- (10) Assuming all events occurred in the intervention group; trial duration 6 months
- (11) Eye irritation (0:1), unit of analysis was eye
- (12) Eye irritation (1:0), unit of analysis was eye

Fig. 7. Incidencia de eventos adversos oculares que condujeron a la interrupción del tratamiento

En un artículo de revisión publicado recientemente, se revisó narrativamente el perfil de seguridad de los productos PGA para el crecimiento de las pestañas, en particular de su asociación con la pigmentación del iris, basándose en los resultados de ensayos aleatorizados y estudios observacionales [314]. Del mismo modo, la infranotificación de los efectos adversos oculares fue común en ambos diseños de estudio. Los autores de la revisión también abogaron por instrumentos validados y sensibles para detectar y controlar los cambios oculares o perioculares [314].

Con base en las mejores pruebas disponibles en la actualidad, debe advertirse a los pacientes de que corren un mayor riesgo, como mínimo, de sufrir hiperemia conjuntival si deciden utilizar un producto para el crecimiento de las pestañas.

**5.2.14.7. Implicaciones para la investigación.** Para informar mejor a los pacientes, los médicos y los responsables políticos sobre si los productos para el crecimiento de las pestañas se asocian con el desarrollo o la progresión de síntomas o signos de la superficie ocular, los ensayos futuros deberían.

- cuantificar los síntomas notificados por los pacientes mediante cuestionarios fiables y válidos [339];
- evaluar los parámetros de la película lagrimal mediante técnicas clínicas estandarizadas y sistemas de puntuación estándar (o de consenso) [339];

- enmascarar a los participantes, al personal del ensayo y a los médicos investigadores que evalúan a los participantes en las visitas de seguimiento con respecto a las asignaciones de tratamiento;
- considerar el tamaño de la muestra y la potencia estadística en función de las puntuaciones cambiadas en síntomas.

Asimismo, otros puntos en los que se puede profundizar para futuras investigaciones pueden ser las comparaciones directas de la seguridad y eficacia de otros AGP; las formulaciones en gel frente a las de solución de los productos; los productos conservados frente a los no conservados (o los diferentes conservantes en estos productos; efectos a más largo plazo (>6 meses), así como la reversibilidad de signos y síntomas de la superficie ocular tras el cese del tratamiento.

**5.2.14.8. Conclusiones.** Mediante el uso de herramientas de medición válidas y fiables, actualmente existe una ausencia de pruebas basadas en ECA de alta calidad que examinen los signos o síntomas de la enfermedad de la superficie ocular asociados al uso de productos para el crecimiento de las pestañas. Se necesitan ensayos futuros para aclarar mejor los efectos de los productos para el crecimiento de las pestañas sobre los signos y síntomas de la enfermedad de la superficie ocular.

**5.2.15. Retinoides**

Los retinoides son un derivado de la vitamina A y pueden ser naturales o sintéticos. Existen muchas formulaciones de retinoides, desde los productos de venta libre hasta los que deben ser recetados por un profesional de la visión. Una de las principales razones de su uso es reducir las arrugas [340].

Sin embargo, uno de los metabolitos de la vitamina A, la isotretinoína (ácido 13-*cis* retinoico), ha demostrado ser perjudicial para la salud de las glándulas meibomianas [341,342]. Este compuesto inhibe la proliferación celular, aumenta la muerte celular, altera la expresión génica, modifica las vías de señalización y promueve la expresión de mediadores inflamatorios y proteasas en las células epiteliales de las glándulas meibomianas. Estos efectos pueden ser responsables, al menos en parte, de la inducción de la MGD relacionada con el AR 13-*cis* [223,342].

### 5.2.16. Ácido salicílico

El ácido salicílico tópico es un agente queratolítico o exfoliante dermatológico disponible cosméticamente. Se comercializa para tratar el acné y la caspa (tanto seborreica como psoriásica), y para eliminar callos, durezas y verrugas de la piel [343]. También se ha estudiado para aclarar la piel en pacientes asiáticos [344] y para tratar la hiperpigmentación postinflamatoria en pieles oscuras [345]. Los productos que contienen ácido salicílico no deben colocarse cerca de los ojos debido al riesgo de reacciones alérgicas graves, toxicidad de la superficie ocular y quemaduras químicas [343,346,347]. La similitud en el envase entre los lubricantes oculares y el ácido salicílico tópico se ha señalado como un problema potencial y causa de aplicación errónea de ácido salicílico en el ojo [346,347].

### 5.2.17. Goma laca

La goma laca se fabrica raspando la corteza de los árboles en busca de secreciones en forma de túnel de la hembra del escarabajo de la laca *Kerria lacca*. Se calienta y luego se seca para aislar las secreciones y se mezcla con alcohol etílico para hacer goma laca líquida. Se utiliza en el maquillaje de ojos para aglutinar la máscara de pestañas y emulsionar las cremas hidratantes [348]. En una publicación se informó de que seis pacientes habían desarrollado dermatitis alérgica de contacto por una máscara de pestañas que contenía goma laca, lo que se confirmó con pruebas de parche [349].

### 5.2.18. Talco

El talco, un mineral de silicato hidratado, es un agente de carga utilizado en los polvos cosméticos. Es un elemento común que se encuentra en las sombras de ojos, creando una textura sedosa [350]. Aunque la dermatitis alérgica de contacto puede atribuirse directamente al talco, hay una cuestión mucho más preocupante, que es la contaminación. Se ha confirmado que el talco está contaminado con diferentes tipos de amianto (tremolita antofilita, amianto actinolita) en todo el mercado mundial [350,351]. Los minerales que forman el amianto se crean en condiciones geológicas similares a las del talco, lo que puede explicar la contaminación antes de la producción del producto cuando no se toman las precauciones adecuadas en la minería. Los productos cosméticos de polvo facial se consideran un riesgo de inhalación de amianto [350,351]. El amianto ha sido identificado como agente causante de enfermedades pulmonares graves (cáncer, mesotelioma, efusión/fibrosis/placas pleurales, asbestosis) y cánceres (renal, orofaríngeo, gastrointestinal, ovárico) [350-352]. Resulta especialmente preocupante que se haya identificado amianto en cosméticos modernos comercializados para niños [350,353-355]. Aunque normalmente no existen juntas reguladoras federales específicas encargadas de comprobar los ingredientes de los cosméticos, la FDA estadounidense se vio obligada a realizar revisiones periódicas para detectar la contaminación por talco, que comenzaron en 2019. La repetida presencia detectable y la falta de autorregulación de la industria cosmética promovieron estas revisiones [353]. La última actualización se publicó el 21 de octubre de 2021 [356]. El talco puede recibir diferentes nombres en las etiquetas de los productos: talco cosmético, talco, polvo de talco, tiza francesa, talco de silicato de magnesio y talco (MG3H2(SiO3)4) (1068-1069). Los consumidores deben saber que los productos etiquetados como "sin amianto" pueden contener legalmente hasta un 1% de amianto según las definiciones del gobierno de EE.UU. [353]. Para quienes estén preocupados por los riesgos del amianto-talco, existen en el mercado otros agentes de carga que pueden utilizarse, como el almidón de maíz, la mica, el nitrato de boro, la sílice, el polvo de arroz, la harina de avena y el polvo de seda [357].

### 5.2.19. Aceite del árbol del té y terpinen-4-ol

Como se describe en el informe del Subcomité de Medicamentos y Procedimientos Electivos [358], el aceite del árbol del té y su ingrediente más activo, el terpinen-4-ol (T4O), reducen eficazmente el recuento de ácaros en la blefaritis por *Demodex* [359-363]. Los ácaros *Demodex* mueren a los 88 minutos de la exposición *in vitro* al 1% de T4O y en 40 minutos al 4% de T4O [363,364].

Estos hallazgos han llevado al desarrollo de productos para los párpados que contienen hasta un 4% de aceite del árbol del té o T4O para su uso en el tratamiento de la demodicosis ocular [362,364, 365]. De hecho, la Academia Americana de Oftalmología recomienda: "Normalmente, una exfoliación diaria de los párpados con un 50% de aceite del árbol del té y un masaje de los párpados con una pomada de aceite del árbol del té al 5% se encargará de la infestación por *Demodex* ocular" [366].

Los productos con aceite del árbol del té no sólo se venden para el tratamiento de la blefaritis por *Demodex*. El aceite del árbol del té y el T4O, en concentraciones de hasta el 1%, también se anuncian como desmaquillantes de ojos, hidratantes, tónicos y limpiadores para párpados, pestañas y extensiones de pestañas [367-370]. Sin embargo, este uso cosmético, especialmente de forma crónica, puede ejercer efectos adversos sobre la superficie ocular y los anexos. Para explicarlo [a] la exposición de células epiteliales de glándulas de Meibomio humanas al 1% de T4O mató todas las células en 90 min *in vitro*. La disminución de la concentración de T4O 10 veces hasta el 0,1% mató a la mayoría de las células en 24 h, y la exposición de las células al 0,01% de T4O durante cinco días redujo significativamente la supervivencia celular [371]; [b] el aceite del árbol del té es un disruptor endocrino y posee actividades antiandrógenas (por ejemplo, 0,005% de aceite del árbol del té) y estrogénicas (por ejemplo, 0,025% de aceite del árbol del té) [372-374]. La deficiencia de andrógenos es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la MGD y la enfermedad ocular seca [375,376], mientras que el estrógeno puede favorecer estas afecciones [223,375,376]; [c] el aceite del árbol del té en concentraciones subletales (0,1-0,25%) puede contribuir al desarrollo de resistencia a los antibióticos [377]; [d] el aceite del árbol del té causa dermatitis alérgica de contacto con una prevalencia del 0,7% en pacientes sometidos a pruebas con parches [378]; y [e] se ha informado de que el aceite del árbol del té induce la ginecomastia prepuberal en niños [374].

Se sabe que el T4O aumenta la permeabilidad cutánea y penetra rápidamente en la epidermis [379-383]. Tras la aplicación, alrededor del 2-4% de los ingredientes del aceite del árbol del té atraviesan la piel, y aproximadamente el 0,23-0,37% de estos productos se retienen al cabo de 24 h [371,381]. Si tal farmacodinámica se produce en el párpado, esto generaría cantidades de T4O entre el 0,2% (permeación) y el 0,02% (retención). Estos niveles de T4O matan o disminuyen significativamente la supervivencia de las células epiteliales de las glándulas de Meibomio humanas [371]. En consecuencia, el uso crónico de productos de maquillaje ocular que contengan aceite del árbol del té y/o T4O puede provocar secuelas tóxicas. Es necesaria la investigación clínica para determinar el impacto de la aplicación diaria de aceite del árbol del té y T4O en los márgenes de los párpados. Además, como se ha recomendado recientemente, los oftalmólogos deben ser conscientes del potencial de alteración endocrina y advertir a los pacientes sobre la exposición repetida al aceite del árbol del té o al T4O [371].

## 5.3. Resumen

Aunque no se disponga de datos farmacocinéticos sobre muchos ingredientes cosméticos, es importante tener en cuenta que la piel de los párpados es relativamente fina y permite la fácil penetración o absorción de sustancias químicas [371,384]. Además, los cosméticos oculares aplicados externamente pueden migrar a la superficie ocular, pasar a la película lagrimal y provocar efectos negativos [53,60, 63,169,385-388]. Por ejemplo, los compuestos que migran pueden obstruir los orificios terminales de las glándulas de Meibomio y disminuir la llegada de meibum al borde del párpado y a la película lagrimal, aumentando así la hiperosmolaridad de la película lagrimal, desencadenando síntomas de incomodidad y favoreciendo la inflamación y el daño de la superficie ocular [169,385-387]. Dado que las personas pueden aplicarse varios tipos de maquillaje ocular varias veces al día, todos los días, es muy posible que estas sustancias químicas se acumulen y afecten a la salud ocular.

## 6. Productos cosméticos para los ojos

### 6.1. Pinceles y esponjas para maquillaje de ojos

Además del maquillaje en sí, los aplicadores de maquillaje pueden tener un impacto en la superficie ocular y la salud de los anexos. Los principales tipos de aplicadores de maquillaje son los pinceles y las esponjas. La principal preocupación en relación con los aplicadores de maquillaje es la posibilidad de que estos instrumentos actúen como reservorios para el crecimiento microbiano. Los aceites de la piel, los restos de piel y la humedad pueden crear un

caldos de cultivo para los microbios. Se determinó que las esponjas tienen la mayor superficie y, por tanto, recogen la mayor cantidad de células cutáneas que cualquier otro aplicador [389]. Un estudio informó de que todos los cepillos y esponjas de los que se tomaron muestras en 100 utensilios diferentes de salones de belleza estaban contaminados con *Staphylococcus aureus*; el 69,6% de las esponjas y el 81,8% de los cepillos tenían *Pseudomonas aeruginosa*; y se encontraron hongos en el 51,5% de las esponjas y el 30,3% de los cepillos examinados [390]. Se han encontrado *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* en esponjas de celulosa y nailon [391]. Otro estudio encontró *Enterobacteriaceae* y especies de hongos además de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Citrobacter freundii* en batidoras de belleza (un tipo de esponja) [392].

Para minimizar la probabilidad de contaminación cruzada y la propagación de la infección, es habitual el uso de aplicadores desechables de un solo uso (como varitas de rímel, cepillos y esponjas) y las estrategias para desinfectar los aplicadores y las esponjas contaminados incluyen el uso de alcohol isopropílico al 60-80% o alcohol etílico [393]. También se está estudiando la desinfección mediante sistemas UV/UVC [393]. Sin embargo, su eficacia en materiales turbios (por ejemplo, barras de labios o geles espesos) es limitada [394].

Algunas esponjas pueden estar hechas de látex, por lo que es importante que las personas alérgicas al látex elijan versiones sin látex [395]. Las esponjas de maquillaje "de goma", por su parte, se han asociado en el pasado con la dermatitis de contacto. Las esponjas modernas utilizan sobre todo materiales a base de poliéster y silicona [396,397]. Se recomienda limpiar las esponjas después de cada uso, con un limpiador facial suave o champú para bebés [395] y guardar las esponjas limpias en un lugar seco para evitar la contaminación microbiana [391].

Una brocha de maquillaje consta de tres partes principales: las cerdas, la virola y el mango. La virola es la parte metálica del pincel que mantiene las cerdas en su sitio [398,399]. Los pinceles de maquillaje pueden estar hechos de fibras sintéticas (nailon, poliésteres) o de pelo animal. Las alergias de contacto pueden producirse con las de pelo animal o nailon [400]. También se ha documentado la aparición de alergias de contacto en alérgicos al níquel cuando la virola del pincel está fabricada con níquel [401].

La página web [acne.org](http://acne.org) recomienda el uso de dedos limpios para aplicar el maquillaje, siempre que sea posible, para evitar la irritación excesiva de los aplicadores gruesos [400]. Otra recomendación es limpiar las brochas de maquillaje con regularidad, a intervalos semanales con champú para bebés o un limpiador facial suave [400]. Se ha informado de que los limpiadores, incluidos los de base alcohólica, los tensioactivos, las toallitas y los champús de todo tipo lograron eliminar *el Staphylococcus aureus* de las brochas de maquillaje. Esto simplifica la limpieza, ya que puede realizarse con éxito con diversos productos [402].

## 6.2. Rizadores de pestañas

El uso de rizadores de pestañas se ha asociado a eventos adversos. Se ha descrito dermatitis de contacto secundaria al níquel de los rizadores de pestañas [403,404], así como dermatitis secundaria a un antioxidante en los rellenos de goma de los rizadores de pestañas [405]. También se ha informado de una lesión ocular penetrante producida por un rizador de pestañas [406]. Para más información sobre el rizado de pestañas, consulte la sección 7.1.1.

## 6.3. Pestañas postizas y delineadores metálicos

Dados los problemas asociados a los pegamentos para párpados (véase el apartado 7.1.5), las empresas han tratado de encontrar alternativas para evitar por completo el uso de pegamentos. Una de estas innovaciones ha sido el desarrollo de las pestañas magnéticas, adheridas a un delineador de ojos de aplicación gruesa que contiene metal o imanes a ambos lados de las pestañas naturales. Varios artículos describen artefactos de IRM relacionados con las pestañas magnéticas y los delineadores metálicos [407, 408], así como un efecto mecánico en los párpados [409]. El uso de imanes y maquillaje metálico cerca del ojo se ha asociado con la pérdida de pestañas (debido al peso aplicado), reacciones alérgicas al metal, así como abrasiones corneales. Las pestañas postizas, a su vez, pueden causar entropión [410].

## 6.4. Base

La base es un cosmético que se utiliza para igualar el tono de la piel, actuar como base para otros cosméticos y cubrir las imperfecciones [411-414]. Se ha señalado que la piel alisada es un marcador de belleza realizada [415]. Aunque la base está hecha para aplicarse en la cara, también se aplica a menudo en los párpados como base para las sombras de ojos. Las bases de maquillaje pueden comercializarse bajo distintas categorías, pero se suministran sobre todo como emulsiones líquidas o en crema, pasteles anhidros, barras y polvos prensados o sueltos [411-414]. Los principales componentes de las bases de maquillaje se describen en la Tabla 7. El protector solar también es un aditivo habitual de las bases de maquillaje [411-414]. Aunque las bases de maquillaje están pensadas para permanecer sobre la piel, la migración de los cosméticos a la película lagrimal es un fenómeno que se observa con frecuencia [416, 417]. Algunas de las preocupaciones que suscitan los ingredientes de las bases de maquillaje que acaban en contacto con la superficie ocular son los riesgos asociados a los ingredientes que contienen, como la dermatitis de contacto [418], y la contaminación microbiana y por sustancias pesadas [419]. contaminación por metales [419].

## 6.5. Sombras

Las sombras de ojos son productos pigmentados que se aplican en los párpados para favorecer la apariencia de unos ojos más grandes o que se utilizan para dar color a la moda. Las sombras de ojos se presentan en forma de polvos, cremas y lápices [420-422]. Los polvos se componen principalmente de un agente voluminizador, como el talco o la mica, mezclado con pigmentos. Las sombras de ojos en crema se componen de pigmentos en un emoliente como el petrolato, la lanolina o la manteca de cacao. Pueden ser anhidras o contener agua [420-422]. Tanto las sombras de ojos en polvo como en crema suelen aplicarse con un aplicador o pincel seco y suave con punta de esponja. También pueden aplicarse con la yema de un dedo limpio [420-422]. Las sombras de ojos en barra contienen pigmentos a base de vaselina con ceras añadidas para mantener la consistencia necesaria para su formación en barra. Pueden aplicarse directamente sobre el párpado, pero después suelen difuminarse *in situ*, con pinceles o esponjas [420,421].

Los irritantes cosméticos de las sombras de ojos incluyen pigmentos, purpurinas y partículas metálicas, que se tratan en otras secciones de este informe [420-422]. Todos los tipos de sombras de ojos son susceptibles al crecimiento microbiano, incluso los polvos [129,422]. Deben evitarse los "probadores" en salones de belleza con cosméticos abiertos [422]. A modo de ejemplo, un estudio demostró que el 67% de 1345 muestras individuales de sombra de ojos obtenidas en tiendas minoristas estaban contaminadas con una o más especies de microorganismos representantes de los géneros *Staphylococcus* sp., *Micrococcus* sp., *Corynebacterium* sp., *Acinetobacter* sp., *Bacillus* sp. y *Moraxella* [129]. La aplicación de sombra de ojos en polvo se ha asociado con la tinción grave de la córnea y las puntuaciones subjetivas de irritación [423].

El potencial de traumatismo existe en el caso de cualquier cosmético aplicado con un aplicador. Un caso documentado mostró una deposición de sombra de ojos en polvo bajo el borde del colgajo post-LASIK creado 6,5 años antes. La paciente se "golpeó" accidentalmente mientras se aplicaba la sombra. Esto obligó a levantar el colgajo, retirar el cosmético y volver a colocar el colgajo [424]. Siempre debe tenerse cuidado de permanecer inmóvil mientras se aplican cosméticos cerca del ojo.

## 6.6. Primers para maquillaje de ojos

Los primers para ojos se comercializan para ayudar a que las sombras de ojos se apliquen con más suavidad y se conserven durante más tiempo, minimizar la migración del producto de delineado, evitar la formación de pliegues y ayudar a iluminar los ojos cubriendo las deficiencias de la piel [425]. Los primers crean una base de adherencia para el resto de cosméticos oculares. Los primers para maquillaje de ojos suelen contener ingredientes a base de silicona o silicona como la dimeticona y los siloxanos D4 y D5. La primera es un irritante reconocido de la piel que puede causar sequedad, brotes de acné y reacciones alérgicas; los segundos son disruptores endocrinos que pueden causar daños hepáticos [426,427]. Otros ingredientes comunes son la mica natural o sintética, que se utiliza para crear brillo [428]. El material de silicato que compone la mica puede causar irritación ocular, reacciones alérgicas y migrar a tejidos delicados [53].



Tipo	Definición	Ejemplos
Pigmentos	Colorantes	dióxido de titanio, óxido de zinc, caolín, óxidos de hierro
Agentes opacificantes	Sustancias que reducen el aspecto claro o transparente de productos cosméticos. Algunos agentes opacificantes se utilizan en el maquillaje de la piel para ocultar manchas.	ácido mirístico, ácido palmítico, succinato de celulosa, succinato potásico de celulosa
Agente tensioactivo emulsionante	Tensioactivos que ayudan a formar emulsiones reduciendo la tensión superficial de las sustancias a emulsionar.	ácido esteárico, ácido palmítico, lecitina, goma de celulosa
Agentes reductores de la viscosidad	Sustancias que disminuyen el espesor de los productos cosméticos líquidos.	Agua, butilenglicol, hexilenglicol, etoxidiglicol, dipropilenglicol, aceite mineral, propilenglicol, goma de celulosa
Antioxidantes	Ingredientes que previenen o ralentizan el deterioro debido a la reacción de productos químicos con el oxígeno.	tocoferoles/vitamina E, vitamina C, ácido ferúlico, niacinamida, té verde
Acondicionadores de la piel/suavizantes/emolientes	Ingredientes que actúan como lubricantes en la superficie de la piel, lo que le confiere un aspecto suave y terso	tocoferoles/vitamina e, escualeno y escualeno, aceite mineral, ciclometicona, propilenglicol, dimeticona, succinato de celulosa, succinato potásico de celulosa, coco-caprilato
Humectante protector de la piel	Ingredientes que frenan la pérdida de humedad de un producto durante su uso.	Glicerina, propilenglicol, succinato de celulosa, succinato de celulosa potásica
Ajustadores de pH	Ingredientes que se usan para controlar el pH de los productos cosméticos.	Ajustador del pH
Agentes de carga/Control del brillo	Ingredientes sólidos no reactivos que se utilizan para diluir otros sólidos o para aumentar el volumen de un producto.	trietanolamina (té)
Fragancias	Aromas	talco, sílice, silicato de aluminio y magnesio, celulosa, mica, oxicloloro de bismuto
Antiespumante	Ingredientes que reducen la tendencia de los productos terminados a generar espuma cuando se agitan.	No identificado/propio, propilenglicol
Conservantes		Dimeticona
		metilparabeno, parabeno, fenoxietanol, etilhexilglicerina

### 6.7. Máscara de pestañas o rímel

Un medio tradicional para acentuar la zona periorcular es la aplicación de máscara de pestañas o rímel. Existe una panoplia de productos en el mercado que pueden contener diversos pigmentos, ceras, talco y resina. Cuando se aplican a las pestañas, les dan un aspecto más oscuro y espeso. Con la máscara líquida, estos ingredientes se adhieren a las pestañas al secarse y dan como resultado un realce temporal de las pestañas. Los ingredientes de la máscara pueden migrar a la superficie ocular con el parpadeo. En algunos casos, el maquillaje se aplica en la membrana mucosa de la unión mucocutánea del margen del párpado, lo que puede bloquear las glándulas de Meibomio y contribuir a la enfermedad del ojo seco [135,416]. Los tratamientos del ojo seco pueden, a su vez, hacer más probable la migración del maquillaje, contaminando la superficie ocular y provocando un aumento de la frecuencia de parpadeo, un bucle de retroalimentación positiva que puede hacer que el usuario no pueda continuar con sus cosméticos periorculares [388,416]. Se ha documentado que el rímel obstruye el conducto nasolagrimal y los canaliculos [429], causa pigmentación y un mascaroma (masa compuesta de queratina con rímel) en la conjuntiva palpebral [47,430] y se asocia con milfosis (pérdida de pestañas) o madarosis (pérdida de cejas o pestañas) [431,432]. La contaminación de los cosméticos, ya sea por uso compartido o por una fabricación o formulación deficientes, aumentará aún más el riesgo de infección [126,130,433,434]. La elección de los conservantes, por ejemplo, es muy importante para los fabricantes; de lo contrario, los aceites de los cosméticos pueden favorecer la infestación por ácaros *Demodex* que pueden contribuir a la blefaritis [53,435]. En general, el uso de productos cosméticos oculares y la necesidad asociada de manipulación de los párpados conlleva un mayor riesgo de síntomas oculares [135,416,436].

El traumatismo corneal es una complicación reconocida de los bastoncillos aplicadores de rímel [437], y se ha asociado a úlceras corneales por *Pseudomonas* [438]. También se ha informado de dermatitis de contacto a diversos productos químicos, como conservantes, antioxidantes, emolientes, resinas, pigmentos que contienen níquel y aditivos perlados, goma laca en el rímel [439] y cera de rímel [249].

### 6.8. Maquillaje con alto contenido en agua

El agua se utiliza en cosmética como disolvente y agente portador de otros ingredientes. Se encuentra casi universalmente en los cosméticos [440,441]. Los cosméticos de fórmula en crema se componen en un 60-85% de agua, una loción hasta en un 90%, y el gel de ducha o los champús hasta en un 95% [442]. El agua del grifo, desionizada, destilada y desmineralizada puede incluirse en los cosméticos

[443]. La elección del tipo de agua a utilizar depende del objetivo del producto. El agua del grifo no es apropiada para las formulaciones de jabón debido a los iones metálicos y minerales que alteran las formulaciones [443]. Al agua desionizada y desmineralizada se le han eliminado el sodio, el calcio y el magnesio, además de los iones metálicos, lo que las convierte en mejores opciones. El agua destilada tiene un pH más bajo (4,5-5,0), lo que es deseable para algunas formulaciones cosméticas [443].

Una preocupación medioambiental es la cantidad de agua que se necesita para limpiar y procesar los productos cosméticos de base acuosa. Estos miles de litros/galones de agua suelen denominarse "agua virtual" [442,444]. Algunas empresas han empezado a utilizar "agua gris", agua dulce mezclada con aguas residuales, en elementos de la producción cosmética que no se incorporan directamente al propio producto [444].

"Actividad del agua" es el término que se da para describir la disponibilidad de agua en un producto. Cuanto mayor es la actividad del agua, mayor es el potencial de crecimiento microbiano [434,445,446]. En un estudio de microorganismos cultivados de cosméticos de mostrador abierto, las máscaras de pestañas presentaban la mayor diversidad bacteriana. La mayor actividad acuosa de las máscaras de pestañas conlleva una mayor probabilidad de depósitos microbianos procedentes del entorno y de la superficie de las pestañas, lo que puede hacer que el producto sea más susceptible a las infecciones [434]. Muchas empresas cosméticas han empleado envases "antiactividad del agua" para ayudar a reducir el crecimiento microbiano en los productos. Estas precauciones incluyen el uso de frascos resistentes al vapor, filmstrip, recubrimientos de películas repelentes al vapor o hidrogeles de poliacrilamida para recubrir los envases y desalentar el crecimiento de microorganismos [447-449].

También hay ingredientes que pueden añadirse a los cosméticos para reducir la actividad del agua. Estos ingredientes incluyen glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, sales (sales del Mar Muerto) y mezclas de estos ingredientes. Hasta la fecha, no se ha identificado ninguna relación lineal entre los niveles específicos de estos ingredientes y la actividad del agua [447-449].

### 6.9. Delineador de ojos

La aplicación de delineador directamente en el margen del párpado, en la unión mucocutánea, puede predisponer a los individuos a la migración de material cosmético a la superficie ocular [416], así como a la disfunción de las glándulas de Meibomio [450]. Los colirios que contienen lípidos y los aerosoles liposomales pueden ser más propensos a migrar a través del margen del párpado, lo que favorece la contaminación de la superficie ocular con producto cosmético [451,452]. La administración de terapias tópicas puede verse comprometida por la interacción con el delineador; el efecto lubricante rico en lípidos de las gotas instiladas puede verse contrarrestado por los productos cosméticos que se mezclan en la película lagrimal [388]. Un estudio



de Nueva Zelanda descubrió que se podían identificar partículas de purpurina cosmética en la película lagrimal con el uso de un delineador de ojos cosmético que contenía ceras, aceites y pigmentos hipofóbicos, con un pico a los 10 min de la aplicación del producto [63].

Para eliminarlos, el delineador de ojos y el rímel resistentes al agua requieren desmaquillantes oculares más astringentes, que pueden suponer riesgos adicionales para la superficie ocular [453]. Además, los productos cosméticos no suelen utilizarse de forma aislada, y la aplicación de extensiones de pestañas puede combinarse con el uso de rímel y delineador. El efecto aditivo de múltiples productos aumenta aún más el riesgo de inflamación, de reacciones alérgicas inmunomediadas o de infección por contaminación bacteriana y fúngica [454]. Una forma de mitigar este riesgo es con el uso de ácido hipocloroso, una solución de limpieza segura con amplias propiedades antivirales, antifúngicas y antimicrobianas y una opción que no compromete la funcionalidad de los distintos pegamentos utilizados para las extensiones [455].

#### 6.10. Sueros para el crecimiento de las pestañas

Véanse las secciones 5.2.13 sobre análogos de prostaglandinas, y la sección 5.2.14 para la revisión sistemática de los sueros para el crecimiento de las pestañas.

#### 6.11. Cremas blanqueadoras faciales

La exposición al sol y el fotodaño asociado que conlleva son un aspecto del envejecimiento que la gente intenta revertir con la aplicación de productos específicos. El fotodaño acumulativo de la piel puede presentarse de varias maneras, pero una forma significativa es la hiperpigmentación. Los consumidores suelen buscar formas de minimizar este fotodaño y otros trastornos de hiperpigmentación como el melasma para aclarar las zonas afectadas de la piel. En algunas culturas, la piel uniforme es muy deseable y en otras se considera bella, da apariencia de juventud y un estatus socioeconómico más alto [456]. Estos factores llevan a la gente a utilizar agentes aclarantes de la piel para dar la percepción de belleza de una piel sin imperfecciones y un estatus socioeconómico más alto.

Tanto la hidroquinona como los corticosteroides tópicos se utilizan para combatir la hiperpigmentación de la piel con éxito, pero tienen algunas consecuencias graves. Se sabe que la hidroquinona provoca ocronosis, una marcada decoloración de la piel [457]. Con más de 2 semanas de uso consecutivo, los corticosteroides tópicos adelgazan la piel [458]. Dado que se ha producido una mayor regulación de la hidroquinona, incluida la prohibición de la venta de productos que la contienen, cabría esperar que su uso disminuyera. Sin embargo, la prohibición y la venta ilegal han hecho poco por detener el uso de estos agentes. Es importante que los usuarios y los prescriptores reconozcan las limitaciones de estos productos, los efectos adversos asociados a ellos y busquen otras alternativas [456,459].

#### 6.12. Glitter o purpurina

La purpurina es un ingrediente que se encuentra en el maquillaje ocular, cuyos restos pueden aparecer en la superficie ocular, adheridos a una lente de contacto, distribuidos por los orificios de las glándulas de meibomio e incluso dentro del tejido conjuntival. La purpurina de calidad cosmética, que suele estar hecha de tereftalato de polietileno, fluorlogopita sintética o borosilicato, se rocía con aluminio en distintos colores para crear el "brillo" [53,460]. Los bordes de la purpurina son motivo de preocupación, porque pueden provocar una abrasión corneal [461]. La purpurina también puede inducir una dermatitis alérgica de contacto, normalmente debida al ingrediente metilisotiazolinona [460]. La FDA estadounidense no ha dado su aprobación a la purpurina en el maquillaje de ojos [462], y no existen normas para el uso de purpurina alrededor de los ojos.

#### 6.13. Desmaquillante de ojos

Los tres tipos principales de desmaquillantes de ojos, incluidos los oleosos, los exentos de aceite y los micelares, migran todos bajo el párpado y aumentan la evaporación de la película lagrimal; el desmaquillante oleoso es el que provoca una mayor disminución de la estabilidad de la película lagrimal. Los

desmaquillantes sin aceite utilizan distintos tensioactivos para solubilizar el maquillaje y eliminarlo. Desgraciadamente, esta categoría de desmaquillantes también puede solubilizar el sebo de la piel de los párpados, provocando que la piel periocular se vuelva más seca, con la consiguiente irritación de los párpados y brotes de afecciones cutáneas como el eccema [63, 463-466]. También se ha documentado que los tensioactivos penetran en la piel y permanecen incluso después del aclarado [467].

Los desmaquillantes micelares utilizan las propiedades aceitosas del maquillaje para atraer el cosmético. Las colas hidrófobas de las moléculas del desmaquillante se agregan alrededor del residuo aceitoso insoluble del maquillaje, mientras que las cabezas hidrófilas apuntan hacia fuera, atrapando el residuo de maquillaje en su interior, formando una pequeña micela, que puede enjuagarse [63,463-466]. Aunque el concepto micelar es eficaz, los desmaquillantes micelares suelen contener conservantes fuertes, como derivados del formaldehído y metildibromo glutaronitrilo [467,468]. Los conservantes no son el único agente irritante que contienen los eliminadores.

El CAPB es un detergente sintético anfótero que se ha asociado a la dermatitis de contacto e incluso fue nombrado "Alérgeno del Año" en 2004 por la Sociedad Americana de Dermatitis de Contacto [469,470]. Otros tensioactivos de los desmaquillantes, incluido el cocoanfocetato de sodio, se han asociado a la dermatitis de contacto [471]. Dado que el frotamiento excesivo de la piel de los párpados durante el proceso de desmaquillado también se asocia al empeoramiento de la dermatitis atópica, el método de desmaquillado debe ser suave [472].

#### 6.14. Tónicos

Los tónicos están diseñados para eliminar los restos de maquillaje resistente al agua y preparar la piel para las cremas hidratantes [473,474]. Los tónicos son formulaciones líquidas, se dirigen a distintos tipos de piel (seca, grasa, antienvjecimiento) y contienen ingredientes variados [473-476]. Algunos de estos ingredientes ayudan a mantener un pH cutáneo y una función barrera adecuados, o poseen propiedades antiinflamatorias (por ejemplo, el aloe vera [477]) y antimicrobianas (por ejemplo, el agua de rosas [478,479]). Sin embargo, otros ingredientes pueden causar daños. Una búsqueda de los tónicos peor valorados para la salud (puntuaciones de 7 a 10 en una escala del 1 al 10) en la base de datos SkinDeep del Grupo de Trabajo Medioambiental, reveló que los tónicos pueden incluir ingredientes como ftalatos, alcoholes parabenos, fragancia (patentada, lial/butilfenilmetilpropional), colorantes (rojo CI 16035, azul CI42090, amarillo CI19240) y palmitato de retinol [480-482] que pueden tener efectos adversos sobre la superficie ocular y los anexos (véase la sección 5).

### 7. Procedimientos cosméticos oculares

#### 7.1. Pestañas y párpados

Los seres humanos han evolucionado para prestar especial atención a los ojos y a la zona periocular cuando conocen a alguien por primera vez. Los estudios de seguimiento de la mirada de los años 60 demuestran esta preocupación y concentración de los ojos del observador en los ojos del sujeto y la zona periocular circundante [483]. Las pestañas contribuyen significativamente a la estética general y han dado lugar a industrias enteras para su mejora. Para debatir el impacto de los cosméticos para el realce de las pestañas en la superficie ocular y la zona periocular, primero se considera la función y la fisiología de las pestañas.

Nuestros párpados inferiores presentan alrededor de 80 pelos en tres filas y aproximadamente el doble de ese número en el párpado superior en unas seis filas [484]. Las pestañas tienen un denso conjunto de terminales sensoriales que se cree que funcionan en la elicitación del reflejo del parpadeo y protegen así la córnea [485]. Al igual que otros pelos, los cilios de los párpados tienen glándulas sebáceas (glándulas de Zeis) para mantener la lubricación y la flexibilidad, pero carecen de los músculos erectores pilori; por lo tanto, las pestañas no cambian de posición en respuesta a cambios de emoción o temperatura, por ejemplo [486]. Aunque son notoriamente difíciles de erradicar, una vez que se pierden los folículos no se regeneran: el número de folículos se fija durante el desarrollo embrionario [487].

El ciclo de vida natural de las pestañas comprende tres fases, como el de todo el pelo, anágena, catágena y telógena, pero con una corta fase de crecimiento anágena y una larga fase telógena de reposo. Esto significa que crecen sólo hasta unos 10 mm y después se desprenden de forma natural. Perdemos entre 1 y 4 pestañas al día y las reponemos. Las pestañas son más robustas que otros pelos: suelen ser las de pigmentación más oscura y pueden perder su color (poliosis) debido a diversas afecciones genéticas y no genéticas [488,489].

Con base en mediciones anatómicas, análisis de escalado aerodinámico, simulación numérica y experimentos en túnel de viento, la longitud óptima de las pestañas es igual a  $0.35 \pm 0.15$  veces el ancho del ojo. Esta longitud produce el mejor beneficio para desviar el flujo de aire y minimizar el esfuerzo cortante, la velocidad de cizallamiento, la evaporación y la contaminación en la superficie ocular [490,491].

### 7.1.1. Rizado de pestañas

El deseo de unos ojos más "expresivos" llevó a la introducción del primer rizador de pestañas por William J Beldue, que lo llamó "Kurlash" en 1931. Su invento ha sido un éxito comercial, y se prevé que el mercado de los rizadores de pestañas con calor se aproxime a los 1.600 millones de dólares a finales de 2032 [492]. Sin embargo, el uso de rizadores puede provocar complicaciones, como alergia al níquel y dermatitis de contacto [404,493,494]. La rotura de un rizador durante su uso también ha provocado una lesión corneal penetrante, la formación de cataratas traumáticas y alteraciones vítreas [406].

### 7.1.2. Permanente de pestañas y soluciones

La permanente (lifting) de pestañas es un procedimiento químico que modifica la curvatura de las pestañas durante un periodo de 6-8 semanas. El proceso de permanente consta de 4-5 pasos y requiere un molde especial (varilla de silicona, metal o plástico) que se recubre con adhesivo, o bien se pinta con adhesivo y se envuelven las pestañas para conseguir la forma deseada. A continuación se aplican productos químicos para la permanente, la neutralización y el acondicionamiento para finalizar el procedimiento [495,496]. Este procedimiento puede realizarse uno mismo o aplicarse en un estudio cosmético. En ambas situaciones, existen riesgos para la superficie ocular y el tejido periorbitario a corto y largo plazo.

Los efectos a corto plazo suelen ser el resultado directo de los productos químicos aplicados en las lociones de rizado y fijación, con mayor frecuencia ácido tioglicólico o peróxido. Se sabe que se producen queratoconjuntivitis tóxicas y dermatitis de contacto por los adhesivos y las soluciones de permanente [497]. Aunque existen pocas publicaciones en la literatura sobre posibles lesiones químicas, éstas podrían quedar sin notificar o no estar correlacionadas con el lifting de pestañas [498]. Las consecuencias a largo plazo pueden ser más graves, ya que se modifica la anatomía de las pestañas. El "rizado" de las pestañas puede cambiar el movimiento del aire en la superficie ocular y un aumento de la evaporación [490].

### 7.1.3. Tinte de pestañas

El tinte/teñido de pestañas se utiliza para reducir la necesidad de rímel y es un procedimiento semipermanente. Normalmente, se aplica a las pestañas una mezcla de tinte y un revelador de peróxido de hidrógeno, que ayuda en el proceso de teñido, y se aclara después [499]. Los tintes utilizados durante el tinte de pestañas suelen incluir henna negra y parafenilendiamina, que se han relacionado con blefaroconjuntivitis grave, dermatitis de contacto y periorbitaria y edema de párpados [500-503].

La henna es un tinte marrón rojizo preparado a partir de las hojas secas y pulverizadas del árbol de la mignonette (*Lawsonia inermis*), comúnmente mezclado con un tinte capilar de alquitrán de hulla que contiene parafenilendiamina para reforzar y oscurecer el color (henna negra o henna azul) [504]. La henna fue aprobada por la FDA estadounidense en 1965 para la pigmentación del cabello, pero no para su uso en la zona periocular (es decir, párpados, pestañas y cejas) [505].

Dado que las mezclas de henna negra suelen prepararse con ingredientes no estandarizados, la cantidad exacta de parafenilendiamina y otras sustancias puede fluctuar [504]. Se ha informado de que algunos productos comercializados contienen picramato sódico, amaranto, nitrato de plata, carmín, pirogalol, colorante naranja disperso y cromo [506]. Se ha aislado un gran número de compuestos aromáticos de 10 hennas "naturales" (negro,

marrón oscuro, castaño y rojo) y 25 Hennas "comerciales" (negro, marrón oscuro, castaño, burdeos, rojo, rubio dorado y amarillo): m-fenilendiamina (2,16%), o-fenilendiamina (1,13%), p-nitroanilina (0,88%), anilina (0,85%), m-aminofenol (0,51%), p-aminofenol (0,37%), 3,4-toluenodiamina (0,12%), p-cloroanilina (0,11%), o-aminofenol (0,10%) y o-tolu-idina (0,10%) [507]. Se ha informado de que estas sustancias provocan reacciones alérgicas e inflamatorias [504,508].

Independientemente del producto utilizado para teñir las pestañas, los efectos secundarios más comunes son reacciones alérgicas (por ejemplo, dermatitis), blefaroconjuntivitis y tinción plateada permanente (argirosis) de los anexos oculares [499]. Con menor frecuencia, pueden producirse xantelasma palpebral y erosiones corneales [509]. Un estudio prospectivo de cinco años con 544 participantes descubrió que el 82,6% de todos los usuarios de tintes informaron de un empeoramiento de sus enfermedades oculares alérgicas [510]. Aparte de la decoloración de los párpados, la conjuntiva y la córnea, la exposición a la plata durante el tinte de pestañas puede estimular lesiones benignas y malignas, como el melanoma conjuntival [511,512]. En ocasiones, se toman medidas para "proteger el ojo" durante el tinte de pestañas, como aplicar vaselina en la piel periorbital para recubrir la superficie del exceso de tinte aplicado en las pestañas [500].

Los productos de tinte de pestañas no son vendidos exclusivamente por profesionales autorizados, lo que puede dar lugar a complicaciones clínicas más frecuentes debido a un uso inadecuado [499].

### 7.1.4. Extensiones de pestañas

Las extensiones de pestañas son un medio alternativo para mejorar el aspecto periocular. Los pelos o las pestañas sintéticas se fijan individualmente a las pestañas de un huésped nativo. Esto requiere mucho tiempo, ya que aplicar hasta 200 extensiones individualmente puede llevar varias horas. Este procedimiento no está exento de riesgos. Las extensiones de pestañas se han asociado a dermatitis alérgica de contacto, pérdida de pestañas, calcificación de la base de las pestañas, blefaritis, conjuntivitis, abrasiones corneales y queratitis [513,514]. Esto se debe a que los pegamentos implicados contienen ingredientes sensibilizantes como el formaldehído, el cianoacrilato, el amoníaco, el plomo y el látex [515-517], todos ellos conocidos por su capacidad para desencadenar alergias [518]. La irritación posterior a la aplicación es frecuente [515-517]. El pegamento suele tardar 5-6 h en solidificarse, tiempo durante el cual puede migrar a la superficie ocular. Los vapores del pegamento también pueden provocar dermatitis días después de la aplicación. Existen varios casos de pegado accidental de los párpados [519].

El procedimiento debe repetirse casi mensualmente para seguir el ciclo de vida natural de las pestañas. Se ha descrito la migración subconjuntival de las fibras de nailon de las extensiones de pestañas, que ha requerido su extracción quirúrgica [274]. Las pestañas se encontrarán en diferentes fases de crecimiento, con una vida útil de 4 a 11 meses dependiendo de la salud ocular [517]. Será necesario retirar algunas pestañas aplicadas para hacer sitio a otras nuevas que se colocarán más atrás en la pestaña emergente. Este proceso puede requerir el uso de disolventes que en sí mismos pueden ser irritantes junto con restos de nailon o pelo. La aplicación incorrecta del removedor de extensiones de pestañas ha provocado conjuntivitis química bilateral y queratitis lamelar difusa secundaria a defectos epiteliales [463,520]. Se sabe que tanto las extensiones de pestañas como el pegamento son inflamables, y otro informe describe el incendio de pestañas durante un procedimiento oculoplástico menor [521].

En una encuesta reciente realizada a 205 mujeres japonesas, 55 (26,8%) experimentaron una complicación como enrojecimiento, molestias o picor o párpados edematosos tras la aplicación de extensiones de pestañas [522]. Otra encuesta realizada a 310 mujeres nigerianas en 2017, indicó el "picor" como la complicación negativa más común del uso de extensiones, en el 45,8% de las encuestadas [523].

### 7.1.5. Pegamento y cinta para crear párpados dobles

El monóldo es una variación anatómica de la estructura de los párpados común en toda Asia. Los párpados dobles tienen un pliegue supra-tarsal entre el margen del párpado y las cejas, mientras que los monolíticos no tienen este pliegue [524-527]. Diversos estudios han determinado que esta estructura tiene una prevalencia aproximada del 67-81% en las poblaciones chinas estudiadas [524].

Las tasas globales en toda Asia son de aproximadamente el 50% [524-527]. El párpado único se debe a la falta o ausencia de uniones fibrosas entre la aponeurosis del elevador y los orbiculares y piel del párpado [527,528]. Aunque se trata de variaciones saludables de la anatomía del párpado, cosméticamente, para algunos es preferible una estructura de párpado doble [524,525].

La blefaroplastia quirúrgica del párpado doble es el procedimiento quirúrgico más común que se realiza en toda Asia [527,529]. Las complicaciones quirúrgicas derivadas de extirpar demasiado tejido incluyen lagofthalmos, sequedad ocular, espectáculo escleral y asimetría cosmética [527,529]. La quemosis, los granulomas, el ectropión, la ptosis y la hemorragia retrobulbar también son complicaciones documentadas en cualquier tipo de blefaroplastia [527,529,530].

Existen intervenciones cosméticas como alternativa a la cirugía. La apariencia de párpado doble se consigue en gran medida mediante adhesivos [524,529-531]. Se coloca pegamento adhesivo, una tira de cinta (ya sea de encaje o sólida) o una fibra larga en el párpado exterior y después se posiciona la piel para crear la apariencia de párpado doble. La colocación de la cinta o las fibras suele lograrse con el uso de un aplicador plano de plástico de doble punta. Este aplicador se coloca sobre la piel y se empuja hacia la órbita para presionar la cinta o las fibras en su sitio [524,530-532]. Las cintas pueden suministrarse con una o dos caras. Las colas se ofrecen como productos "para pintar". Las fibras son tiras individuales de materiales sintéticos de distintos pesos y longitudes.

El uso de cinta adhesiva no está exento de riesgos. La aplicación y retirada constantes se han asociado a irritación cutánea, engrosamiento del párpado, pérdida de elasticidad e inflamación [531]. Los tirones y estiramientos constantes de la piel del párpado también pueden provocar una disminución de la elasticidad con el tiempo, lo que a la larga puede dar lugar a una mala cosmética de la piel suelta del párpado [531]. Con el movimiento constante del ojo, la mayoría de los productos adhesivos sólo mantienen el párpado en su sitio entre 2 y 4 h y requieren una nueva aplicación [529].

Se ha documentado que la creación artificial de un párpado doble con cinta para párpados puede provocar complicaciones en la superficie ocular. En un estudio piloto se exigió a 29 participantes de etnia china, con edades comprendidas entre los 18 y los 29 años, que se aplicaran cinta adhesiva para párpados dobles durante al menos 8 h al día, cinco días a la semana, durante cuatro semanas [524]. Se excluyó a quienes padecían enfermedades de la superficie ocular, incluida la disfunción de las glándulas de Meibomio. En este estudio se observó un aumento significativo de la tinción conjuntival y corneal, y de la disfunción de las glándulas de Meibomio, con una disminución significativa del tiempo de ruptura de la lágrima y de la presencia intraocular. En la tercera semana, todos los participantes tenían parpadeos incompletos, lo que puede haber sido responsable de las alteraciones de los signos. En cambio, los síntomas no cambiaron significativamente. Esto ilustra la posibilidad de que se produzcan daños asintomáticos en la superficie ocular con el encintado de párpados dobles [524].

También se sabe que los adhesivos provocan reacciones alérgicas y dermatitis de contacto [499]. La investigación de los ingredientes de los envases de las cintas y pegamentos para párpados revela los mismos ingredientes que los utilizados en los pegamentos para pestañas postizas y extensiones de pestañas [515-517]. Entre los posibles irritantes de la superficie ocular en los adhesivos para párpados se incluyen, el látex de caucho, los parabenos, el hidróxido de amonio, la fragancia y la combinación de etilhexilglicerina y fenoxietanol como conservantes, y los acrilatos.

Cabe señalar que la cinta de párpados no se utiliza exclusivamente para la creación de párpados dobles. La cinta de párpados también se ha empleado en casos de derma-tocaliasis y ptosis para "levantar" los párpados, sobre todo en casos con capucha [530].

## 7.2. Rejuvenecimiento periocular

La región periocular es una de las zonas del cuerpo en las que más pronto se manifiesta el envejecimiento. Esto se manifiesta principalmente de tres formas: a) cambios en la piel como el fotoenvejecimiento (es decir, debido al daño solar), la hiperpigmentación y la atrofia cutánea, b) reducción de la tensión de la piel y los ligamentos que provoca el descenso y la flacidez del tejido, y c) pérdida de volumen como se observa con el ahuecamiento infraorbitario, las rugosidades, los surcos profundos del párpado superior y el adelgazamiento de las cejas.

Como resultado, los ojos reciben la mayor atención para su mejora, restauración y rejuvenecimiento, con la blefaroplastia en segundo lugar después de la rinoplastia en cuanto a procedimientos quirúrgicos estéticos y los tratamientos con toxina botulínica periocular en primer lugar, seguidos de cerca por los rellenos faciales y los dispositivos de energía para el rejuvenecimiento estético no quirúrgico [533].

La demanda de restauración no quirúrgica de la piel y el volumen facial ha aumentado casi un orden de magnitud en los últimos 15 años [534]. Esto ha sido impulsado y también el resultado de las innovaciones en los dispositivos basados en la energía, como la terapia con luz pulsada intensa, los ultrasonidos, los láseres avanzados y los dispositivos térmicos y de radiofrecuencia. Anteriormente, los láseres eran la principal modalidad para tensar la piel y lo conseguían induciendo la formación y remodelación de nuevo colágeno tras dañar la epidermis con calor [535]. Especialmente con los primeros láseres, esto tenía el coste de un tiempo de recuperación significativo y el riesgo de cambios permanentes en la pigmentación, sobre todo en los tipos de piel más oscuros [535]. También se han notificado efectos adversos oculares con dispositivos de energía ablativa, como queratopatía por exposición [536], lesión corneal [537], lesión retiniana [538] y neovascularización macular [539].

### 7.2.1. Inyecciones de toxina botulínica

La neurotoxina botulínica (BoNT) se introdujo por primera vez en la oftalmología en la década de 1970 como tratamiento no quirúrgico del desajuste ocular (estrabismo) [540]. Posteriormente, se aprobó la seguridad y eficacia de la BoNT para el tratamiento del estrabismo, el blefaroespasmio [541], el espasmo hemifacial, la disfunción autonómica (por ejemplo, el lagrimeo gustativo) [542] y las arrugas faciales, aunque también existen usos fuera de etiqueta [543]. El BoNT es una exotoxina de la bacteria *Clostridium botulinum* y tiene siete subtipos, designados A-G [544]. Su mecanismo de acción consiste en interferir con las proteínas SNARE que orquestan el acoplamiento y la liberación de vesículas que contienen neurotransmisores en las boutons sinápticas de las neuronas. Sin la liberación de acetilcolina, la unión neuromuscular queda desprovista de señal y se inhiben las contracciones, lo que da lugar a una parálisis muscular temporal [544]. Los acontecimientos adversos son raros en el ámbito estético, ya que las complicaciones se resolverán inevitablemente cuando desaparezca el efecto, normalmente en 3-4 meses; la blefaroptosis, la reducción de la función lagrimal, la ptosis de cejas, el lagofthalmos, el ectropión y la diplopía son, por tanto, temporales y sólo se ven raramente en el ámbito estético.

Cuando se utiliza para tratar la distonía facial o la discinesia, se emplean unidades mayores que para los tratamientos estéticos perioculares, y se han notificado efectos secundarios del tratamiento del blefaroespasmio en un 13,5% para la blefaroptosis, queratitis microbiana en un 4,1%, epífora en un 3,5%, sequedad ocular en un 2,5%, debilidad facial en un 0,9% y lagofthalmos en un 3,0% [545]. Se cree que la causa principal se debe a la propagación de la toxina más allá de la región diana, relacionada con un mayor volumen de inyección de toxina más diluida, que puede evitarse con inyecciones de bajo volumen y alta concentración [546]. La ptosis del párpado superior puede producirse como resultado de la infiltración de toxina a través del tabique orbitario en el complejo elevador, lo que es más probable con inyecciones demasiado bajas y profundas en la cola del corrugador superciliar [547]. Se han notificado ptosis de otros músculos faciales y del labio con el tratamiento en las arrugas cantales laterales o las llamadas "patas de gallo", cuando la inyección se ha colocado demasiado inferior y ha afectado al músculo cigomático mayor [548]. La enfermedad del ojo seco inducida por BoNT depende del lugar de la inyección y puede estar causada por un parpadeo incompleto, una reducción de la producción de lágrima acuosa debido al efecto sobre la glándula lagrimal, o una disfunción de la glándula de Meibomio e inestabilidad de la película lagrimal [549,550]. Las inyecciones de BoNT, en particular en la zona cantal lateral, pueden provocar un parpadeo incompleto en hasta el 78,9% de los pacientes, frente al 56,5% en la población normal [551], lagofthalmos, laxitud cantal lateral, retracción del párpado inferior y ectropión paralítico con exposición corneal secundaria y enfermedad evaporativa del ojo seco [551-553]. Para evitar el lagofthalmos, la recomendación es asegurarse de que las inyecciones en la ceja lateral estén a más de 1 cm por encima del reborde orbitario [554] y también evitar tratar el orbicular pretarsal lateral [548]. La propagación de BoNT a la glándula lagrimal a partir de inyecciones en el canto lateral afecta a la producción de lágrimas, lo que provoca una deficiencia acuosa [549,555-557], este efecto se utiliza como modalidad de tratamiento para las lágrimas de cocodrilo tras una parálisis del nervio facial [542].

Curiosamente, las inyecciones de BoNT en la parte medial del párpado superior e inferior pueden mejorar los síntomas y signos del ojo seco [558-561], lo que se cree que se debe a la inhibición de la bomba del músculo orbicular medial y al aumento de la retención lagrimal [560]. Se ha informado de la inestabilidad de la película lagrimal debida a la MGD y a la enfermedad evaporativa del ojo seco tras las inyecciones de BoNT y se cree que se debe a dos mecanismos [223]. En primer lugar, la quimiodenervación del pretarsal orbicular altera la secreción de la capa lipídica de las lágrimas de las glándulas meibomianas. En segundo lugar, el BoNT también puede alterar la regulación de la función de las glándulas de Meibomio a través de su efecto sobre el sistema nervioso parasimpático [562].

Sin embargo, las pruebas son limitadas y, aunque dos estudios sugieren una relación entre el BoNT y la inestabilidad de la película lagrimal debida a la disfunción de las glándulas de Meibomio [549,562], otros estudios fueron equívocos o demostraron una mejora del grosor de la capa lipídica con el tratamiento con BoNT [556,563–566]. Aunque los efectos adversos relacionados con el BoNT son raros y transitorios, se desconoce el efecto a largo plazo sobre la superficie ocular. Con el aumento de la demanda de procedimientos cosméticos, especialmente entre los consumidores cada vez más jóvenes y el llamado "Teen-toxing", incluso antes de que las rítiditas sean visibles, existe un riesgo potencial de secuelas futuras importantes en la superficie ocular.

## 7.2.2. Rejuvenecimiento con relleno

**7.2.2.1. Inyecciones de relleno.** En todo el mundo se administran más de 8 millones de inyecciones de relleno al año [567]. Los rellenos a base de ácido hialurónico son los más populares, ya que tienen un excelente perfil de seguridad y son reversibles con la enzima hialuronidasa en caso necesario.

El uso de rellenos para el rejuvenecimiento facial no es nuevo. El uso más antiguo fue con inyección de cera de parafina ya en el siglo XIX. No es de extrañar que esto diera lugar a importantes complicaciones, dada la rudimentaria comprensión de la infección y la falta de antibióticos. Dichos tratamientos fueron sustituidos por inyecciones de grasa, pero en la década de 1980, éstas habían sido su-perseguidas por el colágeno inyectable [568]. Como material semipermanente era mucho más seguro que, por ejemplo, la silicona, pero seguía provocando respuestas alérgicas e inflamación [569]. En la actualidad, el mercado está dominado por los rellenos de ácido hialurónico, que fueron aprobados por primera vez por la FDA en 1996 [570], y aunque siguen produciéndose nuevas innovaciones en la tecnología de los rellenos, los rellenos de ácido hialurónico siguen dominando, sobre todo para su uso en la zona periorcular.

El ácido hialurónico fue identificado por primera vez en 1934 por Kendall y Palmer como un componente del gel vítreo de los ojos de las vacas como "un ácido urónico y un aminoazúcar" - de ahí el nombre de ácido hialurónico de "hialoide" (o parecido al vidrio), y "ácido urónico" [571]. Tres años más tarde, Kendall informó de que esta misma sustancia también podía aislarse de la bacteria *Streptococci*. Esto allanó el camino para la producción industrial de rellenos de ácido hialurónico utilizando una fuente bacteriana, ya que las moléculas están muy conservadas en la evolución. A día de hoy, el ácido hialurónico se sigue fabricando a partir de especies de *Streptococci* y, como no hay diferencias entre especies, hay pocas posibilidades de que se produzca un rechazo inmunológico, salvo por contaminantes.

El ácido hialurónico sintético se estabiliza tras la síntesis mediante enlaces cruzados. En la mayoría de los productos líderes del mercado, esto se consigue utilizando éter diglicídico de 1,4- butanodiol [572]. El grado de reticulación altera las propiedades físicas del ácido hialurónico; por ejemplo ralentizando su degradación, cambiando su viscosidad y cohesividad. Estas formas de ácido hialurónico pueden permanecer *in situ* entre 6 y 24 meses, aunque estudios recientes han descubierto que pueden persistir durante más de una década en zonas -como el área periocular- donde hay menos expresión de hialuronidasa. Sin embargo, las pruebas de resonancia magnética sugieren una longevidad potencial mucho mayor, ya que el ácido hialurónico se observa en las imágenes 12 años después de la inyección [573]. La grasa autóloga, el polimetilmetacrilato, la polialquilimida, la hidroxiapatita de calcio y el ácido poliláctico confieren mayor longevidad que el ácido hialurónico, pero los productos a base de ácido hialurónico ofrecen ventajas como ser solubles (con la enzima hialuronidasa) y tener propiedades diferentes según las variaciones del tamaño molecular, el grado de reticulación y la concentración. Los cambios resultantes en la reología de los rellenos, como la cohesividad, la fuerza de extrusión, el módulo viscoso y el módulo elástico, afectan a sus perfiles de seguridad y a su capacidad para conseguir voluminizar y mejorar la tensión o la integración tisular [574]. Los rellenos permanentes y semipermanentes, por ejemplo, la hidroxiapatita cálcica y la poliácridamida, tienen la ventaja de la longevidad, con menos tratamientos necesarios para mantener la voluminización. No son reversibles, no son adecuados para el tratamiento de líneas finas, y pueden migrar. En la última década también se ha producido un cambio de paradigma en la forma de utilizar los rellenos de tejidos blandos, desde el relleno de líneas superficiales para reducir el aspecto de las arrugas

hasta el "lifting" multiplanar con reposición de la tensión de los tejidos desinflamados.

Una encuesta realizada por la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos Estéticos en 2020, registró la administración de 3,4 millones de procedimientos de relleno de tejidos blandos, sólo en EE.UU. aunque esta cifra fue un 11% inferior a la del año anterior debido a la pandemia mundial de coronavirus [567]. Antes de eso, la industria crecía muy rápidamente, con un aumento de más del 40% en el número de inyectables administrados en un periodo de 5 años [575]. En EE.UU., los rellenos de tejidos blandos están regulados por la FDA estadounidense como productos sanitarios [576]. En Europa, los rellenos de tejidos blandos también se clasifican como productos sanitarios y están regulados por el anexo XVI del Reglamento sobre productos sanitarios (UE 2017/745) [577]. En la mayor parte del mundo, los rellenos solo pueden ser administrados legalmente por un profesional médico; sin embargo, en muchos países actualmente, incluido el Reino Unido, las inyecciones de rellenos de tejidos blandos no necesitan ser realizadas por un profesional médico.

Con el aumento de la demanda, los tratamientos más profundos y de mayor volumen y la variabilidad en la regulación y la formación, las complicaciones son inevitables. Las complicaciones de los rellenos deben diferenciarse de los efectos estéticos no deseados debidos a un uso inadecuado de los rellenos, siendo estos últimos mucho más frecuentes. Los verdaderos efectos adversos son poco frecuentes, a menudo tardíos, poco reportados y escasamente documentados. La mayoría de los datos disponibles se basan en pequeñas series de casos e informes de casos. Los principales tipos de acontecimientos adversos se describen mejor por el momento de aparición, que por la causa, y pueden dividirse en inmediatos (en menos de 24 h), de aparición precoz (en menos de 4 semanas) y retardados (más de 4 semanas).

## 7.2.2.2. Complicaciones inmediatas y de aparición temprana del relleno

**7.2.2.2.1. Moratones/ecquimosis/hematoma.** Los hematomas son una complicación frecuente de los rellenos. Se observa con mayor frecuencia tras la inyección en los tejidos subcutáneos superficiales y en particular con técnicas que implican pases repetidos y múltiples de la aguja [578]. Se ha sugerido que las cánulas son una alternativa más segura a las agujas para las inyecciones de rellenos de tejidos blandos, ya que son romas y tienen menos probabilidades de penetrar en la luz del vaso y provocar una embolia. Sin embargo, aún puede producirse una entrada inadvertida en el vaso, sobre todo con las cánulas más finas de calibre superior a 22, que pueden actuar como agujas y penetrar en las paredes de los vasos, al menos en estudios realizados con vasos cadavéricos frescos congelados [579–581]. Contraintuitivamente, las agujas pueden ser más seguras, ya que permiten una penetración más limpia hasta los niveles tisulares adecuados, incluido el periostio. En la zona ocular, cualquier hematoma se hace evidente rápidamente, ya que la piel es fina y el riego sanguíneo es rico en anastomosis. Los delicados vasos se perforan o pueden estirarse y desgarrarse a medida que se inyecta o se hincha el relleno [578].

En ocasiones existe una decoloración persistente de la piel con tinción de hemosiderina tras la resolución del hematoma, que puede mejorarse con luz pulsada de colorante, luz pulsada intensa y láseres de titanilfosfato de potasio [582]. La luz emitida por estos dispositivos es mejor absorbida por la hemoglobina que las estructuras de otros colores.

**7.2.2.2.2. Edema.** Es de esperar cierta hinchazón tras los rellenos de tejidos blandos; sin embargo, el grado y el momento varían en función del producto, el volumen y la técnica utilizados, y suele remitir en unas pocas semanas [582]. La hinchazón es más frecuente con los tratamientos perioculares que afectan al drenaje linfático cuando se inyectan demasiado superficialmente en el músculo orbicular, donde se encuentran los canales linfáticos [583].

**7.2.2.2.3. Angioedema mediado por anticuerpos.** Una respuesta de hipersensibilidad de tipo I mediada por la inmunoglobulina E (IgE) a los materiales de relleno de tejidos blandos es poco frecuente, pero puede producirse tras la exposición inicial o repetida. Dado que el ácido hialurónico y otros materiales de relleno se fabrican sintéticamente, pueden estimular una respuesta IgE con degranulación de mastocitos, liberación de mediadores inflamatorios y edema. Esto se caracteriza por picor facial, hinchazón, eritema y dolor, propios de una respuesta alérgica y puede provocar la obstrucción de las vías respiratorias. El angioedema se produce a las pocas horas de la exposición y puede durar varias semanas. Este edema mediado por mastocitos suele responder a los antihistamínicos.



Cuando el edema persiste, o cuando no hay respuesta al antihistamínico, estos casos pueden ser difíciles de tratar y tener una respuesta variable. La prednisolona oral es el pilar, aunque otras opciones de tratamiento incluyen esteroides intralesionales y agentes inmunosupresores, utilizados de forma escalonada en función de la respuesta al tratamiento [582,584].

**7.2.2.2.4. Sobrecorrección, nódulos indolores e irregularidad del contorno.** La sobrecorrección es especialmente frecuente en la zona periocular cuando se trata el "surco lagrimal", una zona de depresión en el párpado inferior medial demarcada por el pliegue del párpado inferior, el reborde orbitario inferior [585] y lateralmente por la línea pupilar media. Sin un conocimiento experto detallado de la anatomía periorbitaria y de cómo cambia con la edad, puede inyectarse demasiado relleno en un lugar incorrecto, en un intento de obliterar este "círculo ocular"; por ejemplo dentro de los confines del ligamento orbitomalar, por encima del reborde orbitario o incluso en el espacio retroseptal. La fina cobertura de la piel periocular sobre el hueso es muy poco resistente al tratamiento de relleno y puede dar lugar a un empeoramiento de las "bolsas de debajo de los ojos", que como se ha comentado antes pueden durar más que la duración habitual del ácido hialurónico. Una hipótesis es que la zona periocular tiene una descomposición reducida del ácido hialurónico con actividad natural antihialuronidasa para proteger el ácido hialurónico dentro del cuerpo vítreo del ojo [586]. Sin embargo, no hay pruebas actuales que apoyen esta hipótesis.

El sobrellenado con la inyección de rellenos de tejidos blandos, en particular ácido hialurónico en un plano demasiado superficial, puede dar lugar a un aspecto azulado bajo la piel, el llamado efecto Tyndall. Existe un debate sobre si esto se debe a la dispersión Rayleigh de la luz o a que el relleno empuja las venas subcutáneas a una localización más superficial, de modo que son visibles a través de la fina piel periocular [587]. El tratamiento de la sobrecorrección es con hialuronidasa si se trata de un relleno de ácido hialurónico o, si es superficial, mediante expresión quirúrgica por punción de la piel, masaje y liberación [588].

**7.2.2.2.5. Infección.** Con cada pasada de la aguja o la cánula, se introducen comensales cutáneos bajo la piel y los rellenos proporcionan un medio de cultivo para su colonización con formación de poblaciones de biopelículas [589]. En general, las infecciones tras el tratamiento con rellenos de tejidos blandos son poco frecuentes [590], pero el riesgo aumenta en determinadas afecciones cutáneas como la rosácea, la dermatitis, las infecciones herpéticas o la colonización previa con virus, bacterias u hongos [591,592].

Una cantidad excesiva de *Propionibacterium acnes* también puede hacer que los pacientes inadecuados para el aumento de los tejidos blandos con rellenos. Una revisión consensuada de las complicaciones de los rellenos dérmicos sugiere que la presencia de *P. acnes* resistentes en los bordes de las zonas tratadas tópicamente puede desempeñar un papel en la formación de biopelículas infecciosas, y también que se desconoce la "distancia segura" para la colocación del relleno en relación con una zona de acné [584]. Las infecciones requieren una identificación y un tratamiento precoces con antibióticos de amplio espectro, para evitar la progresión a celulitis y celulitis orbitaria con riesgo para la visión y la formación de abscesos que requieran incisión quirúrgica y drenaje.

**7.2.2.2.6. Daños en los nervios.** El daño a los nervios durante el aumento facial con rellenos de tejidos blandos es raro y aún más raro que sea permanente. Puede producirse un traumatismo durante la inyección que cause disestesia, parestesia o anestesia, siendo el nervio infraorbitario el más comúnmente afectado; con menor frecuencia puede verse afectado el nervio facial o el nervio mandibular marginal. En caso de inyección en el nervio, es posible la transección o la compresión tisular por producto o edema. Desde el punto de vista ocular, el lagofthalmos por paresia del nervio facial debe tratarse con lubricantes oculares [593].

**7.2.2.2.7. Oclusión vascular.** La inyección inadvertida de rellenos de tejidos blandos en un vaso que conduce a un compromiso vascular es casi siempre el resultado de la inyección en una arteria que provoca la embolización y la oclusión del flujo sanguíneo. Es la más temida de todas las complicaciones, ya que puede provocar necrosis tisular, pérdida de visión, derrame cerebral o la muerte. También puede producirse una oclusión venosa, por compresión externa por el relleno o por edema y hematoma. Por desgracia, la oclusión vascular no es un acontecimiento raro, con una incidencia estimada de hasta 3 por cada 1.000 para la hidroxiapatita cálcica, frente a 3-9 por cada 10.000 para las inyecciones de ácido hialurónico [594]. Las zonas más comúnmente afectadas descritas en la literatura son la glabella, el alaé nasi y el labio superior,

quizá debido al espacio reducido y a la alta vascularidad o debido a un sesgo de información, ya que éstas son las zonas tratadas con más frecuencia en las revisiones [594]. Las oclusiones arteriales son típicamente inmediatas, se asocian a dolor intenso y blanqueamiento de la piel seguido de un patrón moteado, de color púrpura oscuro, denominado livedo reticularis, debido a la hinchazón de las vénulas por la obstrucción de los capilares. A medida que progresa la isquemia se produce una marcada delimitación de la zona necrótica y pueden aparecer pequeñas pústulas blancas en la superficie de la piel. Éstas no deben confundirse con vesículas herpéticas [595].

La oclusión venosa puede asociarse a un dolor sordo menos intenso o a la ausencia de dolor. Las recomendaciones para el tratamiento de la oclusión vascular se basan en la opinión de expertos [596] y en orientaciones consensuadas [593]. El tratamiento en caso de oclusión vascular por ácido hialurónico es con hialuronidasa, administrada según un protocolo pulsado de dosis alta dependiente de la zona de blanqueamiento y livedo reticularis [597]. Otras estrategias para reducir el riesgo de necrosis cutánea incluyen esteroides sistémicos, heparina de bajo peso molecular, oxígeno hiperbárico y sildenafil (1 al día durante 3-5 días) [598].

**7.2.2.2.8 Oclusión de la arteria retiniana.** Aunque la oclusión de la arteria retiniana es la más grave de todas las complicaciones debidas a los rellenos de tejidos blandos, a diferencia de otras oclusiones vasculares, es extremadamente rara.

En una revisión de la literatura médica publicada en 2019, hubo 190 casos de pérdida de visión inducida por rellenos, el 28% se debieron al ácido hialurónico [599], pero como la cuota de mercado del ácido hialurónico ha aumentado, las revisiones limitadas a los casos notificados desde 2010 [600] muestran que el ácido hialurónico representa ahora el 81,3% de los 146 casos notificados. Aún así, las cifras son extremadamente bajas y se considera un suceso raro aunque devastador. Los acontecimientos adversos debidos a la grasa autóloga parecen tener una menor probabilidad de recuperación en comparación con la pérdida de visión relacionada con el relleno de ácido hialurónico [601]. Los síntomas pueden retrasarse pero suelen ser casi inmediatos: con velocidades de flujo sanguíneo de entre 20 y 42 cm/s, los émbolos de relleno pueden llegar a la circulación oftálmica desde cualquier parte de la cara en una fracción de segundo [602].

Las venas avalvulares de mayor calibre de la órbita también permiten el flujo en múltiples direcciones y las anastomosis entre los territorios de la arteria carótida externa e interna permiten comprometer la arteria oftálmica a pesar de las inyecciones en la circulación carotídea externa [603,604]. Como la retina no tiene nociceptores, el dolor asociado a la pérdida de visión surge de forma secundaria a cambios isquémicos en la piel, el segmento anterior ocular, los músculos extraoculares o el levator palpebrae superioris. Por tanto, teóricamente, el dolor debería sugerir una localización más proximal de cualquier émbolo, como se observa en el síndrome isquémico ocular [605]. A pesar de ello, clínicamente, el dolor en el momento de la presentación no es un buen indicador pronóstico de un peor resultado visual. Esto puede deberse a que la obstrucción proximal también proporciona acceso a más circulaciones colaterales [606].

### 7.2.2.3. Complicaciones de aparición tardía

**7.2.2.3.1. Reacciones de hipersensibilidad retardada e infección crónica/biopelícula.** Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV pueden presentarse semanas, meses e incluso años después del tratamiento inicial y se ha informado de que ocurren en el 0,5% de todos los tratamientos con ácido hialurónico [582]. Sabemos que los rellenos de tejidos blandos pueden seguir presentes más de una década después del tratamiento, cuando el paciente ha olvidado el tratamiento anterior y se presenta con edema y/o nódulos [573]. Sin una historia estética exhaustiva, estos nódulos pueden dar lugar a una investigación innecesaria de una masa sospechosa. A menudo puede identificarse un factor desencadenante, como una infección sistémica o local o una provocación inmunológica [582]. El ácido hialurónico de alto peso molecular es antiinflamatorio, pero el AH de bajo peso molecular puede ser proinflamatorio; un cambio a lo largo del tiempo con la degradación del relleno presentará fragmentos de bajo peso molecular al sistema inmunitario, lo que puede explicar la inflamación retardada [584]. Los estudios de laboratorio también han demostrado que la adición de *Propionibacterium acnes* con ácido hialurónico puede desencadenar una respuesta inmunitaria a éste que no se observa en el ácido hialurónico no contaminado. Esto sugiere que los tratamientos estéticos posteriores que introducen *P. acnes* pueden ser



responsables de la aparición retardada de nódulos [607]. Las implicaciones de estos estudios son que debe tenerse cuidado al retirar zonas en las que el relleno puede estar empezando a degradarse (y, por tanto, ser más inmunógeno) y que la esterilidad peri-tratamiento y las medidas antisépticas son clave incluso cuando se realizan inyecciones sin relleno, como BoNT, debido al riesgo de introducir comensales [592]. Evitar la contaminación es clave para el éxito de la práctica clínica, ya que ciertas bacterias, una vez establecidas, son capaces de formar biopelículas que hacen que su erradicación sea de lo más difícil, al restringirse la libre difusión de los antibióticos [608]. Como el cultivo de estos nódulos suele ser negativo, los algoritmos de tratamiento han evolucionado empíricamente y suelen incluir el tratamiento con macrólidos o tetraciclinas que tienen propiedades antiinflamatorias adicionales. Además, puede ser necesario disolver el relleno de ácido hialurónico con hialuronidasa para ayudar a la propagación del antibiótico o emplear esteroides orales o inyectados localmente (o 5-fluorouracilo) para reducir la inflamación. En ciertas partes de la cara, como la zona periocular de gran actividad, los rellenos pueden migrar y dar lugar a la presentación de nuevas masas en sitios distantes del lugar de colocación original, incluso años después [609].

**7.2.2.3.2. Edema malar.** El edema malar es una secuela muy común del tratamiento de relleno de la zona lagrimal y se ha estimado que se produce en el 11% de dichos procedimientos [610]. Puede producirse incluso meses o años después debido a la particular anatomía del compartimento graso suborbicular del ojo que tiene un aspecto superficial y otro profundo separados por el tabique malar. Mientras que la capa superficial tiene un drenaje linfático deficiente (en consonancia con la zona periocular en general -de ahí la marcada hinchazón y el retraso en la resolución de la hinchazón de los párpados en los boxeadores, por ejemplo) el componente graso sub orbicularis oculi más profundo está bien establecido con canales linfáticos que drenan en la mejilla que tiene un drenaje excelente. Si el relleno se coloca demasiado superficialmente puede comprimir los débiles linfáticos y provocar la acumulación de líquido. Además, a medida que el relleno empieza a degradarse puede bloquear los pocos canales linfáticos presentes o atraer más agua ayudando a comprimir esos canales, lo que explica por qué el edema malar puede presentarse incluso años después. El mejor tratamiento puede consistir en disolver el relleno restante con hialuronidasa y sustituirlo por relleno fresco al cabo de quince días [610].

Los estudios de alta calidad sobre las complicaciones y los efectos adversos de los tratamientos periorbitales están disponibles principalmente para los procedimientos realizados en un entorno clínico, como la BoNT. Los datos sobre tratamientos realizados en el entorno estético son escasos y es probable que los resultados adversos no se comuniquen. Además, fuera de los registros, muchos médicos pueden ser reacios a notificar acontecimientos adversos graves.

### 7.2.3. Inyección de plasma rico en plaquetas

La inyección intradérmica/subdérmica de plasma autólogo rico en plaquetas en los párpados se utiliza como tratamiento cosmético para disminuir la hiperpigmentación periorbitaria y las arrugas [611,612]. El fundamento de este enfoque es que las plaquetas están enriquecidas con una serie de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento similar a la insulina, el factor de crecimiento transformante- $\beta$ 1, el factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento fibroblástico básico y el factor de crecimiento epidérmico [613,614], que desempeñan un papel importante en la promoción de la regeneración tisular [615].

Según los informes, las inyecciones de plasma rico en plaquetas mejoran la textura de la piel, la homogeneidad del color, la firmeza y la elasticidad, disminuyen las arrugas, el eritema y la melanina, y aumentan la satisfacción del paciente [612,616]. Algunas complicaciones de las inyecciones de plasma rico en plaquetas son dolor en la zona de aplicación, posible infección, coágulos sanguíneos y decoloración de la piel [617].

### 7.2.4. Microdermoabrasión

La microdermoabrasión es un procedimiento de exfoliación que consiste en abrasionar y rejuvenecer las capas externas de la piel con productos químicos (por ejemplo, óxido de aluminio inerte o cristales de cloruro de sodio) [618]. La intención es estimular la producción de colágeno dérmico y fibras elásticas [619], eliminando así las arrugas finas y las irregularidades superficiales [620,621]. Pueden producirse complicaciones oculares, como irritación de la córnea [622] o párpados eritematosos [623]. También existe el riesgo de autoinoculación de ciertas enfermedades víricas, como las verrugas o el

molusco contagioso [624], y un mayor riesgo de brotes en pacientes con antecedentes de infección recurrente por herpes simple [624]. La microdermoabrasión está contraindicada, o debe realizarse con mucho cuidado, en pacientes con piel fina y fotodañada [623].

### 7.2.5. Microneedling

El microneedling es un procedimiento cosmético que consiste en la punción repetitiva del estrato córneo, la capa más externa de la epidermis, con microagujas estériles para inducir la producción de colágeno. El procedimiento está diseñado para reducir la hiperpigmentación periorbitaria bajo los párpados inferiores y regenerar la dermis [625]. Cuando se combinó con un tratamiento tópico de ácido kójico, se informó de que las microagujas producían una mejora significativa de la textura de la piel y de las ojeras en una paciente con melanosis periorbitaria [626]. Los riesgos asociados a la microagujas pueden incluir hemorragias, hematomas y picores [627].

### 7.2.6. Pluma de plasma

El plasma es un estado de la materia que puede formarse sobrecalentando un gas o haciéndolo pasar por un campo magnético intenso [628]. En la industria cosmética, el plasma utilizado se denomina "plasma frío", que se genera alrededor de la temperatura ambiente creando una diferencia de potencial entre la piel y el aparato. La ionización subsiguiente crea un arco, que provoca la sublimación de las membranas celulares. Así, la epidermis pasa de sólido a gaseoso sin cortarse, lo que crea radicales libres que, a su vez, pueden lesionar las células circundantes [629]. La blefaroplastia no quirúrgica del párpado superior con plasma se proclama como una alternativa a la cirugía con las ventajas potenciales de menor tiempo de tratamiento, ausencia de anestesia, menor riesgo de cicatrices y bajo coste. A menudo se realizan 3 o más tratamientos espaciados cada 4-6 semanas. El periodo de recuperación se describe como de 7-15 días y en un estudio de 1.000 pacientes durante un periodo de 2 años no se notificaron acontecimientos adversos [628]. Aún no se han cuantificado los riesgos para la superficie ocular; un informe describe una lesión química bilateral y una quemadura corneal tras la aplicación de anestesia tópica cutánea para el tratamiento con plasma [630]. Los estudios en animales han demostrado que el plasma no tiene efectos adversos en la conjuntiva [631] y se ha utilizado recientemente para tratar quistes conjuntivales [632]. Dado que la tecnología es relativamente nueva, y debido a una probable falta de notificación, hay pocos datos que describan los acontecimientos adversos. La pluma de plasma tampoco es capaz de tratar el prolapso de grasa subyacente, la dehiscencia septal, la posición del pliegue cutáneo y la asimetría, por lo que el tiempo de recuperación probablemente sea mayor que con la blefaroplastia quirúrgica sin complicaciones.

### 7.2.7. Estiramiento cutáneo por radiofrecuencia

La energía de radiofrecuencia es una forma de corriente electromagnética que, al entrar en contacto con la impedancia (resistencia) de los tejidos, convierte la energía en calor [633]. Se dirige a cualquier tejido y no está restringida a determinados pigmentos que absorben la energía, como ocurre con los de- vicios basados en la luz, como el láser o la luz pulsada intensa. Una de sus primeras aplicaciones, que se remonta a la década de 1920, fue su uso para el electrocauterio [634]. Desde entonces se ha descubierto que el tejido adiposo, debido a su alta impedancia, producirá un diferencial de temperatura 7 veces mayor en relación con la piel suprayacente, lo que permite utilizar la tecnología para la reducción de grasa sin dañar la epidermis [635]. El efecto tensor de la tecnología se debe a que el calor altera la estructura del colágeno existente, además de estimular la formación de colágeno nuevo y el fortalecimiento de las fibras de elastina de los tejidos [636]. A diferencia de las terapias basadas en la luz, la cantidad de pigmento no afectará a la generación de calor, por lo que es un tratamiento predecible en pacientes independientemente de la pigmentación y con capacidad para penetrar más profundamente sin absorción de la energía [637]. Se ha demostrado que la energía de radiofrecuencia monopolar tensa la piel periorbitaria y la FDA estadounidense la aprobó para esta indicación en 2002 [638]. Pero esas primeras iteraciones de la tecnología de radiofrecuencia se asociaron a efectos secundarios significativos -incluida la necrosis tisular- porque la salida de energía estaba menos controlada, probablemente debido a la reducida capacitancia de los dispositivos [639]. Las últimas generaciones de dispositivos son mucho más seguras y han demostrado ser especialmente útiles para el rejuvenecimiento facial y el estiramiento del cuello [640]. En la zona periocular, se ha demostrado una mejora en el Sistema de Clasificación de Arrugas Fitzpatrick, levantamiento de cejas de  $\geq 0.5$

mm, y bajas tasas de complicaciones, habiéndose descrito únicamente eritema y edema transitorios leves [633,639]. En la zona periocular puede producirse un empeoramiento del linfedema preexistente [641]. El desarrollo de la radiofrecuencia fraccional ha permitido que las islas de tejido normal no tratadas mejoren el tiempo de recuperación. Un ejemplo de ello es el Morpheus8 (InMode, Lake Forest, Calif), que utiliza agujas para provocar lesiones tisulares muy localizadas anatómicamente; sin embargo, esta especificidad no discrimina el tipo de tejido y puede dar lugar a efectos adversos (por ejemplo, ardor transitorio, ampollas o eritema) [642]. Por este motivo, debe tenerse mucho cuidado cuando se utilice la radiofrecuencia cerca de estructuras sensibles como los párpados o los ojos. Por sí sola, la radiofrecuencia también parece ser menos eficaz para tratar las arrugas de la zona periocular en comparación con la tecnología láser fraccional ablativa [643]. Se ha propuesto la combinación de modalidades con toxina y rellenos para lograr el recontorneado del tejido [644], pero esto también conlleva el riesgo de efectos adversos en la zona ocular y periocular asociados a estas modalidades.

### 7.2.8. Rejuvenecimiento cutáneo con láser de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>)

**7.2.8.1. Aspectos técnicos del láser de CO<sub>2</sub>.** Los láseres de CO<sub>2</sub> se utilizan en dermatología desde principios de los años sesenta. El láser de CO<sub>2</sub> emite un haz infrarrojo invisible a 10.600 nm que es absorbido por los tejidos que contienen agua, lo que provoca la vaporización de la piel [645]. Los láseres de CO<sub>2</sub> se utilizaron inicialmente en modo de onda continua para ablacinar tejido hasta una profundidad de 400-500 μm. Para minimizar la lesión térmica de los tejidos profundos se desarrolló un láser de CO<sub>2</sub> pulsado de alta energía para ablacinar tejido entre 20 y 100 μm de tejido. Esta innovación reposicionó a los láseres de CO<sub>2</sub> en el algoritmo de los tratamientos cosméticos. Otros avances condujeron a la introducción de los sistemas de administración de láser fraccionado de CO<sub>2</sub> que dividen el haz láser en numerosos microhaces para crear columnas de ablación a través de la piel. Esta modalidad refinada mejoró la seguridad de las aplicaciones de CO<sub>2</sub> y minimizó los efectos secundarios, como la despigmentación o el retraso de la curación de heridas [646-648].

**7.2.8.2. Fundamento biológico.** Los principales colágenos de la dermis son los de tipo I y III [649-651]. Las afecciones dermatológicas como las cicatrices del acné y el envejecimiento provocan alteraciones dérmicas que causan una pérdida permanente o una disminución de la síntesis de colágeno y una alteración del equilibrio entre la producción y la degradación del colágeno por los fibroblastos [652]. La aplicación de láser de CO<sub>2</sub> produce la contracción de la piel por disolución de los enlaces de hidrógeno de las fibrillas de colágeno y la consiguiente remodelación del colágeno en la dermis [653]. Recientemente, estudios de microscopía confocal han informado sobre la eficacia a largo plazo de los procedimientos con CO<sub>2</sub> para aumentar la deposición y remodelación de colágeno [653-655].

**7.2.8.3. Indicaciones, eficacia y resultados.** El rejuvenecimiento con CO<sub>2</sub> se utilizó principalmente para el rejuvenecimiento cutáneo de la cara y el cuello, incluido el tratamiento del fotoenvejecimiento y el cronoenvejecimiento [654,656-660]. Varios estudios han informado de la eficacia y seguridad de este método solo o en combinación con otros fármacos tópicos y/o dispositivos [660-664]. Más recientemente, se han publicado resultados positivos sobre el uso de CO<sub>2</sub> para zonas sensibles como los párpados y la región periocular [665, 666].

El láser de rejuvenecimiento de CO<sub>2</sub> se ha utilizado ampliamente también para el tratamiento de las cicatrices del acné, solo y en combinación con otros tratamientos [647, 667-679]. El láser fraccional de CO<sub>2</sub> ha demostrado una eficacia terapéutica superior al 40% en el tratamiento de las cicatrices del acné, con efectos secundarios leves y transitorios, y un dolor bien tolerado [668,672].

Estudios recientes han explorado el uso de láseres de rejuvenecimiento para nuevas aplicaciones terapéuticas, como el tratamiento de la queratosis actínica de los párpados [680,681]. Varios estudios han demostrado que los láseres de CO<sub>2</sub>, utilizados solos o en combinación, son eficaces y seguros para el tratamiento de los cánceres de piel no melanoma, lo que ofrece nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con lesiones actínicas extensas [681-686]. Un estudio histológico también respaldó el uso potencial del rejuvenecimiento con CO<sub>2</sub> para el tratamiento de carcinomas celulares, lo que

confirma la ausencia de tejido maligno en las zonas tratadas [687]. Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar la eficacia a largo plazo de esta técnica.

**7.2.8.4. Contraindicaciones y efectos secundarios.** La selección del paciente para el tratamiento de rejuvenecimiento con CO<sub>2</sub> es importante. Las quemaduras perioculares, las úlceras corneales debidas al sobrecalentamiento del escudo metálico o al daño directo del ojo son las complicaciones más graves [688-690]. Además, la presencia de lesiones activas de acné, la tendencia a la hiperpigmentación, las enfermedades inflamatorias de la piel, las reactivaciones de infecciones víricas y/o el uso de isotretinoína oral en los 6-12 meses anteriores pueden provocar un retraso en la cicatrización de la herida o la aparición de cicatrices indeseables [648,691,692]. El curso posprocedimiento típico implica el desarrollo de eritema, descamación y fragilidad cutánea, que pueden durar hasta 3 meses después del tratamiento [693]. La discromía también es un acontecimiento adverso relacionado con los procedimientos con láser CO<sub>2</sub> y la hipopigmentación se observa con más frecuencia en los tipos de piel Fitzpatrick III-VI en comparación con los tipos I-II [694]. Se necesitan más estudios, pero estos resultados sugieren que los láseres ablativos son superiores a los no ablativos para tratar la piel dañada [695].

### 7.2.9. Láseres y terapia de luz

**7.2.9.1. Justificación biológica.** El láser y la luz se utilizan ampliamente con fines cosméticos, así como para el tratamiento de afecciones dermatológicas [696]. Estas tecnologías basadas en la luz transmiten una longitud de onda única o amplia a la piel, lo que produce daños y/o remodelación de los tejidos [697]. La especificidad del láser se denomina "fototermólisis selectiva", ya que el haz de luz se dirige selectivamente a un cromóforo (por ejemplo, melanina, hemoglobina, agua) causando un daño mínimo al tejido circundante [698,699]. Recientemente ha surgido en el campo cosmético la terapia láser no térmica en forma de diodos emisores de luz (LED). Recientemente ha surgido en el campo cosmético la terapia láser no térmica en forma de diodos emisores de luz (LED). Estos LED utilizan el principio de la fotobiomodulación en el que se pretende que la luz para excitar un objetivo como la enzima que contiene hierro y cobre citocromo C oxidasa situada en la cadena respiratoria mitocondrial dando lugar a un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno y, posteriormente, en la migración y proliferación celular [700].

**7.2.9.2. Indicaciones, eficacia y resultados.** El láser puede utilizarse con fines cosméticos o para tratar diversas afecciones cutáneas. La longitud de onda, la fluencia, la intensidad y otros parámetros deben elegirse cuidadosamente en función de la profundidad de penetración deseada en la piel, el cromóforo objetivo y las características dermatológicas de cada paciente.

**7.2.9.3. Rejuvenecimiento cutáneo.** Los láseres ablativos y no ablativos, en modalidad pulsada o fraccionada, son las técnicas más comúnmente aplicadas para el rejuvenecimiento cutáneo de la cara y los párpados. Los láseres ablativos de CO<sub>2</sub> (10.600 nm) y Er:YAG (2.940 nm) emiten en el espectro infrarrojo lejano y su modo de acción es la ablación de los tejidos. Varios estudios han demostrado la seguridad y eficacia del láser ablativo de CO<sub>2</sub> y Er:YAG en modalidades de alto pulso o fraccionadas para tratar el envejecimiento cutáneo, así como las cicatrices del acné [693, 701-705]. Por otro lado, los láseres no ablativos (Nd:Yag 1320 nm, Nd:Yap 1340 nm, Nd:Yag 1064 L P., Erbium Glass 1550 nm, Diodo 1450 nm, Infrarrojo 750-1800 nm) emiten en el infrarrojo medio y se utilizan para el rejuvenecimiento no ablativo de la piel [706]. Los láseres no ablativos son capaces de modificar la estructura dérmica con activación fibroblástica, producción de elastina y colágeno extracelular y liberación de factores angiogénicos responsables de la perfusión dérmica [707,708]. Recientemente se ha evaluado un nuevo dispositivo que emite una luz roja con una longitud de onda de 675 nm para el rejuvenecimiento cutáneo. Esta longitud de onda muestra una gran afinidad con las fibras de colágeno y una interacción mínima con el componente vascular actuando directamente sobre las fibras de colágeno en remodelación de la dermis [709]. En las cicatrices del acné, este método ofrece un dolor mínimo y la ausencia de efectos secundarios como hiperpigmentación, hipopigmentación y ampollas [710].

#### 7.2.9.3.1. Hiperpigmentación benigna y eliminación de tatuajes.

Los trastornos de pigmentación de la piel se encuentran entre las alteraciones cutáneas más comunes y aparecen hasta en un 60% de las personas [711]. Las indicaciones más comunes para las que se recomienda el tratamiento con láser incluyen los nevos genéticamente predispuestos [712] y la pigmentación (por ejemplo, lentigos, hiperpigmentación postinflamatoria, nevus spilus, hipermelanosis, pigmentos exógenos, tatuajes y pigmentos cosméticos) [711,713,714]. Los láseres que tratan la hiperpigmentación se dirigen a la melanina, contenida en los melanosomas. Los láseres de conmutación Q como el QS Ruby, el QS Nd: YAG y el QS Alejandrita emiten pulsos de muy corta duración (nanosegundos) con potencias pico del orden de los megavatios y representan una solución eficaz para el tratamiento de la hiperpigmentación benigna y la eliminación de tatuajes [711,715-723]. En la actualidad existen dispositivos de picosegundos de 532 nm, 694 nm, 755 nm y 1064 nm para tratar una amplia gama de pigmentos de tatuajes [724,725].

**7.2.9.3.2. Lesiones vasculares.** En los últimos años, se han desarrollado varios sistemas láser para el tratamiento de lesiones vasculares (láser de colorante 585-595 nm, Nd:Yag 1064 nm, KTP 532 nm, Diodo 810, 940 nm). Estos láseres se dirigen a la oxihemoglobina, de modo que la energía absorbida produce daños térmicos en las estructuras vasculares. Varias lesiones vasculares pueden tratarse eficazmente con terapia láser, como las telangiectasias, los nevos en araña, los angiomas en cereza y las lesiones por mancha de vino de Oporto [726-732]. Un análisis retrospectivo para el tratamiento de telangiectasias faciales demostró que el láser de colorante pulsado (595 nm) y la luz pulsada intensa con filtro vascular M22 (530-650 nm y 900-1200 nm) tenían resultados similares y una eficacia clínica óptima en comparación con la luz pulsada intensa con otras bandas de longitud de onda [733].

#### 7.2.10. Luz pulsada intensa (luz policromática no láser)

Los sistemas de luz pulsada intensa emiten luz en un amplio espectro con longitudes de onda entre 500 y 1200 nm. Se trata de una luz de alta energía no coherente, no colimada y no selectiva, con una fluencia que oscila entre 3 y 40 J/cm<sup>2</sup> y duraciones de pulso que pueden variar de 10 a 340 mseg con pulsos simples, dobles o triples y pausas extremadamente variables entre pulsos (2-100 mseg) [734].

Con la ayuda de filtros adecuados que excluyan las longitudes de onda no deseadas es posible dirigirse selectivamente a un tejido o pigmento específico, lo que permite que la luz pulsada intensa sea eficaz para el tratamiento de varias afecciones cutáneas (por ejemplo, lesiones hipercrómicas superficiales, lesiones vasculares, depilación, rejuvenecimiento y fotoenvejecimiento) [735-739]. Se necesitan ensayos amplios y controlados para normalizar el uso de la luz pulsada intensa [740,741].

#### 7.2.11. Terapia fotodinámica y otras fuentes de luz

La terapia fotodinámica implica el uso de un fotosensibilizador tópico, irradiación de luz y oxígeno para generar especies reactivas de oxígeno citotóxicas que pueden destruir las células dañadas dejando intacta la piel normal [742,743].

Sin embargo, la terapia fotodinámica surgió como una modalidad de tratamiento fuera de etiqueta utilizada con diferentes sensibilizadores para una serie de afecciones dermatológicas y estéticas [744]. Los nuevos protocolos que incluyen la terapia fotodinámica mediada por láser mejoraron significativamente los resultados para varias indicaciones como el acné vulgar y el fotorjuvenecimiento [745-748]. Recientemente, la terapia con luz de baja intensidad, denominada "fotobiomodulación", ha surgido como un método seguro y eficaz para el rejuvenecimiento de la piel y el contorno corporal, pero aún se necesitan ensayos clínicos corroborados y más estandarizados [749-752]. La fotobiomodulación también se ha propuesto como posible tratamiento de la MGD y la enfermedad del ojo seco [753].

### 7.3. Camas bronceadoras

Las camas solares son una forma popular de mejorar la apariencia, especialmente entre las mujeres jóvenes con una tez más clara [754-756]. Datos recientes indican que la prevalencia global del bronceado en interiores es del 10,4% en adultos y del 6,5% en adolescentes [757]. El uso y la posible dependencia de la exposición artificial al sol pueden estar relacionados con el aumento notificado de los niveles de endorfinas tras varias sesiones de bronceado [758]. Sin embargo, las cámaras de bronceado también aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de células escamosas y carcinoma basocelular en

un 58% y un 24% respectivamente, y el uso de estas camas antes de los 20 años aumenta el riesgo de desarrollar un melanoma en un 47% [759].

Durante una sesión de bronceado, toda persona debe llevar protección ocular [760]. Sin embargo, varios blogs de Internet señalan que muchas personas no utilizan protección ocular, o en lugar de gafas utilizan una toalla sobre la cara [761, 762].

Las camas solares tienen efectos potencialmente nocivos sobre los ojos, y en especial sobre la superficie ocular [763]. Un estudio reciente descubrió que la exposición al bronceado en interiores (10 sesiones de 10 minutos de duración durante un periodo de 15 días) provocaba cambios microestructurales significativos en la córnea y la conjuntiva bulbar [764]. Estas alteraciones se detectaron mediante microscopía confocal *in vivo*, pero no con la lámpara de hendidura, e incluían reducciones de las células epiteliales y lesiones químicas circunscritas [764]. Aunque son reversibles, los quistes subdérmicos están bien correlacionados con el desarrollo de cáncer de piel [763].

### 7.4. Tatuajes y joyas

Los tatuajes son procedimientos no médicos que consisten en inyectar tintas coloreadas en la dermis con agujas finas sólidas o múltiples o mediante la inserción de colorantes con microcuchillas [765]. Estos tatuajes pueden tener fines cosméticos, como crear un maquillaje permanente.

#### 7.4.1. Pigmentos y tintes para tatuajes

La Organización Internacional de Normalización define los "colorantes" como pigmentos formados por partículas insolubles, normalmente dispersas en vehículos o sustratos de aplicación, así como colorantes, que son solubles en un medio. Un colorante puede contener la sustancia química pura y/o un tratamiento de superficie y/o aditivos, así como trazas de impurezas, que pueden proceder de las materias primas y/o de los procesos de producción. Los pigmentos pueden describirse además en función de su composición química y sus propiedades ópticas o técnicas (por ejemplo, inorgánicos, orgánicos, coloreados, inhibidores de la corrosión, magnéticos) [766].

Los pigmentos orgánicos se basan en el carbono, mientras que los inorgánicos comprenden sales metálicas, incluidas las de hierro, titanio, zinc y cromo. Muestran sombras de color apagadas y no brillantes, mientras que los pigmentos orgánicos presentan un color más reforzado y vivo, especialmente cuando contienen sulfato de bario y óxido de titanio, lo que da lugar a un espectro de color más amplio [767].

Una textura superficial mate se crea mediante la inclusión de dióxido de titanio, mientras que un brillo perlado se crea con oxiclورو de bismuto, mica o esencia de escama de pescado (guanina). Un acabado metálico iridiscente lo proporcionan los polvos de cobre, latón, aluminio, oro o plata [135].

Los productos comerciales suelen contener aditivos para mejorar características específicas como la fluidez y la dispersabilidad para una mejor aplicación, pero los tintes o pigmentos que producirán el color final del producto son los colorantes esenciales. Estos se enumeran en el Color Index™ (Nombres genéricos y números de constitución), en el que cada pigmento tiene un número de índice genérico que hace posible que cualquiera pueda averiguar el tinte o pigmento específico presente en los productos cosméticos [768]. El Color Index™ contiene más de 13.000 nombres de colores, clasificados según su estructura química [769].

Los aditivos colorantes son todas aquellas sustancias que pueden modificar el color de un producto, y deben cumplir las normativas de cada lista, algunas de ellas con un uso estrictamente restringido [25]. Algunos pigmentos tradicionales solían contener metales pesados tóxicos como plomo, mercurio y cadmio, que podían causar graves problemas de salud. En EE.UU., "los aditivos colorantes permitidos para uso general no pueden utilizarse en la zona del ojo a menos que dicho uso esté especificado en la normativa de listado de aditivos colorantes" [505].

Los pigmentos inorgánicos contienen sales metálicas para proporcionar una mejor opacidad del color y ampliar la variedad de tonos [770]. Los tonos más claros suelen proceder del dióxido de titanio, mientras que los más oscuros se componen principalmente de óxidos de hierro [765]. Con los pigmentos orgánicos, suele reducirse el riesgo de reacciones alérgicas y de transformación por la luz solar, y la insolubilidad ayuda a evitar el desenfocado y la reubicación del color [765].

Los pigmentos orgánicos se ven más afectados por la exposición a la luz solar, ya que absorben la luz, provocando cambios de color y decoloración más tempranos [765,771]. Suelen ser subproductos del carbono, el oxígeno y el hidrógeno, y se consideran semipermanentes [765]. Los policíclicos (o pigmentos azoicos) se utilizan habitualmente en las tintas de tatuaje (por ejemplo, la quinacridona para el rojo y el violeta y las ftalocianinas para el verde y el azul), y también pueden mezclarse con elementos inorgánicos metálicos, como el hierro, el cobalto, el cobre y el níquel para obtener más variaciones de color [772-776].

Para reducir el potencial de reacciones alérgicas, se han desarrollado los llamados "pigmentos lacustres", en los que se forma una membrana protectora de hidróxido de alúmina alrededor de las moléculas orgánicas, evitando una reacción directa con el cuerpo humano [777]. Asimismo, en las tintas de maquillaje permanente se han utilizado más recientemente pigmentos "veganos" botánicos a base de agua sin óxidos de hierro [765,778].

El negro de humo se utiliza mucho en todo el mundo, con una producción mundial anual de 5-10 millones de toneladas al año, sobre todo para neumáticos de automóviles (70%) y plástico negro (20%), pero también para tintas, pinturas, cosméticos y otros [779]. Una de las principales preocupaciones en relación con la producción de negro de humo es la formación de hidrocarburos aromáticos policíclicos cancerígenos. Los estudios han informado de que hay muchas marcas de tinta negra para tatuajes con altos niveles de hidrocarburos aromáticos policíclicos, pero también de que hay algunos productos en el mercado con niveles de hidrocarburos aromáticos policíclicos que están por debajo de la recomendación del Consejo de Europa de <math>0,5 \mu\text{g/g}</math> (500 partes por billón), lo que demuestra que los niveles muy bajos de arpolícíclicos.

Se pueden producir productos de hidrocarburos aromáticos [779].

#### 7.4.2. Tatuajes: preocupaciones generales

El maquillaje permanente presenta problemas de bioseguridad con respecto a los profesionales sin formación y las tintas utilizadas, que pueden generar reacciones infecciosas e inflamatorias debido a la toxicidad o al material contaminado [767]. Además, los productos y las prácticas de tatuaje/maquillaje permanente carecen de armonización normativa nacional e internacional. Existen diferentes políticas para los procedimientos de tatuaje y bioseguridad en todo el mundo, con escasa regulación respecto a los ingredientes químicos de las tintas [767].

Para la evaluación del riesgo toxicológico, las tintas de tatuaje y maquillaje permanente deben considerarse de forma diferente a los productos cosméticos debido a las diferencias en cuanto a sus vías de exposición, así como a sus composiciones químicas y físicas [780]. Las tintas para tatuajes y maquillaje permanente suelen estar compuestas por combinaciones de pigmentos orgánicos e inorgánicos y un medio que contiene aditivos, conservantes, subproductos e impurezas [767].

Como ya se ha señalado, los colorantes de tinta pueden clasificarse en pigmentos o tintes. Las características de los primeros son la insolubilidad y la fotoestabilidad, mientras que las de los segundos son la solubilidad y la descomposición. Cuando se utilizan tintes en las tintas de tatuaje, se manipulan para formar pigmentos laca, recubiertos de una sustancia inorgánica (por ejemplo, sulfato de bario e hidróxido de aluminio), lo que los hace más resistentes a la luz y a la degradación [767]. Se han descrito varias complicaciones tras los procedimientos de tatuaje/maquillaje permanente, a saber, ampollas, inflamación aséptica debida al traumatismo con la aguja, infección del lugar, reacciones de hipersensibilidad y de tipo autoinmune (como dermatosis reactivadas por el tatuaje), trastornos pigmentarios, desarrollo de queloides, tumores e interferencias en el diagnóstico y el tratamiento médico [410,767]. Los pigmentos inorgánicos tienen menos probabilidades de provocar reacciones alérgicas y se utilizan habitualmente en los procedimientos de maquillaje permanente [765]. Sin embargo, algunos componentes pueden no estar regulados por la agencia sanitaria local, lo que aumenta los riesgos [772].

#### 7.4.3. Tatuaje de párpados

A menudo se aplican tatuajes en el margen del párpado, cerca de las pestañas, para crear un delineado de maquillaje permanente [765]. Como la piel del párpado es muy delicada y los componentes de las tintas utilizadas no siempre son seguros o conocidos, se han notificado algunos trastornos oculares asociados a la blefaropigmentación: reacciones alérgicas granulomatosas, conjuntivitis, pigmentación inadvertida de la córnea y el limbo, penetración en

el párpado, queratitis lamelar difusa, inestabilidad de la película lagrimal y pérdida de glándulas de Meibomio, así como abanico de tinta generalizado o deposición de tinta a distancia, decoloración y cicatrices [499,781-785].

El examen histopatológico de muestras tras el tatuaje de párpados demuestra "la persistencia de implantes de pigmento como gránulos libres en la epidermis y la dermis, y la mayor parte del pigmento residual puede encontrarse dentro de los macrófagos de la dermis y, focalmente, en el tejido conectivo endomysio del músculo orbicular superficial" [786]. Se han asociado complicaciones oculares con la lisis de células que contienen pigmento fagocitado tras la activación de mastocitos inducida por el pigmento del tatuaje [783].

Se ha informado de que el tatuaje de párpados favorece la inflamación de los párpados, la pérdida de glándulas de Meibomio y la inestabilidad de la película lagrimal [781,787]. Los investigadores [788] informaron de un caso de "reagudización granulomatosa por hipersensibilidad retardada tras una blefaropigmentación", presumiblemente causada por el pigmento de silicato de aluminio utilizado. Recomendaron que los pigmentos utilizados cumplieran unas normas de fabricación de alta calidad por parte de empresas dignas de crédito.

#### 7.4.4. Tatuaje conjuntival/epiescleral

Los tatuajes cosméticos pueden utilizarse para cambiar el color conjuntival. Se ha informado de un exitoso tatuaje conjuntival tras evisceración para un paciente que no podía llevar un ojo artificial [789]. También se ha utilizado con fines cosméticos el tatuaje combinado de córnea y tejido conjuntival encarnado mediante micropigmentación con resultados satisfactorios y sin complicaciones postoperatorias [790].

Sin embargo, el "tatuaje del globo ocular" (tatuaje de la conjuntiva y la epiescleral), descrito por primera vez en 2007 [791], ha surgido como una forma extrema y poco frecuente de modificación corporal, que consiste en múltiples inyecciones de tinta subconjuntival para colorear toda la superficie ocular, realizadas con frecuencia por artistas sin formación médica [792]. Se ha informado de complicaciones del procedimiento, como la penetración del globo ocular con la aguja del tatuaje de- vicio, como hemorragia vítrea o subretiniana, desprendimiento de retina, endoftalmítis y catarata traumática [793-799].

De los casos notificados hasta la fecha, 11/17 (68%) se complicaron por la punción inadvertida del globo ocular, con consecuencias visuales más graves siempre que la tinta se inyectó accidentalmente en el interior del ojo [800,801]. Cuando la tinta alcanza las estructuras intraoculares, se recomienda la extracción precoz como primer tratamiento. Las reacciones inflamatorias y las partículas de tinta pueden causar pérdida de transparencia, toxicidad y daño trabecular con hipertensión ocular y eventual glaucoma secundario [793]. Además, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmunitaria tanto locales como sistémicas a la tinta de tatuaje utilizada, incluida una uveítis de aparición tardía [801]. También hay informes que asocian el tatuaje de globos oculares con el desarrollo de nódulos epiesclerales, escleritis posterior, celulitis orbitaria, escleritis necrotizante y uveítis, inflamación conjuntival y bultos conjuntivales [792,797,800, 802,803].

Sorprendentemente, existen en la literatura múltiples casos de "uveítis asociada al tatuaje" en el entorno de una sarcoidosis sistémica o una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, en la que se producen simultáneamente inflamación del tatuaje y uveítis, dando lugar a complicaciones oculares potencialmente mortales para la visión [804,805].

Se ha descrito la pigmentación involuntaria de la conjuntiva y el saco nasolagrimal por el uso de delineador kohl y máscara de pestañas, así como la simulación de un tumor melanocítico [48,806,807]. La pigmentación conjuntival se produce cuando los macrófagos ingieren material exógeno pigmentado que luego se deposita en la sustancia propia del epitelio. También pueden generarse dacriolitos cargados de máscara [806,808,809].

#### 7.4.5. Piercing en párpados y conjuntiva

El piercing es una modalidad de modificación corporal en la que se crean orificios a través de cualquier parte del cuerpo para insertar adornos decorativos (por ejemplo, anillos, tachuelas o alfileres) normalmente de acero inoxidable, titanio, oro, niobio o acrílico, y es especialmente común entre adolescentes y adultos jóvenes [810]. A menudo, las personas no son conscientes de los riesgos que conlleva [811].

La herida y la presencia de un cuerpo extraño facilitan las infecciones



Tabla 8

Ejemplos de normativas sobre cosméticos en diversas regiones.

Notificación del producto/programa de vigilancia en el mercado	Regulación de los productos químicos	Lista de productos prohibidos o restringidos	Requisito legal para cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación	Afiliación en la Cooperación Internacional sobre Regulación de Cosméticos	Vigilancia de mercancías peligrosas/no conformes	Notificación de reacciones adversas
<b>Unión Europea</b>						
Notificación en línea al Portal de Notificación de Productos Cosméticos	Registro, evaluación y autorización de sustancias químicas (REACH) de la UE	Anexos II y III. Las listas positivas de los anexos IV, V y VI enumeran los colorantes, conservantes y filtros UV permitidos.	Sí	Sí	Puerta de seguridad EU	El consumidor informa directamente al fabricante. El fabricante tiene que informar a la autoridad nacional competente del Estado miembro de la UE en caso de un efecto indeseable grave en un plazo de 20 días.
<b>Gran Bretaña (post-Brexit; la normativa de la UE puede aplicarse a Irlanda del Norte)</b>						
Notificación en línea a la Oficina de Seguridad de los Productos y Normas utilizando el portal de Notificación de Productos Cosméticos	REACH REINO UNIDO	Según la normativa de la UE, en vigor el 31 de diciembre de 2020. El Reino Unido tomará decisiones independientes sobre los ingredientes a partir del 1 de enero de 2021 y puede diferir de la UE en el futuro	Sí	TBD - no hay asamblea ICCR desde el Brexit	Base de datos de seguridad de productos del Reino Unido	El consumidor informa directamente al fabricante o al distribuidor. El distribuidor o la persona responsable designada en el Fichero de Información sobre el Producto notifica sin demora a la Autoridad Competente del Reino Unido cualquier efecto indeseable grave.
<b>Canadá</b>						
Notificación en línea mediante el CNF (formulario de notificación de cosméticos)	Revisión de las sustancias químicas en el marco del Plan de Gestión de Sustancias Químicas de las sustancias existentes (incluidas en la Lista de Sustancias Domésticas) y de las sustancias nuevas	Lista de ingredientes cosméticos prohibidos y restringidos	No, pero se anima	Sí	Programa de seguridad de los productos de consumo	La industria debe informar de los incidentes sanitarios o de seguridad a Health Canada en un plazo de 2 ó 10 días (el número depende de quién informe)

bacterianas de la piel y los tejidos blandos y aumentan el riesgo de transmisión de hepatitis víricas [812,813]. Son frecuentes las reacciones alérgicas a los metales (especialmente al níquel) [812,814]. La perforación de la ceja puede ir seguida de hinchazón de la ceja y la mejilla, enrojecimiento del párpado, celulitis anterior y posterior [815,816]. La perforación del párpado conlleva riesgos de irritación o arañazos en el globo ocular, perforación del ojo durante el procedimiento y absceso del párpado [817].

La joyería del globo ocular (JewelEye) se desarrolló por primera vez en los Países Bajos como una "nueva forma radical de modificación corporal" en 2004, en la que se colocó un implante cosmético extraocular de platino curvado de 3,5 mm dentro de la conjuntiva [818]. Aún no hay pruebas sobre la seguridad del procedimiento y la Academia Americana de Oftalmología advierte a los usuarios sobre los riesgos de la implantación de "joyas en el globo ocular", como infección ocular, hemorragia subconjuntival, perforación del ojo y ceguera, e insta a los consumidores a "evitar la colocación en el ojo de cualquier cuerpo extraño o material que no haya demostrado ser médicamente seguro o no esté aprobado por la FDA estadounidense" [819].

#### 7.4.6. Eliminación de tatuajes de delineador de ojos

Las personas pueden buscar un delineado "permanente" para ahorrarse tiempo, costes y dificultades de aplicación debidas a la destreza o a la artritis [787]. Sin embargo, también pueden optar por eliminar el tatuaje. Un enfoque consiste en utilizar un láser de conmutación Q, ND: YAG o Alejandrite de picosegundos. Ambos láseres son eficaces para eliminar el pigmento de los tatuajes de delineador de ojos y de cejas [820,821]. Actualmente se desconoce cómo pueden afectar estos láseres a la glándula de Meibomio y a la superficie ocular. Pueden producirse lesiones oculares graves si no se utilizan protectores metálicos de la córnea durante el tratamiento [822,823].

## 8. Normativa sobre cosméticos

Múltiples leyes, programas y/o órganos de gobierno regulan los cosméticos y los ingredientes cosméticos en muchos países, como en la Unión Europea (UE), Canadá, EE.UU., China, Corea, India, Japón, Brasil y Australia [824]. Estas normativas abordan la seguridad y la calidad del maquillaje, y evaluar los perfiles de riesgo de los productos, los criterios de las sustancias peligrosas, la información de la etiqueta, los métodos de ensayo, la fabricación, el registro y/o

las cualificaciones de las buenas prácticas de fabricación de los centros de fabricación [824-826]. En la tabla 8 se muestran ejemplos de este tipo de normativas.

Existen diferencias significativas entre países en sus normativas. Canadá y la UE, por ejemplo, tienen unos parámetros estrictos y protectores para los cosméticos oculares que son mucho más estrictos que los exigidos en EE.UU. [826]. La Directiva sobre cosméticos de la UE obliga a realizar análisis de seguridad de los cosméticos antes de su comercialización, exige el registro de los productos cosméticos, prohíbe la experimentación animal para el desarrollo de cosméticos y prohíbe muchos compuestos químicos de los cosméticos que se sabe o se sospecha que causan riesgos para la salud, como mutaciones genéticas, cáncer, toxicidad reproductiva o defectos de nacimiento [825,826]. Por el contrario, EE.UU. no exige información de seguridad ni aprobación previa a la comercialización de los productos e ingredientes cosméticos, a excepción de los aditivos colorantes, y ha prohibido o restringido muy pocos ingredientes químicos de los cosméticos [826,827].

Las siguientes secciones describen brevemente la normativa sobre cosméticos en varias regiones del mundo. Esta información es exacta en el momento de su redacción y está sujeta a cambios en cualquier momento.

#### 8.1. EE.UU.

La Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de EE.UU. (abreviada como FFDC, FDCA o FD&C) es un conjunto de leyes aprobadas por el Congreso en 1938 que otorgan autoridad a la FDA estadounidense para supervisar la seguridad de los cosméticos, así como de los alimentos, los medicamentos y los productos sanitarios [828]. Sin embargo, según esta ley, los fabricantes de cosméticos no están obligados a: [a] comprobar la seguridad de sus productos antes de su distribución; y [b] obtener la aprobación de la FDA para los productos e ingredientes cosméticos, salvo los aditivos colorantes, antes de ponerlos a disposición de los consumidores [828]. Además, aunque la FDA responsabiliza a los fabricantes de cosméticos de la seguridad y el correcto etiquetado de sus productos, no puede obligar a un fabricante a retirar productos inseguros. Dichas retiradas son voluntarias (21 CFR 7.40(a)).

Hay 11 sustancias químicas prohibidas en EE.UU., debido a sus conocidos efectos tóxicos. Entre ellas se encuentran el bitionol, los propelentes de clorofluorocarbono,

cloroformo, salicilánilidas halogenadas, hexaclorofeno, compuestos de mercurio, cloruro de metileno, materiales bovinos prohibidos, cloruro de vinilo y complejos que contengan circonio [243]. Resulta interesante que la FD&C haga una excepción para el mercurio en los productos de maquillaje para los ojos. A pesar de la toxicidad de este elemento, los compuestos de mercurio están permitidos hasta 65 partes por millón en cosméticos, si no se dispone de otro conservante eficaz (21 CFR 700.13).

Los cosméticos producidos o distribuidos para la venta al por menor a los consumidores en EE.UU. para el cuidado personal deben llevar una declaración de ingredientes (21 CFR 701.3). Los ingredientes deben enumerarse en orden descendente de concentración, excepto los presentes en un uno por ciento o menos (21 CFR 701.3 (f)(2)). Los aditivos colorantes pueden declararse en cualquier orden, no dependiente de la concentración, después de todos los demás ingredientes (21 CFR 701.3 (f) (3)). Los productos cosméticos que puedan resultar inseguros para los consumidores en caso de uso indebido deben contener advertencias apropiadas en la etiqueta, así como instrucciones para su uso y aplicación seguros.

## 8.2. Canadá

En Canadá, los productos cosméticos están regulados por el Reglamento de Cosméticos (C.R.C., c. 869) de la Ley de Alimentos y Medicamentos (R.S.C., 1985, c.F- 27). Al igual que las normativas sobre cosméticos de otras jurisdicciones, la Ley de Alimentos y Medicamentos establece que todos los cosméticos fabricados, importados u ofrecidos a la venta en Canadá deben ser seguros para su uso.

Para ayudar a los fabricantes de productos cosméticos, el Ministerio de Sanidad de Canadá ha elaborado la Lista caliente de ingredientes cosméticos, que es una herramienta administrativa que enumera las sustancias cuyo uso en cosméticos está prohibido o restringido. Este recurso basado en pruebas se actualiza periódicamente, guiado por los nuevos datos científicos y las decisiones tomadas en el marco del Plan de gestión de sustancias químicas.

Todos los productos cosméticos a la venta en Canadá deben notificarlo a Sanidad en un plazo de 10 días tras la primera venta del producto.

## 8.3. Unión Europea

El Reglamento Europeo de Cosméticos ((CE) nº 1223/2009) es la normativa general relativa a la fabricación de cosméticos en la Unión Europea, formada por 27 estados miembros. El reglamento también se aplica a los países del Espacio Económico Europeo (EEE) y a Irlanda del Norte. Este reglamento se modifica periódicamente y se han añadido documentos técnicos complementarios para garantizar aún más la seguridad de las personas. Los dictámenes sobre los riesgos para la salud y la seguridad de los ingredientes corren a cargo del Comité Científico de Seguridad de los Consumidores (CCSC), formado por expertos especializados en la evaluación de sustancias químicas, toxicología y farmacología basada en pruebas.

El Anexo II de la Normativa sobre Cosméticos de la UE enumera más de 1300 sustancias que están prohibidas en los productos cosméticos, mientras que el Anexo III enumera las sub-sustancias que están restringidas en los productos cosméticos pero que pueden utilizarse, sólo dentro de las condiciones específicas establecidas en el documento.

Todos los productos cosméticos a la venta en la UE deben registrarse en el Portal de Notificación de Productos Cosméticos antes de su venta en el mercado.

## 8.4. REINO UNIDO

Con la retirada formal del Reino Unido de la UE en 2020, la fabricación de cosméticos está ahora regulada por el Instrumento Estatutario sobre Seguridad de los Productos y Metrología (Anexo 34), en vigor desde enero de 2021. La normativa británica es una transposición de la normativa de la UE, con muchos elementos que siguen siendo los mismos que la legislación de la UE, con algunas modificaciones relativas al protocolo de Irlanda del Norte del acuerdo de retirada. En línea con la legislación de la UE descrita anteriormente, el Reino Unido también ha adoptado las mismas listas de sustancias prohibidas y restringidas. En el futuro, las actualizaciones de estas listas correrán a cargo del panel de Seguridad de Ingredientes Cosméticos del Reino Unido, un grupo de científicos independientes que emitirán un dictamen pericial sobre la seguridad de los ingredientes cosméticos, por lo que podrán modificarse los anexos II y III establecidos por la UE.

Todos los productos cosméticos a la venta en el Reino Unido deben registrarse en la Oficina para la Seguridad de los Productos y Normas antes de su venta en el mercado.

## 8.5. Brasil

En Brasil, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) es el organismo federal responsable de establecer las normas para el registro (autorización de comercialización), fabricación, etiquetado y venta de productos cosméticos, mientras que los equipos regionales y municipales de vigilancia sanitaria realizan inspecciones en la cadena de producción, desde la fabricación hasta la comercialización, evaluando las técnicas y métodos utilizados en la fabricación de estos productos. Los organismos de vigilancia sanitaria también se encargan de controlar y difundir información sobre la seguridad de los cosméticos, los productos de cuidado personal y los perfumes [829].

La Resolución del Consejo de Administración Colegiado - RDC Nº 332, de 1 de diciembre de 2005 establece que las empresas propietarias de productos cosméticos deben implantar un sistema de cosmetovigilancia que comprenda las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos y de cualquier otro problema asociado al uso de cosméticos, así como a la recogida de información sobre los problemas derivados del uso de los productos que estén bajo su responsabilidad legal [830].

## 8.6. Comparaciones y esfuerzos globales

La retórica común en el movimiento de la "belleza limpia" sugiere que ciertas regiones geográficas prohíben o restringen una larga lista de ingredientes en los cosméticos, mientras que otras prohíben o restringen muy pocos. Centrarse sólo en las largas listas de ingredientes restringidos es una distracción de los principios generales de seguridad y malos indicadores de la calidad y seguridad de los productos cosméticos. La lista de sustancias restringidas de la UE incluye compuestos farmacológicos con nombre propio y sustancias que históricamente no se han utilizado en productos cosméticos, como el monóxido de carbono y el cloroformo. Lo que a menudo se omite en la retórica es el requisito de ajustarse a las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). Tanto la UE como el Reino Unido exigen legalmente que la fabricación de productos cosméticos se ajuste a las BPF. Esto se traduce en disponer de procedimientos que garanticen que los productos se preparan en un entorno limpio y no permiten que los productos finales se contaminen en la producción para proteger la seguridad humana [831]. Si se contamina, un ingrediente inocuo como el agua puede causar un gran daño al consumidor, que podría no detectarse con sólo leer la etiqueta de ingredientes en el envase de un producto cosmético.

Desde la perspectiva de un fabricante, muchas empresas multinacionales optan por defender los principios de las BPF y respetar las listas de prohibiciones y restricciones, aunque no se trate de un requisito legal, ya que sus productos pueden venderse en diferentes regiones del mundo. En segundo lugar, el impacto negativo potencial de no realizar evaluaciones de seguridad puede ser significativo. Los productos problemáticos pueden dañar la reputación de una empresa y erosionar la confianza de los consumidores no sólo para un producto concreto, sino para toda la gama de productos que ofrecen, lo que se traduce en una pérdida de ventas [832]. En última instancia, a los fabricantes no les conviene permitir que se cause daño a los consumidores en un mercado altamente competitivo [832].

La Cooperación Internacional para la Regulación de los Cosméticos (ICCR) es un grupo internacional voluntario de autoridades reguladoras de los cosméticos que se reúne anualmente. El ICCR tiene como objetivo "mantener el más alto nivel de protección del consumidor, minimizando al mismo tiempo las barreras al comercio internacional". Creado en 2007, entre sus miembros se encuentran las autoridades reguladoras de cosméticos de EE.UU., Canadá, Japón, la Comisión Europea, Brasil, Taiwán y la República de Corea. Esta cooperación mundial facilita el diálogo, que incluye a organizaciones representadas por la industria, para garantizar la armonización de la normativa con el fin de proteger a los consumidores. Diferentes grupos de trabajo debaten una amplia gama de temas, como los alérgenos, las evaluaciones de seguridad, la microbiología, la nanotecnología y la conservación de los productos.

## 9. Seguridad y terminología de los cosméticos oculares

### 9.1. Seguridad

La mayoría de las jurisdicciones cuentan con programas de vigilancia en el mercado para controlar los productos peligrosos y no conformes que entran en los mercados. Dependiendo de la jurisdicción, esto puede implicar la prevención de la entrada en el mercado de productos no conformes o implicar la retirada de productos que ya no cumplen la norma exigida. Del mismo modo, existen mecanismos de información para que los consumidores puedan comunicar sus preocupaciones en relación con los productos cosméticos. Esto puede hacerse al fabricante para que luego lo remita a las bases de datos regionales, o pueden existir mecanismos de notificación directa. La tabla 8 resume algunas de estas vías de notificación.

Las siguientes organizaciones proporcionan datos de búsqueda para consumidores y médicos sobre la composición de los ingredientes y la seguridad del maquillaje de ojos y los productos de cuidado personal.

- Environmental Working Group (<https://www.ewg.org/skindeep/>) es una organización sin ánimo de lucro con sede en EE.UU. centrada en la seguridad medioambiental, incluidos los productos químicos tóxicos.
- El Panel de Expertos en Revisión de Ingredientes Cosméticos (CIR) de EE.UU. lleva a cabo pruebas independientes y publica en la Revista Internacional de Toxicología y en la página web del CIR (<https://www.cir-safety.org>). Esta organización de Washington DC colabora estrechamente con la FDA para establecer prioridades y evaluar los datos de seguridad de los ingredientes.

Otro sitio web, SkinSAFE ([www.SkinSafeProducts.com](http://www.SkinSafeProducts.com)), fue desarrollado en colaboración con la Clínica Mayo y sirve como recurso gratuito para buscar ingredientes comúnmente conocidos que puedan provocar una reacción alérgica. Sin embargo, los ingredientes aprobados por SkinSAFE pueden no ser necesariamente seguros para el párpado. Varios productos calificados como 100% seguros en este sitio web contienen ingredientes (por ejemplo, fenoxietanol, clorofenesina, parabenos) que, como se comenta en este informe, pueden ser tóxicos para la superficie ocular y los ojos.

### 9.2. Terminología

Muchos términos que se ven habitualmente en las etiquetas de los productos cosméticos carecen de definiciones establecidas por los organismos reguladores y no disponen de metodologías de ensayo estándar para dichas alegaciones [136]. La tabla 9 resume los términos que se ven habitualmente en los productos de cuidado personal, incluidos los cosméticos. Estos términos se utilizan como parte de las estrategias de marketing de las marcas para posicionar sus productos.

Por lo general, las afirmaciones sobre las pruebas del producto implican que profesionales médicos cualificados (un médico, un dermatólogo, un oftalmólogo) participaron en la evaluación de la seguridad [833], a menos que indiquen específicamente su participación en las pruebas de eficacia o tolerancia [834]. "Clínicamente probado" implica que el producto se probó en seres humanos, bajo la supervisión de un profesional médico cualificado [834], pero no implica eficacia (a menos que se indique e idealmente se justifique).

El rápido aumento de las declaraciones "libre de" ingredientes ha sido en respuesta a las peticiones de consumidores específicos (o usuarios finales) para tomar decisiones informadas o, posiblemente, llamar la atención sobre la ventaja percibida de un producto específico en un mercado competitivo. Por ejemplo, "libre de ingredientes de origen animal" puede considerarse apropiado si el producto estuviera dirigido a grupos que se abstienen de productos de origen animal [834]. Sin embargo, las afirmaciones "libre de" se han utilizado de forma poco ética que lleva a los consumidores a percibir negativamente ingredientes demostrablemente seguros y legalmente permitidos [834]. Incluso se puede hacer creer a los consumidores que las etiquetas que no incluyen la declaración "libre de" no son seguras en comparación con los productos que sí la tienen, lo que puede no ser cierto ni exacto.

Uno de los términos más antiguos es "hipoalérgico", que no tiene una norma legal ni una definición científica [833-835]. Aunque el término tiende a implicar que el producto ha sido formulado para minimizar su potencial alérgico, no garantiza una ausencia total de riesgo [834]. Para

Tabla 9.

Ejemplos de términos de marketing que se ven con frecuencia en las etiquetas de los productos de cuidado personal, incluidos los productos cosméticos, clasificados según el tipo de terminología.

Aprobación de productos	Productos con ingredientes específicos	Características o propiedades del producto
Probado dermatológicamente.	Sin conservantes	
Oftalmológicamente comprobado	Sin parabenos	
Clínicamente comprobado	Sin formaldehído	Ecológico
	Sin siliconas	Vegano/a base de plantas
	Sin gluten	Natural
	Sin sulfatos	Limpio
	Sin perfume	Grado médico
	No tóxico	Cosmécutico
	Sin productos químicos	
	Sin sintéticos	
	Sin relleno	

Para ilustrarlo, en un estudio en el que se evaluaron 187 productos etiquetados como "hipoalérgicos", "recomendados/probados por dermatólogos", "sin perfume" o "sin parabenos", 167 (89%) productos contenían al menos 1 alérgeno de contacto y 117 productos (63%) contenían 2 o más alérgenos de contacto presentes en la serie de detección estándar de la dermatitis de contacto norteamericana [836].

Junto con las alegaciones de ingredientes "libres de" está la tendencia de los productos comercializados bajo las categorías de "belleza limpia" y "cuidado natural de la piel" [837,838]. No existen definiciones estandarizadas de estos términos. Sin embargo, las respuestas reaccionarias tanto de los fabricantes como de los minoristas incluyen el cambio de sus fórmulas o carteras de productos para mantenerse al día con el movimiento de belleza limpia [837]. Los dermatólogos han expresado su preocupación por el hecho de que los productos "limpios" no sean uniformemente menos tóxicos o reactivos para un paciente concreto.

A nivel mundial, las normativas que regulan las alegaciones de comercialización varían. La Unión Europea (UE) ha regulado las alegaciones de los productos cosméticos desde 2013 (Reglamento UE n° 655/2013 de la Comisión) y los Estados miembros individuales dentro de la UE pueden tomar medidas dentro de sus propios niveles nacionales. Por ejemplo, en 2020, la Autoridad de Normas Publicitarias del Reino Unido ordenó la modificación o retirada de más de 36.000 anuncios, siendo los anuncios sobre salud y belleza los que constituyeron la mayor proporción de reclamaciones publicitarias [839]. En Canadá, las condiciones de comercialización de los cosméticos se rigen por la Ley de envasado y etiquetado de los consumidores y la Ley de competencia [833], sin embargo, el Reglamento de cosméticos de la Ley de alimentos y medicamentos permite al Ministerio de Sanidad de Canadá inspeccionar cualquier material de etiquetado o publicitario [840]. Por último, la FDA estadounidense regula las alegaciones del etiquetado de los cosméticos, que deben ser "veraces y no engañosas" y deben evitar las alegaciones de medicamentos [841]. En 2011, la FDA estadounidense emitió una carta de advertencia a Lifetech Resources LLC por hacer alegaciones de fármaco en tres sueros para pestañas (RapidLash, Neu-Lash y NeveauBrow). Las afirmaciones que incluían "esta fórmula está diseñada para alargar y espesar las pestañas en 30 días" y "ayuda a promover la regeneración celular" en el sitio web y los materiales promocionales de la empresa llevaron a la FDA estadounidense a clasificar el producto como medicamento, ya que los productos estaban destinados a "afectar a la estructura o función del organismo" y no como producto cosmético [842].

## 10. Conclusiones y recomendaciones

El uso de cosméticos oculares representa un reto para el estilo de vida. Los productos y/o procedimientos cosméticos oculares pueden asociarse a múltiples efectos adversos. Éstos pueden causar daños y/o exacerbar o favorecer el desarrollo de enfermedades de la superficie ocular y de los anexos.

Para el futuro, los autores apoyan la recomendación [843] de que los cosméticos oculares vendidos comercialmente enumeren las concentraciones de todos los componentes químicos, además de proporcionar información sobre la función, toxicidad, indicaciones, contraindicaciones, durabilidad y fecha de caducidad del producto. Los autores también recomiendan

**Tabla 10.**  
Diez ingredientes del maquillaje ocular que pueden tener efectos adversos muy importantes sobre la superficie ocular y/o los anexos.

Ingrediente	Productos	Preocupaciones	Sección del informe
Cloruro de benzalconio	lápiz de ojos, desmaquillante, máscara de pestañas	tóxico, alergénico, irritante,	5.1.1.
Clorfenesina	crema contorno de ojos, delineador de ojos, sombra de ojos, pegamento de pestañas, base de maquillaje, desmaquillante, máscara de pestañas, hidratante, suero.	tóxico, alergénico, irritante, inmunosupresor	5.1.5.
Compuestos que liberan formaldehído	suero, pegamento para pestañas	tóxico, mutágeno, carcinógeno y alérgeno	5.1.2.
Parabenos	crema hidratante, máscara de pestañas, sombra de ojos, delineador de ojos, contorno de ojos, sérum, purpurina	tóxico, disruptor endocrino, alérgeno, genotóxico	5.1.3.
Fenoxietanol	Sombras, crema hidratante, máscara de pestañas, sérum, delineador de ojos, prebase de maquillaje, contorno de ojos, desmaquillante, purpurina, pegamento para pestañas	tóxico, alergénico, irritante,	5.1.4.
Ftalatos	Fragancias, desmaquillante	citotóxico, disruptor endocrino, neurotóxico, problemas de sueño; el ftalato de dibutilo está prohibido en Europa	5.2.1.2.
Análogos de prostaglandina (por ejemplo, cloprostenato de isopropilo)	Suero para crecimiento de pestañas.	periorbitopatía, decoloración periorbitaria, hiperemia, prurito, ptosis de los párpados y grasa orbital	5.2.13.
Retinoides (metabolitos de la vitamina A)	sérum, crema para el contorno de ojos, crema hidratante, base de maquillaje, desmaquillante, máscara de pestañas, delineador de ojos	tóxico para las glándulas de meibomio	5.2.15.
Ácido salicílico	crema contorno de ojos, base de maquillaje, desmaquillante, hidratante, suero	uso restringido en Canadá, Europa y Japón, irritante	5.2.16.
Aceite del árbol del té (por ejemplo, terpinen-4-ol)	limpiador de pestañas, desmaquillante de ojos, hidratante, tónico	tóxico para las células epiteliales de las glándulas de meibomio humanas, disruptor endocrino, alérgeno, puede contribuir a la resistencia a los antibióticos	5.2.19.

- La realización de estudios bien controlados y de alta calidad para examinar los efectos agudos y crónicos de los ingredientes y procedimientos cosméticos oculares sobre la superficie ocular y los anexos
- El desarrollo de directrices para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de los productos cosméticos
- La determinación de la influencia de los cosméticos en capas y los conservantes múltiples en la piel periorcular, especialmente tras un uso prolongado
- El intercambio público de datos sobre acontecimientos adversos asociados a los tratamientos con productos y procedimientos cosméticos oculares en entornos estéticos
- El establecimiento de una supervisión más estricta y rigurosa (por ejemplo, la FDA estadounidense) de la industria del maquillaje de ojos en general, y de los ingredientes de los cosméticos oculares en particular.

- El desarrollo de definiciones estandarizadas y universalmente aceptadas de las palabras "natural" y "limpio", en su relación con los cosméticos
- La educación de los oftalmólogos y los consumidores sobre los riesgos asociados a los ingredientes de los productos cosméticos para los ojos. Diez ingredientes del maquillaje ocular que pueden tener efectos adversos muy importantes sobre la superficie ocular y el anejo se enlistan en la [tabla 10](#).
- La creación de listas de sustitución basadas en pruebas de ingredientes seguros para reemplazar los posibles compuestos tóxicos de los cosméticos oculares.

### Agradecimientos

El taller sobre el estilo de vida TFOS se llevó a cabo bajo la dirección de Jennifer P Craig, PhD FCOptom (Presidenta), Monica Alves, MD PhD (Vicepresidenta) y David A Sullivan PhD (Organizador). Los autores expresan su agradecimiento a Amy Gallant Sullivan (París, Francia) y Jeremy Chung Bo Chiang (Sydney, Australia) por su experta asistencia. El taller sobre el estilo de vida TFOS contó con el apoyo de donaciones sin restricciones de Alcon, Allergan an AbbVie Company, Bausch + Lomb, Bruder Healthcare, CooperVision, CSL Seqirus, Domp'e, ESW-Vision, ESSIRI Labs, Eye Drop Shop, I-MED Pharma, KALA Pharmaceuticals, Laboratoires Thea, Santen, Novartis, Shenyang Sinqi Pharmaceutical, Sun Pharmaceutical Industries, Tarsus Pharmaceuticals, Trukera Medical y URSAPHARM.

### Datos complementarios

Los datos complementarios de este artículo pueden consultarse en línea en <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2023.04.005>.

### Apéndice A. Métodos detallados

Los resultados de la búsqueda se importaron al programa informático de gestión de revisiones basado en la web, Covidence, para seleccionar los títulos y resúmenes potencialmente elegibles tras eliminar las referencias duplicadas. Basándose en los criterios de elegibilidad, los autores de la revisión trabajaron en parejas para clasificar cada cita como "pertinente (sí)", "quizá pertinente" o "no pertinente (no)" para la posterior revisión del texto completo. Se enumeraron todos los estudios excluidos con los motivos de su exclusión. Se llegó a un consenso discutiendo las discrepancias en las fases de cribado.

Para cada ensayo elegible, los revisores trabajaron en parejas para extraer independientemente los datos utilizando un formulario estructurado de recogida de datos desarrollado en Covidence. También se pidió a los investigadores del ensayo o a los patrocinadores información detallada o que aclararan la información comunicada en la publicación. Cuando los investigadores del ensayo o los patrocinadores no respondieron en un plazo de dos semanas, se extrajeron los datos relevantes disponibles de los registros de ensayos o de los informes publicados. Se recopiló la siguiente información de cada ensayo incluido: diseño del estudio, entorno, países en los que se reclutaron los, consideraciones para el tamaño de la muestra y el cálculo de la potencia, duración del estudio, edad media de los participantes, sexo y composición racial/étnica, y proporciones de comorbilidades médicas importantes (si estaban disponibles); productos específicos para el crecimiento o la extensión de las pestañas expuestas y duración de la(s) exposición(es) pertinente(s). Para las variables de resultado, las métricas de resultado se extrajeron en media, desviación estándar o los intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) asociados y número de participantes para los que se midió el resultado para las variables continuas; número de eventos y número de participantes para los que se recogieron datos de resultado para las variables dicotómicas. Para los ensayos que tenían más de dos grupos de comparación, sólo se utilizaron los datos relevantes para nuestras comparaciones de exposición. También se extrajo información sobre las fuentes de financiación y la declaración de intereses de los autores.

Inicialmente se propuso aplicar la herramienta Cochrane Risk of Bias 2 [318] para evaluar el riesgo de sesgo en los dos resultados primarios de la revisión. Sin embargo, ninguno de los ensayos incluidos informó de ninguno de los dos resultados. Por lo tanto, se decidió aplicar la herramienta de riesgo de sesgo para evaluar los riesgos de sesgo a nivel de estudio [318]. Basándose en los resultados de la evaluación para cada dominio, se proporcionó una



evaluación general sobre cada ensayo incluido y cualquier desacuerdo se resolvió y discusión. Se examinó la coherencia y solidez de los resultados de la revisión realizando análisis de sensibilidad según lo previsto en el protocolo.

No estaba previsto imputar los datos, pero se utilizaron datos imputados por los autores de los estudios con métodos adecuados. No se encontró que los ensayos tuvieran una cantidad sustancial de datos perdidos debido a la pérdida de seguimiento. Sin embargo, se describieron cualitativamente los ensayos que no aportaron datos suficientes para ser utilizados en el metaanálisis. Al evaluar la certeza de la evidencia relevante sobre un resultado específico, se consideraron tanto los datos descriptivos como los cuantitativos disponibles.

Se evaluaron las características generales de los estudios, en particular el diseño y la población del estudio, para valorar las posibles fuentes de heterogeneidad clínica y metodológica. Se estimó la estadística I-cuadrado para cuantificar las proporciones de la variabilidad global en las medidas del efecto que podrían atribuirse a la heterogeneidad, en lugar de a errores aleatorios de muestreo [320].

Se utilizaron modelos de efectos aleatorios para combinar los resultados de dos o más ensayos. Cuando la revisión de los estudios juzgó que las pruebas presentaban una heterogeneidad considerable ( $I^2$  -estadística >75%), las pruebas se sintetizaron en un resumen narrativo estructurado, en lugar de realizar metaanálisis.

El análisis de subgrupos planificado por diseño sobre cualquiera de los resultados de seguridad no se realizó, ya que se decidió incluir sólo ECA para la revisión actual. No se realizó el análisis de sensibilidad planificado mediante la exclusión de los ensayos que reportaban los datos del resultado primario a nivel ocular, porque ninguno de los ensayos informó de ninguno de los dos resultados primarios. Sin embargo, el análisis de sensibilidad propuesto se realizó excluyendo los ensayos considerados de alto riesgo de sesgo.

En el protocolo, estaba previsto calificar la certeza de la evidencia global para cada resultado primario. Debido a que ninguno de los ensayos incluidos informó sobre ninguno de los resultados primarios, decidimos calificar la certeza de las pruebas para todos los resultados secundarios como "alta", "moderada", "baja" o "muy baja" según (1) la evaluación del riesgo de sesgo, (2) la indirectidad de las pruebas, (3) la heterogeneidad inexplicable o la inconsistencia de los resultados,

(4) baja precisión, y (5) riesgo de sesgo de publicación según el enfoque GRADE [321]. Las discrepancias sobre la evaluación GRADE se resolvieron mediante discusión.

## Apéndice B. Estrategias de búsqueda en bases de datos específicas

Ovid Embase.

- 1 oftalmología exp/
- 2 exp ojo/
- 3 enfermedad ocular exp/
- 4 lesión ocular exp/
- 5 procedimiento de diagnóstico/ y examen ocular/
- 6 función del sistema visual exp/
- 7 exp fenómenos relacionados con la luz/
- 8 (visión o vista\* u ocular u ocular o limbo o limbal u órbita\* o parpadeo\* o entrecejo o canto o canto o conjuntiva\* o córnea\* o cornea\* o párpado\* o pestaña\* u ojo\* o ceja\* o epiescler\* o lacrima\* o célula caliciforme\* o limpiador de párpados o meibomi\* u orbicular o Palisades-of-Vogt o subconjuntiva\* o lágrima o lágrimas).af.
- 9 (blefaritis o blefaroespasma o ceguera o catarata\* o chalazión\* o quemosis o quimiotico o CLADE o CLIDE o CLAPC o dacrio\* o Demod\* o distiquiasis o DLK u ojo seco\* o ectropi\* o entropi\* o epifora o equimosis o exoftalm\* o prurito ocular o fatiga ocular o ruptura del globo ocular\* u hordeola\* o queratitis o queratopatía\* o párpado-paralelo o limbitis o LIPCOF o ker- atoconjuntivit\* o queratocon\* o queratoplastia o lagofthalmos o madarosis o mascaroma u oculopatía\* o herniación periorbitaria- grasa o (periocular y carcinoma\*) o fotalgia o fotofobia o fotopsia o pinguec\* o poliosis o celulitis- preseptal o celulitis- orbitaria o postqueratoplastia o post-

queratoplastia o pteryg\* o ptosis o ptotic o escleral-enfermedad\* o escleritis o sicca\* o symblepharon o trichiasis o xanthelasma o xerophthalmi o onchocercias\* o trachoma\*).af.

- 10 1 ó 2 ó 3 ó 4 ó 5 ó 6 ó 7 ó 8 ó 9
- 11 (pestaña O cilia O cilium).af.
- 12 (exten\* O grow\* O length\* O stimulat\* O increas\* O enhanc\* O bristl\* O elongat\* O dens\* O thick\* O serum\*).af.
- 13 (alprostadil o cloprostenol o dinoprostona o epoprostenol o fluprostenol o misoprostol o treprostinil o clo- prostenato de isopropilo o dehidrolatanoprost o etil travoprostamida o pentapéptido-17 de miristoilo o hexapéptido-16 de miristoilo o acetil tetrapéptido-3 o tripéptido-1 de biotinoilo o tripéptido-1 de cobre o aceite de ricino o aceite de salvia).af.
- 14 11 y (12 ó 13)
- 15 10 y 14

Ovid MEDLINE(R) ALL <desde 1946> (Función de búsqueda básica)

- 1 exp Técnicas de Diagnóstico, Oftalmológico/
- 2 exp Enfermedades oculares/
- 3 exp Lesiones oculares/
- 4 exp Ojo/
- 5 exp Fenómenos fisiológicos oculares/
- 6 exp Fenómenos ópticos/
- 7 1 ó 2 ó 3 ó 4 ó 5 ó 6
- 8 (visión o vista\* u ocular u ocular o limbo o limbal u órbita\* o parpadeo\* o entrecejo o canto o canto o conjuntiva\* o córnea\* o corneo\* o párpado\* o pestaña\* u ojo\* o ceja\* o epiescler\* o lacrima\* o célula caliciforme\* o rascador del párpado o meibomi\* u orbicularis o Palisades de Vogt o subconjuntiva\* o lágrima o lágrimas).af.
- 9 (blefaritis o blefaroespasma o ceguera o catarata\* o chalazi\* o quemosis o quimiotico o CLADE o CLIDE o CLAPC o dacrio\* o Demod\* o distiquiasis o DLK u ojo seco\* o ectropi\* o entropi\* o epifora o equimosis o exoftalm\* o prurito ocular o tensión ocular o rotura del globo o hordeola\* o queratitis o queratopatía\* o párpado paralelo o párpado-paralelo o limbitis o LIPCOF o queratoconjuntivit\* o queratocono\* o queratoplastia o lagofthalmos o madarosis o mascaroma u oculopatía\* o herniación grasa periorbitaria o (periocular y carcinoma\*) o fotalgia o fotofobia o fotopsia o pinguec\* o poliosis o celulitis preseptal o celulitis orbitaria o posqueratoplastia o posqueratoplastia o posqueratoplastia o pterigrafía o pterigrafía o pterigrafía o pterigrafía o pterigrafía.queratoplastia o pteryg\* o ptosis o ptotic o dis- ease escleral\* o escleritis o sicca\* o symblepharon o trichiasis o xan- thelasma o xerophthalmi o onchocercias\* o tracoma\*).af.
- 10 7 u 8 o 9
- 11 (pestaña o cilio o cilium).af.
- 12 (exten\* o grow\* o stimulat\* o increas\* o enhanc\* o length\* o bristl\* o elongat\* o dens\* o serum\*).af.
- 13 (alprostadil o cloprostenol o dinoprostona o epoprostenol o fluprostenol o misoprostol o Treprostinil o Clo- prostenato de isopropilo o dehidrolatanoprost o Travoprostamida de etilo o Pentapéptido-17 de miristoilo o Hexapéptido-16 de miristoilo o Acetil tetrapéptido-3 o Tripéptido-1 de biotinoilo o Tripéptido-1 de cobre o Aceite de ricino o Aceite de salvia).a.f.
- 14 11 y (12 ó 13)
- 15 10 y 14

PubMed.

1. ("Técnicas de diagnóstico oftalmológico"[Malla] O "Enfermedades oculares"[Malla] O "Lesiones oculares"[Malla] O "Ojo"[Malla] O "Fenómenos fisiológicos oculares"[Malla] O "Fenómenos ópticos"[Malla]).
2. (vision[all] o sight\*[all] O ocular[all] O ocular[all] O limbus [all] O limbal[all] O orbit\*[all] O blink\*[all] O brow[all] O

- canto\*[todos] O canto\*[todos] O conjuntiva\*[todos] O córnea\*[todos] O cornea\*[todos] O párpado\*[todos] O "párpado\*[todos] O "pestaña\*[todos] O ojo\*[todos] O "ceja\*[todos] O epiesclerótica\*[todos] O lacrima\*[todos] O célula caliciforme\*[todos] O "rascador del párpado\*[todos] O meibomi\*[todos] O orbi- cularis[all] O "empalizada de Vogt"[all] O subconjuntiva\*[all] O lágrima[all] O desgarro[all])
3. (Blefaritis[todas] O Blefaroespasmos[todas] O ceguera[todas] O cataract\*[todas] O chalazi\*[todas] O quemosis[todas] O quimiótica[todas] O CLADE[todas] CLIDE[todas] O CLAPC[todas] O dacrio\*[todas] O Demod\*[todas] O distiquiasis[todas] O DLK[todas] O "ojo seco\*" O Ectropi\*[todas] O Entropi\*[todas] O Epífora[todas] O Equimosis[todas] O Exoftalmia\*[todas] O "prurito ocular"[todas] O "tensión ocular"[todas] O "rotura del globo ocular\*[todas] O Hordeol\*[todas] O Queratitis[todas] O Ker- atopatía\*[todas] O "párpado paralelo"[todas] O "párpado-paralelo"[all] O Limbitis [all] O LIPCOF[all] O Keratoconjunctivit\*[all] O Keratocon\* [all] O keratoplasty[all] O lagophthalmos[all] O madarosis[all] O mascaroma[all] O Oculopath\*[all] O Periorbital Fat Hernia- tion[all] O (Periocular[all] AND carcinoma\*[all]) O Photalgia [all] O Photophobia[all] O Photopsia[all] O pinguec\*[all] O poliosis[all] O "preseptal cellulitis"[all] O "orbital cellulitis"[all] O postkeratoplasty[all] O post-queratoplastia[todas] O pterigión\*[todas] O ptosis[todas] O ptósico[todas] O enfermedad esclera\*[todas] O escleritis [todas] O sicca\*[todas] O sinblefaron[todas] O triquiasis[todas] O xantelasma[todas] O xeroftalmia\*[todas] O oncocercosis\*[todas] O tracoma\*[todas])
  4. #1 O #2 O #3
  5. (pestaña[todas] O cilios[todas] O cilio[todas])
  6. (exten\* o grow\* o stimulat\* o increas\* o enhanc\* o length\* o bristl\* o dens\* o elongat\* o serum\*)
  7. "alprostadi"[Terminos MeSH] O "alprostadi"[Todos los campos] O ("cloprostenol"[Terminos MeSH] O "cloprostenol"[Todos los campos]) O ("dino- prystone"[Terminos MeSH] O "dinoprostone"[Todos los campos] O "dinoproston"[Todos los campos]) O ("epoprosteno"[Terminos MeSH] O "epoprosteno"[Todos los campos]) O ("fluprostenol"[Suplementos Concepto] O = "fluprostenol"[Todos los campos]) O ("misoprostol"[MeSH Terms] O "misoprostol"[All Fields] O "misoprostol s"[All Fields]) O ("treprostini"[Supplementary Concept] O "treprostini"[All Fields]) O "isopropyl cloprostenate"[All Fields] O "acetyl tetra- peptide 3"[All Fields] O ("Biotinoyl"[All Fields] AND "tripeptide- 1"[All Fields]) O ("copper"[MeSH Terms] O "copper"[All Fields] O "coppers"[All Fields] O "copper s"[All Fields]) AND "tripeptide- 1"[All Fields] O ("castor oil"[MeSH Terms] O ("castor"[All Fields] AND "oil"[All Fields]) O "aceite de ricino"[All Fields]) O "aceite de salvia"[All Fields])
  8. #5 Y (#6 O #7)
  9. #4 Y #8

## Referencias

- [1] <https://www.obelis.net/news/leave-on-products-containing-mcit-mit/>. [Accessed 7 December 2022].
- [2] Downie LE, Britten-Jones AC, Hogg RE, Jalbert I, Li T, Lingham G, et al. Advancing the evaluation and synthesis of research evidence for the TPOS Lifestyle Workshop: Report of the Evidence Quality Subcommittee. *Ocul Surf*. 2023;In press.
- [3] <https://www.merriam-webster.com/dictionary/cosmetic>. [Accessed 1 May 2022].
- [4] Botha R, Knight C. The cradle of language: oxford studies in the evolution of language. New York, NY: Oxford University Press; 2009. p. 299.
- [5] Murube J. Ocular cosmetics in ancient times. *Ocul Surf* 2013;11:2-7.
- [6] Hardy A, Rollinson G. Cosmetics for eternity in ancient Egypt. *Pharm Hist* 2012; 42:17-22.
- [7] Draeos ZD. Cosmetics and skin care products. A historical perspective. *Dermatol Clin* 2000;18:557-9.
- [8] [https://en.wikipedia.org/wiki/History\\_of\\_cosmetics](https://en.wikipedia.org/wiki/History_of_cosmetics). [Accessed 29 April 2022].
- [9] <https://www.cosmeticsinfo.org/get-the-facts/a-history-of-cosmetics-from-ancient-times/>. [Accessed 29 April 2022].
- [10] <https://beaire.com/en/aire-magazine/history-make-up-cosmetic-universe-glance>. [Accessed 29 April 2022].
- [11] <http://www.vintageconnection.net/ModaInMakeup.htm>. [Accessed 29 April 2022].
- [12] The Circle of Ancient Iranian Studies. Cosmetics in ancient Iran old as 6500 years. <https://www.caais-soas.com/News/2004/October2004/05-10.htm>. [Accessed 29 April 2022].
- [13] Hardy A, Rollinson G. Black eye cosmetics of ancient Egypt. *Pharm Hist* 2011;41: 9-13.
- [14] Hardy A, Rollinson G. Green eye cosmetics of antiquity. *Pharm Hist* 2009;39:2-7.
- [15] Hardy A, Rollinson G. Two green cosmetics of ancient Egypt? *Pharm Hist* 2012; 42:8-10.
- [16] Illes J. Ancient Egyptian eye makeup 2001. <http://www.touregypt.net/egypt-info/magazine-mag09012000-mag4.htm>. [Accessed 1 May 2022].
- [17] Mahmood ZA, Zoha SM, Usmanghani K, Haasan MM, Ali O, Jahan S, et al. Kohl (surma): retrospect and prospect. *Pak J Pharm Sci* 2009;22:107-22.
- [18] Lunn H. Cleopatra's eye: the significance of Kohl in ancient Egypt 2018. <https://recipes.hypotheses.org/12837>. [Accessed 1 May 2022].
- [19] Abdullah A. Kohl: an ancient cosmetic with modern implications 2016. <https://www.aljumrah.com/kohl-an-ancient-cosmetic-with-modern-implications/>. [Accessed 1 May 2022].
- [20] <http://worldexpogreece.weebly.com/beauty-in-ancient-greece.html>. [Accessed 1 May 2022].
- [21] McDaniel S. The shocking truth about ancient greek makeup 2021. <https://talesof timesforgotten.com/2021/08/28/the-shocking-truth-about-ancient-greek-make-up/>. [Accessed 1 May 2022].
- [22] <http://www.historyofcosmetics.net/cosmetic-history/cosmetic-in-ancient-rome/>. [Accessed 1 May 2022].
- [23] Ancient life. The eyes have it. *Archaeology Odyssey*, November/December 2003. <https://www.basilibrary.org/archaeology-odyssey/6/6/11>. [Accessed 1 May 2022].
- [24] Kalicanin B, Velimirovic D. A study of the possible harmful effects of cosmetic beauty products on human health. *Biol Trace Elem Res* 2016;170:476-84.
- [25] Bocca B, Pino A, Alimonti A, Forte G. Toxic metals contained in cosmetics: a status report. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014;68:447-67.
- [26] Mesko MF, Novo DR, Costa VC, Henn AS, Flores EMM. Toxic and potentially toxic elements determination in cosmetics used for make-up: a critical review. *Anal Chim Acta* 2020;1098:1-26.
- [27] Government of Canada. Guidance on heavy metal impurities in cosmetics 2012. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/reports-publications/industry-professionals/guidance-heavy-metal-impurities-cosmetics.html>. [Accessed 1 May 2022].
- [28] Nir A, Tamir A, Zelnik N, Iancu TC. Is eye cosmetic a source of lead poisoning? *Isr J Med Sci* 1992;28:417-21.
- [29] Warley MA, Blackledge P, O'Gorman P. Lead poisoning from eye cosmetic. *Br Med J* 1968;1:117.
- [30] Bost M, Houdart S, Oberli M, Kalonji E, Huneau JF, Margaritis I. Dietary copper and human health: current evidence and unresolved issues. *J Trace Elem Med Biol* 2016;35:107-15.
- [31] [https://en.wikipedia.org/wiki/Middle\\_Ages](https://en.wikipedia.org/wiki/Middle_Ages). [Accessed 1 May 2022].
- [32] A brief history of cosmetics 2. Dark ages to mid-20th century. <http://barefacedruth.com/2012/01/25/cosmetics-through-history-part-2-dark-ages-to-mid-20th-century/>. [Accessed 1 May 2022].
- [33] den Hartog M. Makeup and female beauty standards in Renaissance Italy 2020. <https://www.leidenmedievalistsblog.nl/articles/makeup-and-female-beauty-standards-in-renaissance-italy>. [Accessed 1 May 2022].
- [34] Komar M. Weird beauty tips you'd get during the middle ages 2017. <https://www.bustle.com/articles/201204-10-bizarre-beauty-tips-from-the-middle-ages-that-you-wont-believe-actually-existed>. [Accessed 1 May 2022].
- [35] Feinsood M. The blind beautiful eye. *J Neuro Ophthalmol* 2000;20:23-4.
- [36] Faure M. [Kohl as eye makeup and medication from antiquity to nowadays]. *Rev Hist Pharm* 1992;39:441-4.
- [37] <https://www.loreal.com/en/news/group/helena-rubinstein-a-champion-of-the-beauty-industry/> (last accessed May 1, 2022).
- [38] <https://www.cosmeticsandskin.com/companies/lechner.php> (last accessed May 1, 2022).
- [39] <https://www.maybellinebook.com/> (last accessed May 1, 2022).
- [40] <https://www.maxfactor.com/en-gb/our-brand/max-factor-story> (last accessed May 1, 2022).
- [41] <https://www.biography.com/business-figure/elizabeth-arden> (last accessed May 1, 2022).
- [42] Cummings SR, Tripp MK, Herrmann NB. Approaches to the prevention and control of skin cancer. *Cancer Metastasis Rev* 1997;16:309-27.
- [43] <https://www.cosmeticsandskin.com/companies/kurlash.php>. [Accessed 1 May 2022].
- [44] Gabriel HM, Gable EM, Gausser K, Rice J. Testing the inhibitory effects of Mascara Life on bacterial growth in mascara. *Optometry* 2001;72:251-6.
- [45] Gauth AT. Lash lure and paraphenylenediamine: toxic beauty past and present, 2017. American Academy of Ophthalmology: senior Ophthalmologists



- Committee. <https://www.aao.org/senior-ophthalmologists/scope/article/lash-lure-paraphenylenediamine-toxic-beauty>. [Accessed 5 May 2022].
- [46] Davis LJ, Paragana S, Kincaid MC. Mascara pigmentation of the bulbar conjunctiva associated with rigid gas permeable lens wear. *Optom Vis Sci* 1992; 69:66–71.
- [47] Reese AB. Pigmentation of the palpebral conjunctiva resulting from mascara. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1946;44:113–6.
- [48] Donaldson DD. Mascara pigmentation of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1969; 81:124–5.
- [49] Parry C, Eaton J. Kohl: a lead-hazardous eye makeup from the third world to the first world. *Environ Health Perspect* 1991;94:121–3.
- [50] Drselos ZK. Eye cosmetics. *Dermatol Clin* 1991;9:1–7.
- [51] Lawrence M. The 2000's makeup guide 2021. <https://organicbeautyreport.com/makeup-retro/retro-makeup/the-2000s-makeup-guide/>. [Accessed 1 May 2022].
- [52] <https://www.mintel.com/press-centre/beauty-and-personal-care/the-eyes-have-it-eye-makeup-sales-bolster-color-cosmetics-growth-reports-mintel>. [Accessed 1 May 2022].
- [53] Ng A, Evans K, North RV, Jones L, Purslow C. Impact of eye cosmetics on the eye, adnexa, and ocular surface. *Eye Contact Lens* 2016;42:211–20.
- [54] <https://www.verifiedmarketresearch.com/product/heat-treated-eyelash-curlers-market/>. [Accessed 10 August 2022].
- [55] <https://www.invidiouslashes.com/blogs/news/why-have-eyelash-extensions-become-popular>. [Accessed 7 December 2022].
- [56] <https://www.dolvlashes.com/history-of-false-eyelashes/>. [Accessed 7 December 2022].
- [57] <https://www.alliedmarketresearch.com/eyelash-serum-market-A16347>. [Accessed 7 December 2022].
- [58] Janetos TM, Thyparampil P. Ocular cosmetics: public safety problem or harmless products? *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2019;35:294–5.
- [59] Gasset AR, Ishii Y, Kaufman HE, Miller T. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives. *Am J Ophthalmol* 1974;78:99–105.
- [60] Malik A, Claoue C. Transport and interaction of cosmetic product material within the ocular surface: beauty and the beastly symptoms of toxic tears. *Contact Lens Anterior Eye* 2012;35:247–59.
- [61] Corazza M, Baldo F, Pagnoni A, Miscioscia R, Virgili A. Measurement of nickel, cobalt and chromium in toy make-up by atomic absorption spectroscopy. *Acta Derm Venereol* 2009;89:130–3.
- [62] Environmental Working Group (EWG). Ale: tests find high levels of asbestos in children's makeup kit 2020. <https://www.ewg.org/news-insights/news-release/alert-tests-find-high-levels-asbestos-childrens-makeup-kit>. [Accessed 1 May 2022].
- [63] Wang MT, Craig JP. Investigating the effect of eye cosmetics on the tear film: current insights. *Clin Optom* 2018;10:33–40.
- [64] Crooks R. Splurge vs save: which beauty products are worth the extra costs? 2013. <https://www.blog.mint.com/consumer-iq/splurge-vs-save-which-beauty-product-is-worth-the-extra-cost-0413/display-wide>. [Accessed 1 May 2022].
- [65] Nguyen HT, Isaacowitz DM, Rubin PA. Age- and fatigue-related markers of human faces: an eye-tracking study. *Ophthalmology* 2009;116:355–60.
- [66] Parahi S. Comparative study of therapeutic effects of 20% aselaic acid and hydroquinone 4% cream in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol* 2011; 10:282–7.
- [67] Okshima H, Mizukoshi K, Oyobikawa M, Matsumoto K, Takiwaki H, Kanto H, et al. Effects of vitamin C on dark circles of the lower eyelids: quantitative evaluation using image analysis and echogram. *Skin Res Technol* 2009;15:214–7.
- [68] Huh CH, Seo KI, Park JY, Lim JG, Eun HC, Park KC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin C iontophoresis in melasma. *Dermatology* 2003;206:316–20.
- [69] Soliman MM, Ramadan SA, Bassiouny DA, Abdelmalek M. Combined trichloroacetic acid peel and topical ascorbic acid versus trichloroacetic acid peel alone in the treatment of melasma: a comparative study. *J Cosmet Dermatol* 2007;6:89–94.
- [70] Kim WS. Efficacy and safety of a new superficial chemical peel using alpha-hydroxy acid, vitamin C and oxygen for melasma. *J Cosmet Laser Ther* 2013;15: 21–4.
- [71] Mitsuishi T, Shimoda T, Mitsui Y, Kuriyama Y, Kawana S. The effects of topical application of phytonadione, retinol and vitamins C and E on infraorbital dark circles and wrinkles of the lower eyelids. *J Cosmet Dermatol* 2004;3:73–5.
- [72] Lipp M, Weiss E. Nonsurgical treatments for infraorbital rejuvenation: a review. *Dermatol Surg* 2019;45:700–10.
- [73] Kobayashi S. [UVB-induced skin damage and the protection/treatment-effects of a novel, hydrophilic gamma-tocopherol derivative]. *Yakugaku Zasshi* 2006;126: 677–93.
- [74] Konger RL. A new wrinkle on topical vitamin E and photo-inflammation: mechanistic studies of a hydrophilic gamma-tocopherol derivative compared with alpha-tocopherol. *J Invest Dermatol* 2006;126:1447–9.
- [75] Lou WW, Quintana AT, Geronemus RG, Grossman MC. Effects of topical vitamin K and retinol on laser-induced purpura on nonlesional skin. *Dermatol Surg* 1999; 25:942–4.
- [76] Shah NS, Lazarus MC, Bugdodel R, Haix SL, He J, Duncan R, et al. The effects of topical vitamin K on bruising after laser treatment. *J Am Acad Dermatol* 2002;47: 241–4.
- [77] Patterson M, Elliott R. Negotiating masculinities: advertising and the inversion of the male gaze. *Consum Mark Cult* 2002;5:231–49.
- [78] Bundeje J, Deshmukh R. Men personal care market by type (hair care, shaving, oral care, personal cleanliness, skin care and others), age group (18–29 years, 30–59 years, and 60 years and above), price point (low, medium, and high) and distribution channel (hypermarkets & supermarkets, drug stores or pharmacy, mass merchandiser, departmental stores, mono-brand stores, specialty stores, and online sales channel): global opportunity analysis and industry forecast 2021–2030. Allied Market Research 2021.
- [79] Souiden N, Diagne M. Canadian and French men's consumption of cosmetics: a comparison of their attitudes and motivations. *J Consum Market* 2009;26: 97–109.
- [80] O'Grady M. Makeup is for everyone 2021. <https://www.nytimes.com/2021/05/10/t-magazine/men-makeup-gender-norms.html>. [Accessed 1 May 2022].
- [81] Tang Z. China's made-up men are redefining gender aesthetics in the country 2018. <https://qz.com/quartz/1374343/chinas-made-up-men-are-redefining-g-gender-aesthetics-in-the-country/>. [Accessed 24 January 2022].
- [82] Elan P. Beauty and the bloke: why more men are wearing makeup 2020. <http://www.theguardian.com/fashion/2020/feb/23/beauty-and-the-bloke-why-more-men-are-choosing-to-wear-makeup-war-paint>. [Accessed 1 May 2022].
- [83] Wolfson S. Face time: is makeup for men the next big beauty trend? 2018. <https://www.theguardian.com/fashion/2018/oct/13/makeup-for-men-beauty-trend>. [Accessed 1 May 2022].
- [84] Picardi P. The beginner's guide to makeup for men 2019. <https://www.gq.com/story/beginners-guide-to-makeup-for-men>. [Accessed 1 May 2022].
- [85] Singh-Kurtz S. Chanel's men's makeup line is the first for a major brand, but it won't be the last 2018. <https://qz.com/quartz/1363786/chanel-has-entered-the-mens-makeup-space-with-boy-de-chanel/>. [Accessed 24 January 2022].
- [86] Benoit AVIVA. M.A.C AIDS, fashion, and the philanthropic practices of M.A.C cosmetics. Toronto, Canada: University of Toronto Press; 2019.
- [87] <https://www.globaldata.com/gender-neutral-new-standard-skincare-make-up-says-globaldata/>. [Accessed 24 January 2022].
- [88] Rastogi SC, Johansen JD, Menne T, Prosch P, Bruze M, Andersen KE, et al. Contents of fragrance allergens in children's cosmetics and cosmetic-toys. *Contact Dermatitis* 1999;41:84–8.
- [89] <https://reports.mintel.com/display/637821/>. [Accessed 1 May 2022].
- [90] <https://www.mintel.com/press-centre/beauty-and-personal-care/eyebrows-on-f-leak-one-quarter-of-us-women-use-eyebrow-pencils-while-19-wear-eyebrow-makeup>. [Accessed 25 June 2016].
- [91] <https://reports.mintel.com/display/638122/>. [Accessed 21 June 2016].
- [92] Park GH, Nam C, Hong S, Park B, Kim H, Lee T, et al. Socioeconomic factors influencing cosmetic usage patterns. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2018;20: 242–50.
- [93] Biesterbos JW, Dudzina T, Delmaar CJ, Bakker MI, Russel FG, von Goetz N, et al. Usage patterns of personal care products: important factors for exposure assessment. *Food Chem Toxicol* 2013;55:8–17.
- [94] Broer PN, Juran S, Liu YJ, Weichman K, Tanna N, Walker ME, et al. The impact of geographic, ethnic, and demographic dynamics on the perception of beauty. *J Craniofac Surg* 2014;25:e157–61.
- [95] Alghonaim Y, Arafat A, Aldeghaither S, Alslugheir S, Aldekhayel S. Social media impact on aesthetic procedures among females in Riyadh, Saudi Arabia. *Cureus* 2019;11:e6008.
- [96] Sharma GK, Asaria J. The impact of COVID-19 on patient interest in facial plastic surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2021;9:e3090.
- [97] <https://buffer.com/library/social-media-sites/>. [Accessed 10 August 2022].
- [98] Othman S, Lyons T, Cohn JB, Shokri T, Bloom JD. The influence of photo editing applications on patients seeking facial plastic surgery services. *Aesthetic Surg J* 2021;41:NP101–N110.
- [99] Padley RH, Di pace B. Touch-Ups, rejuvenation, Re-Jos and revisions: remote communication and cosmetic surgery on the rise. *Aesthetic Plast Surg* 2021;45: 3078–80.
- [100] Agrawal H, Agrawal S. Impact of social media and photo-editing practice on seeking cosmetic dermatology care. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2021;14: 1377–85.
- [101] Waldman A, Maisel A, Weil A, Iyengar S, Sacotte K, Lazaroff JM, et al. Patients believe that cosmetic procedures affect their quality of life: an interview study of patient-reported motivations. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1671–81.
- [102] Maisel A, Waldman A, Furlan K, Weil A, Sacotte K, Lazaroff JM, et al. Self-reported patient motivations for seeking cosmetic procedures. *JAMA Dermatol* 2018;154:1167–74.
- [103] <https://www.statista.com/>. [Accessed 5 January 2022].
- [104] <https://blog.icosquare.com/guide-to-social-media-influencers/>. [Accessed 10 August 2022].
- [105] Hurta OJ, Tanni EL. Lasers and lights. fourth ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
- [106] <https://medlineplus.gov/ency/article/004014.htm>. [Accessed 10 August 2022].
- [107] Chopra K, Calva D, Sooin M, Tadinina KK, Banda A, De La Cruz C, et al. A comprehensive examination of topographic thickness of skin in the human face. *Aesthetic Surg J* 2015;35:1007–13.
- [108] Liew S, Wu WT, Chan HH, Ho WW, Kim HJ, Goodman OJ, et al. Consensus on changing trends, attitudes, and concepts of asian beauty. *Aesthetic Plast Surg* 2016;40:193–201.



- [109] Goto E. The brilliant beauty of the eye: light reflex from the cornea and tear film. *Cornea* 2006;25:578–81.
- [110] Sisti A, Aryan N, Sadeghi P. What is Beauty? *Aesthetic Plast Surg* 2021;45:2163–76.
- [111] Hicla KE, Thomas JR. The changing face of beauty: a global assessment of facial beauty. *Otolaryngol Clin* 2020;53:185–94.
- [112] Maymone MBC, Laughter M, Dover J, Vashi NA. The malleability of beauty: perceptual adaptation. *Clin Dermatol* 2019;37:592–6.
- [113] <https://www.cosmetics-technology.com/features/top-ten-cosmetics-companies-in-the-world/>. [Accessed 1 October 2022].
- [114] <https://www.statista.com/forecasts/376275/reasons-for-preference-of-luxury-cosmetics-in-the-us>. [Accessed 24 January 2022].
- [115] Loden M, Buraczewska I, Halvarsson K. Facial anti-wrinkle cream: influence of product presentation on effectiveness: a randomized and controlled study. *Skin Res Technol* 2007;13:189–94.
- [116] <https://www.researchandmarkets.com/reports/5011353/global-premium-cosmetics-market-2022-2026>. [Accessed 1 May 2022].
- [117] [https://en.wikipedia.org/wiki/Kohl\\_\(cosmetics\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Kohl_(cosmetics)). [Accessed 1 May 2022].
- [118] Patel DK, Prasad S, Tripathi R, Behari JR. The level of polyaromatic hydrocarbons in kajal and surma of major Indian brands. *Int J Cosmet Sci* 2009;31:177–82.
- [119] Lev E. Reconstructed materia medica of the Medieval and Ottoman al-Sham. *J Ethnopharmacol* 2002;80:167–79.
- [120] <https://ilamqa.info/en/answers/44696/pure-kohl-is-beneficial-to-the-eyes-and-is-not-harmful>. [Accessed 1 May 2022].
- [121] [https://wiki2.org/en/Kohl\\_\(cosmetics\)](https://wiki2.org/en/Kohl_(cosmetics)). [Accessed 5 May 2022].
- [122] Ali AR, Smales OR, Aslam M. Surma and lead poisoning. *Br Med J* 1976;2:915–6.
- [123] Sprinkle RV. Leaded eye cosmetics: a cultural cause of elevated lead levels in children. *J Fam Pract* 1995;40:358–62.
- [124] Intelligence Mordor. Halal cosmetic products market - growth, trends, COVID-19 impact, and forecasts (2022-2027) 2021. <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/halal-cosmetic-products-market>. [Accessed 1 May 2022].
- [125] Stapleton F, Abad JC, Barabino S, Burnett A, Iyer G, Lekhanont K, et al. TPOG Lifestyle: impact of societal challenges on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023. In press.
- [126] Pack LD, Wickham MG, Enloe RA, Hill DN. Microbial contamination associated with mascara use. *Optometry* 2008;79:587–93.
- [127] Giacometti CB, Dartora G, Dienfethaeler HS, Haas SE. Investigation on the use of expired make-up and microbiological contamination of mascara. *Int J Cosmet Sci* 2013;35:375–80.
- [128] Hilliam Y, Kaye S, Winstanley C. *Pseudomonas aeruginosa* and microbial keratitis. *J Med Microbiol* 2020;69:3–13.
- [129] Dawson NL, Reinhardt DJ. Microbial flora of in-use, display eye shadow testers and bacterial challenges of unused eye shadows. *Appl Environ Microbiol* 1981;42:297–302.
- [130] Wilson LA, Julian AJ, Ahearn DG. The survival and growth of microorganisms in mascara during use. *Am J Ophthalmol* 1975;79:596–601.
- [131] Sedzikowska A, Bartosiak K, Przydatek-Tyrzajka R, Dybicz M. Shared makeup cosmetics as a route of *Demodex folliculorum* infections. *Acta Parasitol* 2021;66:631–7.
- [132] <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?ContentTypeID=1&ContentID=724>. [Accessed 10 August 2022].
- [133] <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-products/eye-cosmetic-safety#:~:text=Don't%20share%20or%20swap,using%20the%20same%20sample%20product>. [Accessed 10 August 2022].
- [134] Schwartz B, Harrison LH, Motter JS, Motter RN, Hightower AW, Broome CV. Investigation of an outbreak of *Moraxella conjunctivitis* at a Navajo boarding school. *Am J Ophthalmol* 1989;107:341–7.
- [135] Ng A, Evans K, North RV, Purrelow C. Migration of cosmetic products into the tear film. *Eye Contact Lens* 2015;41:304–9.
- [136] Draelos ZD. Special considerations in eye cosmetics. *Clin Dermatol* 2001;19:424–30.
- [137] Imarc Group. Eye makeup market: global industry trends, share, size, growth, opportunity and forecast 2022-2027. <https://www.imarcgroup.com/eye-make-up-market>. [Accessed 1 May 2022].
- [138] <https://www.businesswire.com/news/home/20200901005868/en/Worldwide-Eye-Makeup-Market-to-2025-Industry-Trends-Share-Size-Growth-Opportunity-and-Forecast-ResearchAndMarkets.com>. [Accessed 1 May 2022].
- [139] Verified Market Research. Global eye makeup market size by product type, by application, by geographic scope and forecast 2021. <https://www.verifiedmarketresearch.com/product/eye-makeup-market/>. [Accessed 1 May 2022].
- [140] <https://www.marketwatch.com/press-release/mascara-market-size-share-2022-global-companies-growth-status-consumption-drivers-top-leading-countries-trends-forces-analysis-revenue-challenges-and-global-forecast-to-2023-2022-01-07>. [Accessed 1 May 2022].
- [141] <https://www.marketwatch.com/press-release/eyeliner-market-2021-with-covid-19-impact-on-industry-growth-global-industry-size-top-manufacturers-entry-analysis-share-trends-market-demand-growth-cagr-of-22-reports-page-no-143-2021-10-21>. [Accessed 1 May 2022].
- [142] <https://www.prnewswire.com/ae/news-releases/eye-shadow-market-demand-exceeds-us-2-bn-by-2031-end-as-preference-for-premium-quality-beauty-brands-rises-future-market-insights-853835401.html>. [Accessed 1 May 2022].
- [143] Intelligence Mordor. Eye makeup market - growth, trends, COVID-19 impact, and forecasts (2022-2027) 2021. <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/eye-makeup-market>. [Accessed 1 May 2022].
- [144] <https://www.newschannelnebraska.com/story/45409917/Eye-Makeup-Market-latest-accessed-May-1-2022>.
- [145] <https://www.wics.com/story/45614299/Eye-Makeup>. [Accessed 1 May 2022].
- [146] <https://www.marketwatch.com/press-release/eye-makeup-market-size-in-2022-71-cagr-with-top-countries-data-what-are-the-strategies-adopted-by-the-top-market-players-to-penetrate-across-emerging-regions-in-depth-121-pages-report-2022-01-09>. [Accessed 1 May 2022].
- [147] Radonic D. 30 noteworthy beauty industry statistics for 2022 2022. <https://faahiondiscounts.uk/beauty-industry-statistics/>. [Accessed 1 May 2022].
- [148] Danciger PN. 6 trends shaping the future of the \$532B beauty business 2019. <https://www.forbes.com/sites/pamdanciger/2019/09/01/6-trends-shaping-the-future-of-the-532b-beauty-business/?sh=29c1a054588d>. [Accessed 1 May 2022].
- [149] <https://www.gcimagazine.com/packaging/article/21849470/beauty-2022-beyond>. [Accessed 1 May 2022].
- [150] Shah. Global cosmetics packaging market to reach US\$3,941.76 million by 2027-Coherent Market Insights. *Popular Plast Packag* February 2021.
- [151] <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/08/26/2287149/0/en/Cosmetic-Market-Worth-USD-395-14-Billion-by-2028-at-5-34-CAGR-Report-by-Market-Research-Future-MRFR.html>. [Accessed 1 May 2022].
- [152] <https://www.gcimagazine.com/brands-products/color-cosmetics/article/21849399/6-makeup-packaging-trends>. [Accessed 1 May 2022].
- [153] Scianna T. Ultra Beauty's 2022 beauty trends 2021. <https://www.gcimagazine.com/consumers-markets/news/21927765/ultra-beauty-2022-beauty-trends>. [Accessed 1 May 2022].
- [154] Abelman D. The 7 biggest makeup market trends we're anticipating for 2021 2020. <https://www.allure.com/story/makeup-market-trends-beauty-industry-2021>. [Accessed 1 May 2022].
- [155] <https://www.deccanchronicle.com/141106/world-middle-east/article/new-saud-i-arab-law-bans-tempting-eyes-women>. [Accessed 1 May 2022].
- [156] Sickler J. Beauty industry: cosmetic market share, trends. *Statistics (N Y)* 2021. <https://terakeet.com/blog/beauty-industry/>. [Accessed 1 May 2022].
- [157] Alhedhaif S, Lele U, Kaiñ BA. Brand loyalty and factors affecting cosmetics buying behavior of Saudi female consumers. *J Bus Stud Q* 2016;7:24–38.
- [158] Chukwu BA, Kanu BC, Ezeabogu AN. The impact of advertising on consumers buying behaviour. *Int J Arts Commer* 2019;8:1–15.
- [159] Qazaifi S. Consumer buying decision process toward products. *Int J Sci Res Eng Dev* 2019;2:130–4.
- [160] Auf MAA, Meddour H, Saoula O, Majid AHA. Consumer buying behaviour: the roles of price, motivation, perceived culture importance, and religious orientation. *J Bus Retail Manag Res* 2018;12:177–86.
- [161] Qalati SA, Yuan LW, Iqbal S, Hussain RY, Ali S. Impact of price on customer satisfaction; mediating role of consumer buying behaviour in telecom sector. *Int J Res* 2019;6:150–65.
- [162] <https://cosmeticeurope.eu/cosmetic-products/you-your-products/>. [Accessed 1 May 2022].
- [163] Anute N, Deshmukh A, Khandagale A. Consumer buying behavior towards cosmetic products. *Int J Manag Soc Sci* 2021;3:25–34.
- [164] Cosmetic Ingredient Review (Cir). Cosmetic Ingredient Review procedures & support to the expert panel for cosmetic ingredient safety 2019. <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/CIR%20Procedures%20-%20September%202019.pdf>. [Accessed 1 May 2022].
- [165] Campaign for Safe Cosmetics. A project of breast cancer prevention partners. Support the Safe Cosmetics and Personal Care Products Act of 2019. <http://www.safe cosmetics.org/get-the-facts/regulations/us-laws/>. [Accessed 1 May 2022].
- [166] Houtman A, Karr S, Interlandi J. Chapter 3 information literacy, in Houtman A, Karr S, Interlandi J: scientific American environmental science for a changing world. United States: W. H. Freeman; 2012. p. 44–53.
- [167] Milman O. US cosmetics are full of chemicals banned by Europe - why? 2019. <https://www.theguardian.com/us-news/2019/may/22/chemicals-in-cosmetics-us-restricted-eu>. [Accessed 1 May 2022].
- [168] Mohiuddin AK. Heavy metals in cosmetics: the notorious daredevils and burning health issues. *Am J Biomed Sci & Res* 2019;4:332–7.
- [169] O'Dell L, Sullivan AG, Periman LM. Beauty does not have to hurt. *Advanced Ocular Care* 2016;42–7. July/August.
- [170] St Pierre B. Safe cosmetics: what's in your bathroom cabinet?. <https://www.precisionnutrition.com/all-about-safe-cosmetics>. [Accessed 1 May 2022].
- [171] Naveed N. The perils of cosmetics. *J Pharmaceut Sci Res* 2014;6:338–41.
- [172] Rawlins R. Teething on toxins: in search of regulatory solutions for toys and cosmetics. *Fordham Envtl L Rev* 2009;20:1–50.
- [173] Sheikh AG. Harmful effects of beauty care products on human health. *Int J Med Sci Publ Health* 2018;7:1–8.
- [174] Zanolli L. Pretty hurts: are chemicals in beauty products making us ill? 2019. <https://www.theguardian.com/us-news/2019/may/23/are-chemicals-in-beauty-products-making-us-ill>. [Accessed 1 May 2022].
- [175] Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009;30:293–342.
- [176] Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001;18:205–15.



- [177] Canaves A, de Oliveira Prado Correa G, Isaac VLB, Schuck DC, Lorencini M. Integrated approaches to testing and assessment as a tool for the hazard assessment and risk characterization of cosmetic preservatives. *J Appl Toxicol* 2021;41:1687–99.
- [178] Regulation (EC) No 1223/2009 of the European parliament and of the council of 30 November 2009 on cosmetic products. *Off J Eur Union* 2009. [https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/cosmetic\\_1223\\_2009\\_regulation\\_en\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/cosmetic_1223_2009_regulation_en_0.pdf). [Accessed 21 January 2022].
- [179] Cosmetic Ingredient Review (Cir). Formaldehyde and methylene glycol. CIR Expert Panel Meeting March 5–6, 2012. [https://www.cir-safety.org/sites/default/files/formyl\\_build.pdf](https://www.cir-safety.org/sites/default/files/formyl_build.pdf). [Accessed 1 May 2022].
- [180] Scheman A. Adverse reactions to cosmetic ingredients. *Dermatol Clin* 2000;18:685–98.
- [181] Andersen PA. Annual review of cosmetic ingredient safety assessments: 2007–2010. *Int J Toxicol* 2011;30:738–1278.
- [182] Final amended report on the safety assessment of Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isopropylparaben, Butylparaben, Isobutylparaben, and Benzylparaben as used in cosmetic products. *Int J Toxicol* 2008;4:1–32. 27 Suppl.
- [183] Lee E, An S, Choi D, Moon S, Chang I. Comparison of objective and sensory skin irritations of several cosmetic preservatives. *Contact Dermatitis* 2007;56:131–6.
- [184] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. <https://monographs.iarc.who.int/monographs-available/>. [Accessed 1 May 2022].
- [185] Choi SM, Roh TH, Lim DS, Kacew S, Kim HS, Lee BM. Risk assessment of benzalkonium chloride in cosmetic products. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2018;21:9–23.
- [186] 2 Final report on the safety assessment of benzalkonium chloride. *J Am Coll Toxicol* 1989;8:589–625.
- [187] Champeau EJ, Edelhofer HF. Effect of ophthalmic preservatives on the ocular surface: conjunctival and corneal uptake and distribution of benzalkonium chloride and chlorhexidine digluconate. In: Holly FJ, Lamberts DW, Mackeen DL, et al., editors. *The precorneal tear film in health, disease and contact lens wear*. Lubbock, TX: Dry Eye Institute; 1996. p. 292–302.
- [188] Chen X, Sullivan DA, Sullivan AQ, Kam WR, Liu Y. Toxicity of cosmetic preservatives on human ocular surface and adnexal cells. *Exp Eye Res* 2018;170:188–97.
- [189] Baudouin C, Liang H, Hamard P, Riancho L, Cruzot-Garcher C, Warnet JM, et al. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology* 2008;115:109–15.
- [190] Kahook MY, Noecker RJ. Comparison of corneal and conjunctival changes after dosing of travoprost preserved with oofzia, latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride, and preservative-free artificial tears. *Cornea* 2008;27:339–43.
- [191] Martone G, Fressotti P, Tosi GM, Traversi C, Mittica V, Malandrini A, et al. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol* 2009;147:725–35.
- [192] Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea* 2004;23:490–6.
- [193] Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, Cruzot-Garcher C, Rat P, Brignole F, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1360–8.
- [194] Tressler CS, Beatty R, Lemp MA. Preservative use in topical glaucoma medications. *Ocul Surf* 2011;9:140–58.
- [195] Epstein SP, Akdoot M, Marcus E, Asbell PA. Comparative toxicity of preservatives on immortalized corneal and conjunctival epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Therapeut* 2009;25:113–9.
- [196] Asiedu K, Abu SL. The impact of topical intraocular pressure lowering medications on the ocular surface of glaucoma patients: a review. *J Curr Ophthalmol* 2019;31:8–15.
- [197] Herreras JM, Pastor JC, Calonge M, Asensio VM. Ocular surface alteration after long-term treatment with an antiglaucomatous drug. *Ophthalmology* 1992;99:1082–8.
- [198] Yee RW. The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:134–9.
- [199] Pisella PJ, Pillacier K, Elena PP, Debbasch C, Baudouin C. Comparison of the effects of preserved and unpreserved formulations of timolol on the ocular surface of albino rabbits. *Ophthalmic Res* 2000;32:3–8.
- [200] Baffa Ldo P, Ricardo JR, Dias AC, Modulo CM, Bras AM, Paula JS, et al. Tear film and ocular surface alterations in chronic users of antiglaucoma medications. *Arq Bras Oftalmol* 2008;71:18–21.
- [201] Ha JY, Sung MS, Park SW. Effects of preservative on the meibomian gland in glaucoma patients treated with prostaglandin analogues. *Chonnam Med J* 2019;55:156–62.
- [202] Baudouin C, Labbe A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:312–34.
- [203] Sarkar J, Chaudhary S, Namavari A, Osturk O, Chang JH, Yeo L, et al. Corneal neurotoxicity due to topical benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:1792–802.
- [204] Boimer C, Birt CM. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: the PEGO study. *J Glaucoma* 2013;22:730–5.
- [205] Gomes JAP, Anar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TPOS DEWS II isotrogenic report. *Ocul Surf* 2017;15:511–38.
- [206] Anderson D, Paltay B, Haller NA. Anaphylaxis with use of eye-drops containing benzalkonium chloride preservative. *Clin Exp Optom* 2009;92:444–6.
- [207] Lai LJ, Hsu WH, Wu AM, Wu JH. Ocular injury by transient formaldehyde exposure in a rabbit eye model. *PLoS One* 2013;8:e66649.
- [208] Vitoux MA, Kessal K, Baudouin C, Laprevote O, Melik Parandianants S, Achard S, et al. Formaldehyde gas exposure increases inflammation in an in vitro model of dry eye. *Toxicol Sci* 2013;165:108–17.
- [209] Li Q, Mei Q, Huyan T, Xie L, Che S, Yang H, et al. Effects of formaldehyde exposure on human NK cells in vitro. *Environ Toxicol Pharmacol* 2013;36:948–55.
- [210] Schmid O, Speit G. Genotoxic effects induced by formaldehyde in human blood and implications for the interpretation of biomonitoring studies. *Mutagenesis* 2007;22:69–74.
- [211] Tyihak E, Bocsi J, Timar F, Racz O, Szende B. Formaldehyde promotes and inhibits the proliferation of cultured tumour and endothelial cells. *Cell Prolif* 2001;34:135–41.
- [212] Yaqin F, Yu Y, Wang K, Zhang H, Wang H, Wang R, et al. [Effect of formaldehyde exposure on the level of cytokines in human bronchial epithelial 16HBE cells]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2016;34:27–31.
- [213] Lang I, Bruckner T, Triebig G. Formaldehyde and chemosensory irritation in humans: a controlled human exposure study. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008;50:23–36.
- [214] Speit G, Schutz P, Hogel J, Schmid O. Characterization of the genotoxic potential of formaldehyde in V79 cells. *Mutagenesis* 2007;22:387–94.
- [215] Wang J, Liu Y, Kam WR, Li Y, Sullivan DA. Toxicity of the cosmetic preservatives parabens, phenoxyethanol and chlorphenesin on human meibomian gland epithelial cells. *Exp Eye Res* 2020;196:108057.
- [216] Om A, Yeung H, de la Feld S. Prevalence of contact allergens in best-selling ophthalmic products. *Dermatitis* 2021;32:273–9.
- [217] Oishi S. Effects of butylparaben on the male reproductive system in rats. *Toxicol Ind Health* 2001;17:31–9.
- [218] van Meeuwen JA, van Son O, Pierasma AH, de Jong PC, van den Berg M. Aromatase inhibiting and combined estrogenic effects of parabens and estrogenic effects of other additives in cosmetics. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;230:372–82.
- [219] Darbre PD, Harvey PW. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *J Appl Toxicol* 2008;28:561–78.
- [220] Pontelli RCN, Rocha BA, Garcia DM, Pereira LA, Souza MCO, Barbosa Jr F, et al. Endocrine disrupting chemicals associated with dry eye syndrome. *Ocul Surf* 2020;18:487–93.
- [221] Prusakiewicz JJ, Harville HM, Zhang Y, Ackermann C, Voorman RL. Parabens inhibit human skin estrogen sulfotransferase activity: possible link to paraben estrogenic effects. *Toxicology* 2007;232:248–56.
- [222] Kam W, Sullivan D. Suppressive effects of 17 $\beta$ -estradiol on immortalized human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54. ARVO E-Abstract 4316.
- [223] Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1938–78.
- [224] Golebiowski B, Badarudin N, Eden J, You J, Hampel U, Stapleton F. Does endogenous serum oestrogen play a role in meibomian gland dysfunction in postmenopausal women with dry eye? *Br J Ophthalmol* 2017;101:218–22.
- [225] Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gibson EE, Jain S, et al. TPOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15:438–510.
- [226] Hajizadeh Y, Kiani Feizabadi O, Dietary Habits Feizi A. Care Personal. Product use as predictors of urinary concentrations of parabens in Iranian adolescents. *Environ Toxicol Chem* 2020;39:2378–88.
- [227] Hager E, Chen J, Minireview Zhao L. Exposure Parabens, Cancer Breast. *Int J Environ Res Publ Health* 2022;19:1873.
- [228] Wieselnder G, Norback D. Ocular symptoms, tear film stability, nasal patency, and biomarkers in nasal lavage in indoor painters in relation to emissions from water-based paint. *Int Arch Occup Environ Health* 2010;83:733–41.
- [229] Troutman JA, Rick DL, Stuard SB, Fisher J, Bartels MJ. Development of a physiologically-based pharmacokinetic model of 2-phenoxyethanol and its metabolite phenoxyacetic acid in rats and humans to address toxicokinetic uncertainty in risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 2015;73:530–43.
- [230] Johnson Jr W, Bergfeld WF, Belzito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, et al. Safety assessment of chlorphenesin as used in cosmetics. *Int J Toxicol* 2014;33:58–155.
- [231] Aerts O, Verhulst L, Goossens A. Ethylhexylglycerin: a low-risk, but highly relevant, sensitizer in 'hypo-allergenic' cosmetics. *Contact Dermatitis* 2016;74:281–8.
- [232] <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.100.951>. [Accessed 1 May 2022].
- [233] <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/ethylh122011finalx.pdf>. [Accessed 10 August 2022].
- [234] Burnett GL, Bergfeld WF, Belzito DV, Klaassen CD, Marks Jr JG, Shank RC, et al. Final report of the safety assessment of methylisothiazolinone. *Int J Toxicol* 2010;29:1878–2138.



- [235] Hosteing S, Meyer N, Waton J, Barbaud A, Bourrain JL, Raison-Peyron N, et al. Outbreak of contact sensitization to methylisothiazolinone: an analysis of French data from the REVIDAL-GERDA network. *Contact Dermatitis* 2014;70:262–9.
- [236] Cosmetic Ingredient Review (CIR). CIR Compendium, containing abstracts, discussions, and conclusions of CIR cosmetic ingredient safety assessments. Washington, DC: CIR 2006. <https://cir-safety.org/sites/default/files/qtr-r.pdf>. [Accessed 5 May 2022].
- [237] Du S, McLaughlin B, Pal S, Aizenman E. In vitro neurotoxicity of methylisothiazolinone, a commonly used industrial and household biocide, proceeds via a zinc and extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. *J Neurosci* 2002;22:7408–16.
- [238] Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). European commission. Opinion on methylisothiazolinone (P94) submission II (sensitisation only) 2014. [https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/scscs\\_o\\_145.pdf](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/scscs_o_145.pdf). [Accessed 29 April 2022].
- [239] Canada Health. List of prohibited and restricted cosmetic ingredients (The Cosmetic Ingredient Hotlist). 2007.
- [240] Freiman A, Al-Layali A, Gasseville D. Patch testing with thimerosal in a Canadian center: an 11-year experience. *Am J Contact Dermatitis* 2003;14:138–43.
- [241] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U.S. Department of health and human services, public health service. Public health statement. Mercury CAS# 1999;7439–97–6. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp46-c-1-b.pdf>. [Accessed 29 April 2022].
- [242] Geier DA, Young HA, Geier MR. Thimerosal exposure & increasing trends of premature puberty in the vaccine safety datalink. *Indian J Med Res* 2010;131:500–7.
- [243] U.S. Food and drug administration (FDA). Prohibited & restricted ingredients in cosmetics 2022. <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-laws-regulation/s/prohibited-restricted-ingredients-cosmetics#differentiatingredients>. [Accessed 1 May 2022].
- [244] Ajekwene IK. Properties and applications of acrylates. In: Serrano-Aroca A, Deb S, editors. *Acrylate polymers for advanced applications*. London: IntechOpen; 2020. <https://www.intechopen.com/chapters/69803>. [Accessed 1 May 2022].
- [245] Suh M, Proctor D, Chappell G, Rager J, Thompson C, Borghoff S, et al. A review of the genotoxic, mutagenic, and carcinogenic potentials of several lower acrylates. *Toxicology* 2018;402–403:50–67.
- [246] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Isobutyl nitrite,  $\beta$ -picoline, and some acrylates. Lyon, FR. In: International agency for research on cancer; 2019. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Isobutyl-Nitrite-%CE%B2-Picoline-And-Some-Acrylates-2019>. [Accessed 1 May 2022].
- [247] Tinto WF, Elnifoye TO, Roach J. Chapter 22-waxes. In: Badal S, Delgoda R, editors. *Pharmacognesny*. Boston: Academic Press; 2017. p. 443–5.
- [248] <https://incibeauty.com/en/ingredients/5351-copernicia-cerifera-cera>. [Accessed 3 January 2022].
- [249] Chowdhury MM. Allergic contact dermatitis from prime yellow carnauba wax and coathylene in mascara. *Contact Dermatitis* 2002;46:244.
- [250] Oliver B, Krishnan S, Rengifo Pardo M, Ehrlich A. Cosmeceutical contact dermatitis—cautions to herbals. *Curr Treat Options Allergy* 2015;2:307–21.
- [251] Hunter M, Bhola R, Yappert MC, Borchman D, Oerlach D. Pilot study of the influence of eyeliner cosmetics on the molecular structure of human meibum. *Ophthalmic Res* 2015;53:131–5.
- [252] Pong P, Tong HH, Ng KH, Lao CK, Chong CI, Chao GM. In silico prediction of prostaglandin D2 synthase inhibitors from herbal constituents for the treatment of hair loss. *J Ethnopharmacol* 2015;175:470–80.
- [253] Garza LA, Liu Y, Yang Z, Alagean B, Lawson JA, Norberg SM, et al. Prostaglandin D2 inhibits hair growth and is elevated in bald scalp of men with androgenetic alopecia. *Sci Transl Med* 2012;4:126ra34.
- [254] Final report on the safety assessment of Ricinus Communis (Castor) Seed Oil. Hydrogenated Castor oil, glyceryl ricinoleate, glyceryl ricinoleate SE, ricinoleic acid, potassium ricinoleate, sodium ricinoleate, zinc ricinoleate, cetyl ricinoleate, ethyl ricinoleate, glycol ricinoleate, isopropyl ricinoleate, methyl ricinoleate, and octyldodecyl ricinoleate. *Int J Toxicol* 2007;3:31–77. 26 Suppl.
- [255] Gaginella TS, Haddad AC, Go VL, Phillips SP. Cytotoxicity of ricinoleic acid (castor oil) and other intestinal secretagogues on isolated intestinal epithelial cells. *J Pharmacol Exp Therapeut* 1977;201:259–66.
- [256] National Toxicology Program (NTP). U.S. Department of health and human services, public health service. Report on carcinogens. Fifteenth Edition 2004. <https://ntp.niehs.nih.gov/go/roci15>. [Accessed 1 May 2022].
- [257] 7 Final report on the safety assessment of cocamide DEA, lauramide DEA, linoleamide DEA. Oleamide DEA. *J Am Coll Toxicol* 1986;5:415–54.
- [258] Johnson PJ, Le A, Matema B. Cosmetics containing ingredients linked to cancer or reproductive harm: data reported to the California Safe Cosmetics Program 2009–2015. Richmond, CA. In: Occupational health branch of the California department of public health; 2016. <https://prhe.ucsf.edu/sites/g/files/tkzra341/E/CA%20SAFE%20Cosmetics%20Program%20Report.pdf>. [Accessed 1 May 2022].
- [259] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 101. Lyon, FR. International Agency for Research on Cancer 2013. <https://publication.sciencedirect.com/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Some-Chemicals-Present-In-Industrial-And-Consumer-Products-Food-And-Drinking-Water-2012>. [Accessed 1 May 2022].
- [260] Knopp B, Watsky K. Eyelid dermatitis: contact allergy to 3-(dimethylamino) propylamine. *Dermatitis* 2008;19:328–33.
- [261] Fowler JP, Fowler LM, Hunter JE. Allergy to cocamidopropyl betaine may be due to amidamine: a patch test and product use test study. *Contact Dermatitis* 1997;37:276–81.
- [262] Cameli N, Tosti G, Ventura N, Tosti A. Eyelid dermatitis due to cocamidopropyl betaine in a hard contact lens solution. *Contact Dermatitis* 1991;25:261–2.
- [263] Hagvall L, Backtorp C, Svensson S, Nyman G, Borje A, Karlberg AT. Fragrance compound geraniol forms contact allergens on air exposure. Identification and quantification of oxidation products and effect on skin sensitization. *Chem Res Toxicol* 2007;20:307–14.
- [264] Gomez E, Pillon A, Fenet H, Rosain D, Duchesne MJ, Nicolau JC, et al. Estrogenic activity of cosmetic components in reporter cell lines: parabens, UV screens, and musks. *J Toxicol Environ Health* 2005;68:239–51.
- [265] Nicholls I. Contact allergy to gold 2020. <https://dermnetz.org/topics/contact-allergy-to-gold>. [Accessed 1 February 2022].
- [266] Fowler Jr J, Taylor J, Storrs F, Sherrets E, Rietchel R, Pratt M, et al. Gold allergy in North America. *Am J Contact Dermatitis* 2001;12:3–5.
- [267] Sabroe RA, Sharp LA, Peachey RD. Contact allergy to gold sodium thiosulfate. *Contact Dermatitis* 1996;34:345–8.
- [268] Świerczek L, Cieřlik B, Matyziak A, Konieczka P. Determination of heavy metals in eyeshadows from China. *Monatsh Chem* 2019;150:1675–80.
- [269] Torres F, das Gracas M, Melo M, Tosti A. Management of contact dermatitis due to nickel allergy: an update. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2009;2:39–48.
- [270] U.S. Food and drug administration (FDA). Limiting lead in lipstick and other cosmetics 2022. <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-products/limiting-lead-lipstick-and-other-cosmetics#initial-survey>. [Accessed 1 February 2022].
- [271] Saxena M, Warshaw E, Ahmed DD. Eyelid allergic contact dermatitis to black iron oxide. *Am J Contact Dermatitis* 2001;12:38–9.
- [272] Higgins CL, Nixon RL. Periorbital allergic contact dermatitis caused by lanolin in a lubricating eye ointment. *Australas J Dermatol* 2016;57:68–9.
- [273] Burnett C, Heldreth B, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, et al. Safety assessment of nylon as used in cosmetics. *Int J Toxicol* 2014;33:475–605.
- [274] Dowlut MS, Ahmed Y, Knox A. Ocular inflammation associated with fibers from eyelash extensions. *JAMA Ophthalmol* 2018;136:e175723.
- [275] Situm M, Lugovic-Mihic L, Bulat V, Peternel R, Vojnikovic B, Martinis M, et al. Dermatological aspects of contact dermatitis from eyeglass frames and optical materials. *Coll Antropol* 2013;1:19–24. 37 Suppl.
- [276] Baran R. Nail cosmetics: allergies and irritations. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:547–55.
- [277] Kang M, Park SH, Park SJ, Oh SW, Yoo JA, Kwon K, et al. p44/42 MAPK signaling is a prime target activated by phenylethyl resorcinol in its anti-melanogenic action. *Phytomedicine* 2019;58:152877.
- [278] Dreher F, Draeolos ZD, Gold MH, Goldman MP, Fahi SG, Puissegur Lupu ML. Efficacy of hydroquinone-free skin-lightening cream for photoaging. *J Cosmet Dermatol* 2013;12:12–7.
- [279] Cameli N, Abril E, Agossino M, Mariano M. Clinical and instrumental evaluation of the efficacy of a new depigmenting agent containing a combination of a retinoid, a phenolic agent and an antioxidant for the treatment of solar lentigines. *Dermatology* 2015;230:360–6.
- [280] Sorg O, Kaaræe B, Salomon D, Saurat JH. The combination of a retinoid, a phenolic agent and an antioxidant improves tolerance while retaining an optimal depigmenting action in reconstructed epidermis. *Dermatology* 2013;227:150–6.
- [281] Yu CQ, Xu XG, Chen HD, Li YH. Clinical efficacy and safety of nano-microneedle-assisted phenylethyl resorcinol for the treatment of infraorbital dark circles. *J Cosmet Dermatol* 2021;20:884–9.
- [282] Gohara M, Yagami A, Suzuki K, Morita Y, Sano A, Iwata Y, et al. Allergic contact dermatitis caused by phenylethyl resorcinol [4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol], a skin-lightening agent in cosmetics. *Contact Dermatitis* 2013;69:319–20.
- [283] Pastor-Nieto MA, Sanchez-Pedreno P, Martinez-Menchon T, Melgar-Molero V, Alcantara-Nicolas F, de la Cruz-Murie P. Allergic contact dermatitis caused by phenylethyl resorcinol, a skin-lightening agent contained in a sunscreen. *Contact Dermatitis* 2016;75:250–3.
- [284] Kim MK, Kim KB, Yoon S, Kim HS, Lee BM. Risk assessment of unintentional phthalates contaminants in cosmetics. *Regul Toxicol Pharmacol* 2020;115:104687.
- [285] Kruger T, Cao Y, Kjaergaard GK, Knudsen LE, Bonefeld-Jorgensen EC. Effects of phthalates on the human corneal endothelial cell line B4G12. *Int J Toxicol* 2012;31:364–71.
- [286] Hlavinikova H, Petrovicova I, Kolena B, Sidlova K, Sirotkin A. Effects and mechanisms of phthalates' action on reproductive processes and reproductive health: a literature review. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17.
- [287] Mariana M, Feiteiro J, Verde I, Cairao E. The effects of phthalates in the cardiovascular and reproductive systems: a review. *Environ Int* 2016;94:758–76.
- [288] Rowdhal SSS, Chen J. Toxic effects of di-2-ethylhexyl phthalate: an overview. *BioMed Res Int* 2018;2018:1750368.
- [289] Harley KG, Berger KP, Kogut K, Parra K, Lustig RH, Greenspan LC, et al. Association of phthalates, parabens and phenols found in personal care products with pubertal timing in girls and boys. *Hum Reprod* 2019;34:109–17.

- [290] Liu W, Cao H, Liao S, Kudlak B, Williams MJ, Schiöth HB. Dibutyl phthalate disrupts conserved circadian rhythm in *Drosophila* and human cells. *Sci Total Environ* 2021;783:147038.
- [291] Huang PC, Liao KW, Chang JW, Chan SH, Lee CC. Characterization of phthalates exposure and risk for cosmetics and perfume sales clerks. *Environ Pollut* 2018; 233:577–87.
- [292] Berger KP, Kogut KR, Bradman A, She J, Gavin Q, Zahedi R, et al. Personal care product use as a predictor of urinary concentrations of certain phthalates, parabens, and phenols in the HERMOSA study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2019;29:21–32.
- [293] Commission European. CosIng is the European Commission database for information on cosmetic substances and ingredients. <https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/>. [Accessed 29 April 2022].
- [294] U.S. Food and drug administration (FDA). Phthalates 2022. <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredients/phthalates#cos>. [Accessed 26 December 2021].
- [295] Allergan. Latisse (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03% package insert 2021. [https://www.rxabbvie.com/pdf/latisse\\_pi.pdf](https://www.rxabbvie.com/pdf/latisse_pi.pdf). [Accessed 29 April 2022].
- [296] [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022369s005lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022369s005lbl.pdf). [Accessed 10 August 2022].
- [297] Stukin S. It's a love/hate thing. *Chicago Tribune* 2009. <https://www.chicagotribune.com/ons-health-latisse-popularity-risks-story.html>. [Accessed 19 June 2020].
- [298] Nagendran ST, Ali MJ, Dogru M, Malhotra R. Complications and adverse effects of periocular aesthetic treatments. *Surv Ophthalmol* 2021.
- [299] Kim HW, Choi YJ, Lee KW, Lee MJ. Periocular changes associated with prostaglandin analogs in Korean patients. *BMC Ophthalmol* 2017;17:126.
- [300] Lee TH, Sung MS, Heo H, Park SW. Association between meibomian gland dysfunction and compliance of topical prostaglandin analogs in patients with normal tension glaucoma. *PLoS One* 2013;13:e0191390.
- [301] Hart J, Shafranov G. Hypertrichosis of vellus hairs of the malar region after unilateral treatment with bimatoprost. *Am J Ophthalmol* 2004;137:756–7.
- [302] Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Tomidokoro A, et al. Comparison of the long-term effects of various topical antiglaucoma medications on meibomian glands. *Cornea* 2012;31:1229–34.
- [303] Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Tomidokoro A, et al. Effects of long-term topical anti-glaucoma medications on meibomian glands. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;50:1181–5.
- [304] Servat JJ, Bernardino CR. Effects of common topical antiglaucoma medications on the ocular surface, eyelids and periorbital tissue. *Drugs Aging* 2011;28: 267–82.
- [305] Aydin Kurna S, Acikgos S, Altun A, Ozbay N, Sengor T, Olcaysu OO. The effects of topical antiglaucoma drugs as monotherapy on the ocular surface: a prospective study. *J Ophthalmol* 2014;2014:460463.
- [306] Wirta D, Vandenberg AM, Weng E, Whitcup SM, Kurstjens S, Beddingfield 3rd PC. Long-term safety evaluation of bimatoprost ophthalmic solution 0.03%: a pooled analysis of six double-masked, randomized, active-controlled clinical trials. *Clin Ophthalmol* 2011;5:759–65.
- [307] Chen HY, Lin CL, Tsai YY, Kao CH. Association between glaucoma medication usage and dry eye in taiwan. *Optom Vis Sci* 2015;92:e227–32.
- [308] Kam WR, Liu Y, Ding J, Sullivan DA. Do cyclosporine A, an IL-1 receptor antagonist, uridine triphosphate, rebamipide, and/or bimatoprost regulate human meibomian gland epithelial cells? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57: 4287–94.
- [309] Doll T, Schwartz S, Hom M, O'Dell L, Kwan J, Periman LM, et al. Over-the-counter eyelash growth serum use: self-reported pervasiveness and user satisfaction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020. ARVO Abstract 3365497.
- [310] Swedish Medical Products Agency Report. Pharmaceutical ingredients in one out of three eyelash serums 2013. <https://www.dr-jetakeultee.nl/jetakeultee/download/common/artikel-wimper-ingredientia.pdf>. [Accessed 16 June 2020].
- [311] Pyo HK, Yoo HG, Won CH, Lee SH, Kang YJ, Eun HC, et al. The effect of tripeptide-copper complex on human hair growth in vitro. *Arch Pharm Res (Seoul)* 2007;30:334–9.
- [312] <https://growthmarketreports.com/report/eyelash-serum-market-global-industry-analysis>. [Accessed 10 August 2022].
- [313] Jones D. Enhanced eyelashes: prescription and over-the-counter options. *Aesthetic Plast Surg* 2011;35:116–21.
- [314] Steinsapir KD, Steinsapir SMG. Revisiting the safety of prostaglandin analog eyelash growth products. *Dermatol Surg* 2021;47:658–65.
- [315] <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/regulations/claims-labeling/news/21041967/fda-issues-warning-letter-for-eyebrow-eyelash-growth-product-claims>. [Accessed 7 December 2022].
- [316] Bucay VW, Day D. Adjunctive skin care of the brow and periorbital region. *Clin Plast Surg* 2013;40:225–36.
- [317] Liu S, Sullivan D, Narang P, Ng A. Is the use of eyelash growth serums associated with symptoms or signs of ocular surface disease? PROSPERO 2022. [http://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42022296370](http://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022296370). [Accessed 1 May 2022].
- [318] Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC, editors. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies, in Higgins JPT, Churchill R, Cumpston MS (eds): *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.2.0* (updated 2017), Cochrane; 2017. [https://training.cochrane.org/sites/training.cochrane.org/files/public/uploads/resources/Handbook5.1/Chapter\\_8\\_Handbook\\_5.2.0.pdf](https://training.cochrane.org/sites/training.cochrane.org/files/public/uploads/resources/Handbook5.1/Chapter_8_Handbook_5.2.0.pdf). [Accessed 5 May 2022].
- [319] Li T, Higgins JPT, Deeks JJ, editors. Chapter 5: collecting data, in Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (eds): *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions; 2022*. Cochrane, version 6.3. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-05>. [Accessed 5 May 2022].
- [320] Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539–58.
- [321] Schünemann H. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach, in Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman AD (eds): *GRADE Handbook*, 2021. The GRADE Working Group. <http://guidelinedevelopment.org/handbook> (last accessed May 1, 2022).
- [322] Faghihi G, Andalib F, Asilian A. The efficacy of latanoprost in the treatment of alopecia areata of eyelashes and eyebrows. *Eur J Dermatol* 2009;19:506–7.
- [323] Morris CL, Stinnett S, Woodward J. The role of bimatoprost eyelash gel in chemotherapy-induced madarosis: an analysis of efficacy and safety. *Int J Trichol* 2011;3:84–91.
- [324] Wester ST, Lee WW, Shi W. Eyelash growth from application of bimatoprost in gel suspension to the base of the eyelashes. *Ophthalmology* 2010;117:1024–31.
- [325] Choy I, Lin S. Eyelash enhancement properties of topical dechloro ethylchloroprostenolamide. *J Cosmet Laser Ther* 2008;10:110–3.
- [326] Roseborough I, Lee H, Chwalek J, Stamper RL, Price VH. Lack of efficacy of topical latanoprost and bimatoprost ophthalmic solutions in promoting eyelash growth in patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:705–6.
- [327] Faghihi G, Andalib F, Ali AA. The efficacy of latanoprost in the treatment of alopecia areata of eyelashes and eyebrows. *J Isfahan Med Sch* 2012;29:3003–7.
- [328] Olaser DA, Hossain P, Perkins W, Griffiths T, Ahluwalia G, Weng E, et al. Long-term safety and efficacy of bimatoprost solution 0-03% application to the eyelid margin for the treatment of idiopathic and chemotherapy-induced eyelash hypotrichosis: a randomised controlled trial. *Br J Dermatol* 2015;172:1384–94.
- [329] Cohen JL, Caulkins C, Somogyi C, Williams E, Brandt F, Green L, et al. A multicenter, double-masked, placebo-controlled study assessing patient satisfaction with bimatoprost ophthalmic solution 0.03% for increasing eyelash prominence. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:AB20.
- [330] Smith S, Faghihi G, Whitcup SM, Ledon P, Somogyi C, Weng E, et al. Eyelash growth in subjects treated with bimatoprost: a multicenter, randomized, double-masked, vehicle-controlled, parallel-group study. *J Am Acad Dermatol* 2012;66: 801–6.
- [331] Woodward JA, Haggerty CJ, Stinnett SS, Williams ZY. Bimatoprost 0.03% gel for cosmetic eyelash growth and enhancement. *J Cosmet Dermatol* 2010;9:96–102.
- [332] Fabbrocini G, Napolitano A, Mazarà A, Cacciapuoti S. 15 keto fluprostenol isopropyl ester (80 µg/ml) gel for cosmetic eyelash growth and enhancement. *J Cosmet Dermatol* 2019;18:545–9.
- [333] Wirta D, Baumann L, Bruce S, Ahluwalia G, Weng E, Daniels S. Safety and efficacy of bimatoprost in gel suspension in postchemotherapy subjects. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015;8:11–20.
- [334] Borchert M, Bruce S, Wirta D, Yoelin SG, Lee S, Mao C, et al. An evaluation of the safety and efficacy of bimatoprost for eyelash growth in pediatric subjects. *Clin Ophthalmol* 2016;10:419–29.
- [335] Harii K, Arase S, Tsuboi R, Weng E, Daniels S, VanDenburgh A. Bimatoprost for eyelash growth in Japanese subjects: two multicenter controlled studies. *Aesthetic Plast Surg* 2014;30:451–60.
- [336] Bitton E, Courey C, Giancola P, Diaconu V, Wise J, Wittich W. Effects of Latisse (bimatoprost 0.03 per cent topical solution) on the ocular surface. *Clin Exp Ophthalmol* 2017;100:583–9.
- [337] Fabbrocini G, Napolitano A, Mazarà A, Cacciapuoti S. 15 keto fluprostenol isopropyl ester (80 microg/ml) gel for cosmetic eyelash growth and enhancement. *J Cosmet Dermatol* 2019;18:545–9.
- [338] Kim DW, Shin J, Lee CK, Kim M, Lee S, Rho S. Comparison of ocular surface assessment and adherence between preserved and preservative-free latanoprost in glaucoma: a parallel-grouped randomized trial. *Sci Rep* 2021;11:14971.
- [339] Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf* 2017;15:539–74.
- [340] Motamedi M, Chehade A, Sanghera R, Grewal P. A clinician's guide to topical retinoids. *J Cutan Med Surg* 2022;26:71–8.
- [341] Szymański I, Skopek R, Palusińska M, Schenk T, Stengel S, Lewicki S, et al. Retinoic acid and its derivatives in skin. *Cells* 2020:9.
- [342] Ding J, Kam WR, Dieckow J, Sullivan DA. The influence of 13-cis retinoic acid on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54: 4341–50.
- [343] Michigan Medicine, University of Michigan Health. Salicylic acid topical, 2019. <https://www.uofmhealth.org/health-library/d01307a1> (last accessed May 1, 2022).
- [344] Ahn HH, Kim IH. Whitening effect of salicylic acid peels in Asian patients. *Dermatol Surg* 2006;32:372–5. discussion 5.
- [345] Joshi SS, Boone SL, Alam M, Yoo S, White L, Rademaker A, et al. Effectiveness, safety, and effect on quality of life of topical salicylic acid peels for treatment of postinflammatory hyperpigmentation in dark skin. *Dermatol Surg* 2009;35: 630–44. discussion 44.



- [346] Galvis V, Tello A, Carreno NI, Nino CA, Garcia NA, Otoyva V, et al. Severe corneal burn due to the accidental application of salicylic acid packed in a plastic dropper bottle. *Biomedica* 2020;40:456–63.
- [347] Jinagal J, Gupta PC, Gupta G, Sahu KK, Ram J. Ocular chemical burns from accidental exposure to topical dermatological medicinal agent. *Indian J Ophthalmol* 2018;66:1476–7.
- [348] <https://www.treehugger.com/what-is-shellac-5206722>. [Accessed 10 August 2022].
- [349] Le Coc CJ, Leclere JM, Arnould E, Raison-Peyron N, Pons-Guiraud A, Vigan M. Allergic contact dermatitis from shellac in mascara. *Contact Dermatitis* 2002;46:149–52.
- [350] Stoiber T, Fitzgerald S, Leiba NS. Asbestos contamination in talc-based cosmetics: an invisible cancer risk. *Environ Health Insights* 2020;14:1173630220976558.
- [351] Fitzgerald S, Harty E, Joshi TK, Frank AL. Asbestos in commercial indian talc. *Am J Ind Med* 2019;62:305–92.
- [352] Steffen JB, Tran T, Yimam M, Clancy KM, Bird TB, Rigler M, et al. Serous ovarian cancer caused by exposure to asbestos and fibrous talc in cosmetic talc powders—A case series. *J Occup Environ Med* 2020;62:e65–77.
- [353] Whitmer M. Asbestos in makeup 2021. <https://www.asbestos.com/product/makeup/>. [Accessed 26 December 2021].
- [354] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., and Susan Mayne, Ph.D., director of the Center for Food Safety and Applied Nutrition, on tests confirming a 2017 finding of asbestos contamination in certain cosmetic products and new steps that FDA is pursuing to improve cosmetic safety. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-and-susan-mayne-phd-director-center-food-safety-and>. [Accessed 29 April 2022]. 2019.
- [355] U.S. Food and drug administration (FDA). FDA advises consumers to stop using certain cosmetic products 2019. <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-recalls-alerts/fda-advises-consumers-stop-using-certain-cosmetic-products>. [Accessed 29 April 2022].
- [356] U.S. Food and drug administration (FDA). Talc 2022. <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredients/talc>. [Accessed 29 April 2022].
- [357] <https://www.truthinaging.com/review/alternatives-to-talc>. [Accessed 1 May 2022].
- [358] Gomes JAP, Anar DT, Baudouin C, Bittou E, Chen W, Hafesi F, et al. TPOG Lifestyle: Impact of elective medications and procedures on the ocular surface. *Ocul Surf*. 2023;In press.
- [359] Gao YY, Di Pascuale MA, Elizondo A, Tseng SC. Clinical treatment of ocular demodexiosis by lid scrub with tea tree oil. *Cornea* 2007;26:136–43.
- [360] Koo H, Kim TH, Kim KW, Wee SW, Chun YS, Kim JC. Ocular surface discomfort and Demodex: effect of tea tree oil eyelid scrub in Demodex blepharitis. *J Kor Med Sci* 2012;27:1574–9.
- [361] Jacobi C, Doan S, Pavel V, Chiambaretta F, Karcher T. Different approach to manage Demodex blepharitis - initial and maintenance treatment. *Curr Eye Res* 2022;47:352–60.
- [362] Cheung IMY, Xue AL, Kim A, Amundson K, Wang MTM, Craig JP. In vitro anti-demodectic effects and terpinen-4-ol content of commercial eyelid cleansers. *Contact Lens Anterior Eye* 2018;41:513–7.
- [363] Tighe S, Gao YY, Tseng SC. Terpinen-4-ol is the most active ingredient of tea tree oil to kill Demodex mites. *Transl Vis Sci Technol* 2013;2:2.
- [364] Kabat AG. In vitro demodectic activity of commercial lid hygiene products. *Clin Ophthalmol* 2019;13:1493–7.
- [365] Ergun SB, Saribas GS, Yarıyıcı S, Elmasoğlu Z, Cardak A, Ozogul C, et al. Comparison of efficacy and safety of two tea tree oil-based formulations in patients with chronic blepharitis: a double-blinded randomized clinical trial. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28:889–97.
- [366] <https://www.aaio.org/eye-health/ask-ophthalmologist-q/tea-tree-oil-demodex-mites>. [Accessed 7 December 2022].
- [367] [https://www.eyecoco.com/tea-tree-eyelid-facial-cleanser-50-ml.html?catid=66&gclid=EAlaQobChMlOpYnRkKbO-gIvIMmUCR2q6Q-wEAAAYASAAEgLXk\\_D\\_BwE](https://www.eyecoco.com/tea-tree-eyelid-facial-cleanser-50-ml.html?catid=66&gclid=EAlaQobChMlOpYnRkKbO-gIvIMmUCR2q6Q-wEAAAYASAAEgLXk_D_BwE). [Accessed 7 December 2022].
- [368] <https://www.ewg.org/skindeep/ingredients/706490-terpinen-4-ol/>. [Accessed 7 December 2022].
- [369] [https://www.weloveeyes.com/collections/we-love-eyes-cleansers?gclid=EAlaQobChMl6eO1\\_J3b-gIvJKXCh20hgWqEAAAYASAAEgJbhPD\\_BwE](https://www.weloveeyes.com/collections/we-love-eyes-cleansers?gclid=EAlaQobChMl6eO1_J3b-gIvJKXCh20hgWqEAAAYASAAEgJbhPD_BwE). [Accessed 7 December 2022].
- [370] [https://www.amazon.com/Eye-Cleanse-Foam-Eyelid-Cleanser/dp/B09TCTSNKL/ref=pd\\_gw\\_ci\\_mcx\\_mr\\_hp\\_atf\\_m&gclid=EAlaQobChMlK2pqqnO-gIV6GJyCh3q2wAeEAAAYAAEgIppPD\\_BwE](https://www.amazon.com/Eye-Cleanse-Foam-Eyelid-Cleanser/dp/B09TCTSNKL/ref=pd_gw_ci_mcx_mr_hp_atf_m&gclid=EAlaQobChMlK2pqqnO-gIV6GJyCh3q2wAeEAAAYAAEgIppPD_BwE). [Accessed 7 December 2022].
- [371] Chen D, Wang J, Sullivan DA, Kam WR, Liu Y. Effects of terpinen-4-ol on meibomian gland epithelial cells. *Vitro. Cornea* 2020;39:1541–6.
- [372] Nielsen JB. What you see may not always be what you get—bioavailability and extrapolation from in vitro tests. *Toxicol. In Vitro* 2008;22:1030–42.
- [373] Henley DV, Korach KS. Physiological effects and mechanisms of action of endocrine disrupting chemicals that alter estrogen signaling. *Hormones (Basel)* 2010;9:191–205.
- [374] Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N Engl J Med* 2007;356:479–85.
- [375] Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, et al. TPOG DEWS II sex, gender, and hormones report. *Ocul Surf* 2017;15:284–333.
- [376] Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TPOG DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf* 2017;15:334–65.
- [377] McMahon MA, Blair IG, Moore JE, McDowell DA. Habituation to sub-lethal concentrations of tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*) is associated with reduced susceptibility to antibiotics in human pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:125–7.
- [378] Rutherford T, Nixon R, Tam M, Tate B. Allergy to tea tree oil: retrospective review of 41 cases with positive patch tests over 4.5 years. *Australas J Dermatol* 2007;48:83–7.
- [379] Cal K. Skin penetration of terpenes from essential oils and topical vehicles. *Planta Med* 2006;72:311–6.
- [380] Godwin DA, Michniak BB. Influence of drug lipophilicity on terpenes as transdermal penetration enhancers. *Drug Dev Ind Pharm* 1999;25:905–15.
- [381] Cross SE, Russell M, Southwell I, Roberts MS. Human skin penetration of the major components of Australian tea tree oil applied in its pure form and as a 20% solution in vitro. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;69:214–22.
- [382] Reichling J, Landvatter U, Wagner H, Kotha KH, Schaefer UF. In vitro studies on release and human skin permeation of Australian tea tree oil (TTO) from topical formulations. *Eur J Pharm Biopharm* 2006;64:223–8.
- [383] Williams AC, Barry BW. Terpenes and the lipid-protein-partitioning theory of skin penetration enhancement. *Pharm Res (N Y)* 1991;8:17–24.
- [384] O'Donoghue MN. Eye cosmetics. *Dermatol Clin* 2000;18:633–9.
- [385] O'Dell L, Sullivan AG, Periman LM. If I could turn back time...". *Advanced Ocular Care* 2016;25–9. November/December.
- [386] O'Dell L, Sullivan AG, Periman LM. Suffering for beauty: harmful ingredients and trends in cosmetics. *Advanced Ocular Care* 2016;12–6. September.
- [387] O'Dell L, Sullivan AG, Periman LM. When beauty talk turns ugly. *Advanced Ocular Care* 2017;16–20. January/February.
- [388] Wang MTM, Cho ISH, Jung SH, Craig JP. Effect of lipid-based dry eye supplements on the tear film in wearers of eye cosmetics. *Contact Lens Anterior Eye* 2017;40:236–41.
- [389] Adamowicz MS, Labonte RD, Schienman JE. The potential of cosmetic applicators as a source of DNA for forensic analysis. *J Forensic Sci* 2015;60:1001–11.
- [390] Naz S, Iqedar M, Qu Ain, Aftab K. Incidence of human skin pathogens from cosmetic tools used in beauty saloons in different areas of Lahore. *Pakistan J Sci Res* 2012;4:523.
- [391] Corazza M, Carla E, Rosini MR, Pedna MF, Virgili A. Face and body sponges: beauty aids or potential microbiological reservoir? *Eur J Dermatol* 2003;13:571–3.
- [392] Bashir A, Lambert P. Microbiological study of used cosmetic products: highlighting possible impact on consumer health. *J Appl Microbiol* 2020;128:593–605.
- [393] [https://theshopstandard.org/service/makeup-artist-sanitation-standard/#:~:text=Makeup%20Artist%20Sanitation%20Standard%20\(MASS,application%20process%2C%20and%20makeup%20sanitation.\(last%20accessed%20May%201,%202022\).](https://theshopstandard.org/service/makeup-artist-sanitation-standard/#:~:text=Makeup%20Artist%20Sanitation%20Standard%20(MASS,application%20process%2C%20and%20makeup%20sanitation.(last%20accessed%20May%201,%202022).)
- [394] Biapo-Dos-Santos K, Barbosa PP, Oranja F, Martini MC, Oliveira CFS, Schuck DC, et al. Ultraviolet germicidal irradiation is effective against SARS-CoV-2 in contaminated makeup powder and lipstick. *J Photochem Photobiol, A* 2021;8:100072.
- [395] Hynek N. 5 types of makeup sponges (and how to use them) 2019. <https://theprettypage.com/blogs/theprettypagebeautyblog/5-types-of-makeup-sponges-a-nd-how-to-use-them>. [Accessed 1 May 2022].
- [396] Fisher AA. Allergic contact dermatitis (caused by rubber cosmetic sponges) simulating cosmetic dermatitis. *Cutis* 1993;51:320–1.
- [397] Helbling I, Beck MH. Rubber sponge applicator responsible for "cosmetic" facial dermatitis. *Contact Dermatitis* 1990;39:43.
- [398] Levy D. Let's talk about how are makeup brushes made 2021. <https://www.beadsfuldesignsbydonna.com/blog/lets-talk-about-makeup-brushes>. [Accessed 3 January 2022].
- [399] <https://hair-and-makeup-artist.com/makeup-brush-construction/>. [Accessed 1 May 2022].
- [400] Kern D. Can makeup brushes, sponges or pads/puffs cause acne? 2020. <https://www.acne.org/can-makeup-brushes-sponges-or-pads-puffs-cause-acne.html#studies>. [Accessed 1 May 2020].
- [401] Jacob SE, Silverberg JL, Risk C, Silverberg N. Nickel ferrule applicators: a source of nickel exposure in children. *Pediatr Dermatol* 2015;32:e62–3.
- [402] Ortiz V. Effectiveness of commercially-available cosmetic cleansers on cosmetics and cosmetic brushes. In: The university of Nevada, Las Vegas; 2016. <https://digitalscholarship.unlv.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=3718&context=thesesdissertations>. [Accessed 29 April 2022].
- [403] Zirwas MJ. Contact dermatitis to cosmetics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56:119–28.
- [404] Vestey JP, Buxton PK, Savin JA. Eyelash curler dermatitis. *Contact Dermatitis* 1985;13:274–5.
- [405] Curtis GH. Contact dermatitis of eyelids caused by an antioxidant in rubber fillers of eyelash curlers; report of 7 cases. *Arch Dermatol Syphilol* 1945;52:262–5.
- [406] Ramasamy B, Armatrong S. Penetrating eye injury caused by eyelash curlers—a cause for concern? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;240:301–3.
- [407] Slonimsky E, Mamourian A. Magnetic eyelashes: a new source of MRI artifacts. *AJR Am J Roentgenol* 2019;213:903–5.
- [408] Weiss RA, Saint-Louis LA, Haik BG, McCord CD, Taveras JL. Mascara and eyelining tattoo: MRI artifacts. *Ann Ophthalmol* 1989;21:129–31.



- [409] Morishita Y, Miyati T, Ueda J, Shimizu M, Hamaguchi T, Fujiwara Y, et al. [Influence of mechanical effect due to MRI-magnet on tattoo seal and eye makeup]. *Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi* 2008;64:587–90.
- [410] Andrew N. If you use eye makeup, you must read this 2020. <https://drnickandrew.com.au/dry-eye/dry-eye-treatment/if-you-use-eye-makeup-you-must-read-this/>. [Accessed 1 May 2022].
- [411] Lang K. Different types of makeup foundation. <https://makeuptutorials.com/types-make-up-foundation/>. [Accessed 1 May 2022].
- [412] <https://makeupforlife.net/2006/02/foundation-101.html>. [Accessed 1 May 2022].
- [413] <https://www.cosmeticsinfo.org/products/foundations/>. [Accessed 1 May 2022].
- [414] <https://chemistscorner.com/cosmetic-formulation-basics-foundation/>. [Accessed 1 May 2022].
- [415] Bielfeldt S, Henns R, Koop U, Degwert J, Heinrich U, Jassoy C, et al. Internet-based lay person rating of facial photographs to assess effects of a cleansing product and a decent cosmetic foundation on the attractiveness of female faces. *Int J Cosmet Sci* 2013;35:94–8.
- [416] Goto T, Zheng X, Gibbon L, Ohashi Y. Cosmetic product migration onto the ocular surface: exacerbation of migration after eyedrop instillation. *Cornea* 2010;29:400–3.
- [417] Vreck I, Ogrur O, Nakra T. Infraorbital dark circles: a review of the pathogenesis, evaluation and treatment. *J Cutan Aesthetic Surg* 2016;9:65–72.
- [418] Couteau C, Morin T, Diarra H, Coiffard L. Influence of cosmetic type and distribution channel on the presence of regulated fragrance allergens: study of 2044 commercial products. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020;59:101–8.
- [419] Arshad H, Mehmood MZ, Shah MH, Abbasi AM. Evaluation of heavy metals in cosmetic products and their health risk assessment. *Saudi Pharmaceut J* 2020;28:779–90.
- [420] Lowe T. Eyeshadow types and finishes 2015. <https://www.themakeupartistry.com/2015/02/10/eyeshadow-types-finishes/>. [Accessed 1 May 2022].
- [421] Bidlo T. How to choose the right powder, liquid or cream foundation 2022. <https://www.newbeauty.com/need-to-know-about-powder-vs-liquid-makeup/>. [Accessed 5 May 2022].
- [422] Lang K. Types of eyeshadow + how to apply them. <https://makeuptutorials.com/eyeshadow-makeup-tutorials/>. [Accessed 1 May 2022].
- [423] Gao Y, Kanengiser BE. Categorical evaluation of the ocular irritancy of cosmetic and consumer products by human ocular instillation procedures. *J Cosmet Sci* 2004;55:317–25.
- [424] Maeda I, Miyazaki D, Shimizu Y, Takeda S, Inoue Y, Shimizu M. Eye-shadow particles under a laser in situ keratomileusis flap following corneal trauma. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53:64–5.
- [425] <https://www.lorealparisusa.com/beauty-magazine/makeup/eye-makeup/top-eye-shadow-primer-benefits>. [Accessed 5 January 2022].
- [426] <https://www.theyouthist.com/natural-organic-eye-primer/>. [Accessed 5 January 2022].
- [427] <https://www.soletoscana.com/blogs/artigiano/the-link-between-acne-and-dimetilicone>. [Accessed 7 December 2022].
- [428] Maclellan E. Mica - is mica really as bad as everyone says? 2021. <https://thedermyreview.com/mica/>. [Accessed 5 January 2022].
- [429] Scollie P, Davies R, O'Donovan D, Rene C. Mascara-induced nasolacrimal duct obstruction. *BMJ Case Rep* 2021;14.
- [430] Shields JA, Marr BP, Shields CL, Eagle Jr RC. Conjunctival masquerading as melanoma. *Cornea* 2005;24:496–7.
- [431] Kadri R, Achar A, Tantry TP, Parameshwar D, Kudva A, Hegde S. Mascara induced milphosis, an etiological evaluation. *Int J Trichol* 2013;5:144–7.
- [432] Wachamuth R, Wilkinson M. Loss of eyelashes after use of a tinting mascara containing PPD. *Contact Dermatitis* 2006;54:169–70.
- [433] Wilson LA, Kuehne JW, Hall SW, Ahearn DG. Microbial contamination in ocular cosmetics. *Am J Ophthalmol* 1971;71:1298–302.
- [434] Dadashi L, Dehghanzadeh R. Investigating incidence of bacterial and fungal contamination in shared cosmetic kits available in the women beauty salons. *Health Promot Perspect* 2016;6:159–63.
- [435] Fromstein SR, Harthan JS, Patel J, Opitz DL. Demodex blepharitis: clinical perspectives. *Clin Optom* 2018;10:57–63.
- [436] Ng A, Evans K, North R, Purulow C. Eye cosmetic usage and associated ocular comfort. *Ophthalmic Physiol Opt* 2012;32:501–7.
- [437] Wilson SE, Bannan RA, McDonald MB, Kaufman HE. Corneal trauma and infection caused by manipulation of the eyelashes after application of mascara. *Cornea* 1990;9:181–2.
- [438] Reid FR, Wood TO. Pseudomonas corneal ulcer. The causative role of contaminated eye cosmetics. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1640–1.
- [439] Das S, Jacob SE. Shellac. *Dermatitis* 2011;22:220–2.
- [440] <https://www.cosmeticsinfo.org/ingredients/water/>. [Accessed 1 May 2022].
- [441] Environmental Working Group (EWG). Water. <https://www.ewg.org/skindeep/ingredients/706945-WATER/>. [Accessed 1 May 2022].
- [442] [https://www.cosmeticsbusiness.com/news/article\\_page/Blue\\_gold\\_Water\\_in\\_cosmetics/156328](https://www.cosmeticsbusiness.com/news/article_page/Blue_gold_Water_in_cosmetics/156328). [Accessed 1 May 2022].
- [443] <https://chemistscorner.com/different-water-used-in-cosmetic-formulating/>. [Accessed 1 May 2022].
- [444] Tian X, Sarkis J, Geng Y, Qian Y, Gao C, Bleichwits R, et al. Evolution of China's water footprint and virtual water trade: a global trade assessment. *Environ Int* 2018;121:178–88.
- [445] Lundov MD, Moesby L, Zachariae C, Johansen JD. Contamination versus preservation of cosmetics: a review on legislation, usage, infections, and contact allergy. *Contact Dermatitis* 2009;60:70–8.
- [446] Behravan J, Bazzaz F, Malaskeh P. Survey of bacteriological contamination of cosmetic creams in Iran. *Int J Dermatol* 2000;2005(44):482–5.
- [447] Halla N, Fernandes IP, Heleno SA, Coats P, Boucherit-Otmani Z, Boucherit K, et al. Cosmetics Preservation: A Review on Present Strategies. *Molecules* 2018;23.
- [448] Hiom GJ. Preservation of medicines and cosmetics. In: Fraiese AP, Maillard JY, Sattar SA, editors. Russell, Hugo & Ayliffe's: principles and practice of disinfection, preservation and sterilization. Wiley-Blackwell; 2013. p. 388–407. Hoboken, NJ.
- [449] Steinberg DC. Steinberg & associates. Water activity. <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/research/methods-tools/article/21836223/water-activity>. [Accessed 1 May 2022].
- [450] Prabhazawat P, Chirapapaian C, Chitkornkijsein C, Pinitpuwadol W, Saiman M, Veeraburison A. Eyeliner induces tear film instability and meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2020;39:473–8.
- [451] Craig JP, Purzlow C, Murphy PJ, Wolffsohn JS. Effect of a liposomal spray on the pre-ocular tear film. *Contact Lens Anterior Eye* 2010;33:83–7.
- [452] Wang MT, Ganeshalingam K, Loh CS, Alberquerque T, Al-Kanani S, Misra SL, et al. Compatibility of phospholipid liposomal spray with silicone hydrogel contact lens wear. *Contact Lens Anterior Eye* 2017;40:53–8.
- [453] <https://www.blincinc.com/blogs/news/managing-dry-eye-disease-a-highly-prevalent-condition>. [Accessed 7 December 2022].
- [454] <https://missouriipoisoncenter.org/the-risks-of-eyelash-glue-for-extensions/>. [Accessed 7 December 2022].
- [455] Stroman DW, Minton K, Epstein AB, Brimer GM, Patel CR, Branch JD, et al. Reduction in bacterial load using hypochlorous acid hygiene solution on ocular skin. *Clin Ophthalmol* 2017;11:707–14.
- [456] Saade DS, Maymone MBC, De La Garza H, Secemsky EA, Kennedy KP, Vashi NA. Trends in use of prescription skin lightning creams. *Int J Environ Res Publ Health* 2021;18.
- [457] Gandhi V, Verma P, Naik G. Exogenous ochronosis after prolonged use of topical hydroquinone (2%) in a 50-year-old Indian female. *Indian J Dermatol* 2012;57:394–5.
- [458] Sommerlad M. Skin lightning: causes and complications. *Clin Exp Dermatol* 2022;47:264–70.
- [459] Pollock S, Taylor S, Oyerinde O, Nurmoahmed S, Dlova N, Sarkar R, et al. The dark side of skin lightening: An international collaboration and review of a public health issue affecting dermatology. *Int J Womens Dermatol* 2021;7:158–64.
- [460] Castanedo-Tardana MP, Zug KA. Methylisothiazolinone. *Dermatitis* 2013;24:2–6.
- [461] <https://www.allaboutvision.com/eye-care/cosmetic/glitter-eye-makeup/>. [Accessed 10 August 2022].
- [462] U.S. Food and drug administration (FDA). Color additives and cosmetics 2022. <https://www.fda.gov/industry/color-additives-specific-products/color-additives-and-cosmetics-fact-sheet>. [Accessed 1 May 2022].
- [463] Debbasch C, Ebenhahn C, Dami N, Pericoi M, Van den Bergh C, Cottin M, et al. Eye irritation of low-irritant cosmetic formulations: correlation of in vitro results with clinical data and product composition. *Food Chem Toxicol* 2005;43:155–65.
- [464] Draeoloz ZD. Cutaneous formulation issues. In: Draeoloz ZD, Thaman LA, editors. *Cosmetic formulation of skin care products*. New York, NY: Taylor & Francis Group; 2006. p. 3–26.
- [465] Rieger MM. Surfactants. In: Rieger MM, editor. *Harry's cosmetology*. New York, NY: Chemical Publishing Co., Inc; 2000. p. 187–210.
- [466] Suzuki T, Nakamura M, Sumida H, Shigeta A. Liquid crystal make-up remover: conditions of formation and its cleansing mechanisms. *J Soc Cosmet Chem* 1992;43:21–36.
- [467] Walters RM, Mao G, Gunn ET, Hornby S. Cleansing formulations that respect skin barrier integrity. *Dermatol Res Pract* 2012;2012:495917.
- [468] Sanchez-Perez J, Del Rio MJ, Jimenez YD, Garcia-Dies A. Allergic contact dermatitis due to methyl-dibromo glutaronitrile in make-up removal wipes. *Contact Dermatitis* 2005;53:357–8.
- [469] Jacob SE, Amini S. Cocamidopropyl betaine. *Dermatitis* 2008;19:157–60.
- [470] Ross JS, White IR. Eyelid dermatitis due to cocamidopropyl betaine in an eye make-up remover. *Contact Dermatitis* 1991;25:64.
- [471] Goossens A, Bruze M, Gruberger B, Gielen K, Stoakute L. Contact allergy to sodium cocosulfacetate present in an eye make-up remover. *Contact Dermatitis* 2006;55:302–4.
- [472] Horokawa K, Taima H, Kikuchi M, Tsuda H, Numano K, Takagi Y. Rubbing the skin when removing makeup cosmetics is a major factor that worsens skin conditions in atopic dermatitis patients. *J Cosmet Dermatol* 2021;20:1915–22.
- [473] Nanih N. Do you really need a face toner? Here's what the derms say 2021. <https://www.forbes.com/sites/nomananih/2021/03/31/do-you-really-need-a-face-toner-heres-what-the-derms-say/?sh=215296ee446f>. [Accessed 1 May 2022].
- [474] Shatzman C, Aberman M, Howard M. What face toner does and how to use it, according to dermatologists 2022. <https://www.womenshealthmag.com/beauty/a19952473/how-to-use-facial-toner/>. [Accessed 1 May 2022].
- [475] Draeoloz ZD. *Dermatology Times*. Are facial toners necessary?. <https://www.dermatologytimes.com/view/are-facial-toners-necessary-0>. [Accessed 1 May 2022].
- [476] Draeoloz ZD. Cosmeceuticals: what's real, what's not. *Dermatol Clin* 2019;37:107–15.



- [477] Rahman MS, Islam R, Rana MM, Spitzhorn LS, Rahman MS, Adjaye J, et al. Characterization of burn wound healing gel prepared from human amniotic membrane and Aloe vera extract. *BMC Compl Alternative Med* 2019;19:115.
- [478] Ataee Bojd MS, Hanafi Bojd R, Ghannadkafi M, Namaei MH. The evaluation of antimicrobial effects of five different brands of rose water, water extract of *Rosa damascena* in comparison with rose oil. *J Birjand Univ Med Sci*. 2014;21:292–9.
- [479] Gotter A. **Rose water: benefit and uses (medically reviewed by Wilson DR)** 2017. <https://www.healthline.com/health/rose-water-benefits>. [Accessed 1 May 2022].
- [480] Hsieh CJ, Chang YH, Hu A, Chen ML, Sun CW, Situmorang RP, et al. Personal care products use and phthalate exposure levels among pregnant women. *Sci Total Environ* 2019;648:135–43.
- [481] Gould H. I think my toner is hurting my skin—here's the evidence 2021. <https://www.byrdie.com/face-toners-ph-balanced>. [Accessed 1 May 2022].
- [482] Environmental Working Group (EWG). Toner search on EWG skin deep database. <https://www.ewg.org/skindeep/search/?search=toner&sort=reverse-score>. [Accessed 31 December 2021].
- [483] Yarbus AL. Eye movements and vision, translated from Russian by Hsieh B. New York, NY: Plenum Press; 1967.
- [484] Montagna W, Ford DM. Histology and cytochemistry of human skin. 3. The eyelid. *Arch Dermatol* 1969;100:328–35.
- [485] Halata Z, Mungser BL. The sensory innervation of primate eyelid. *Anat Rec* 1980;198:657–70.
- [486] Johnston MA, Albert DM. Prostaglandin-induced hair growth. *Surv Ophthalmol* 2002;1:5185–202. 47 Suppl.
- [487] Habif TP. Hair diseases. In: Habif TP, editor. *Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and treatment*. fourth ed. St. Louis, MO: C.V. Mosby Company; 2003.
- [488] Dawber RPR. *Diseases of the hair and scalp*. third ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 1997.
- [489] Sleiman R, Kurban M, Succaria F, Abbas O. Poliosis circumscripta: overview and underlying causes. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:625–33.
- [490] Amador GJ, Mao W, DeMercurio P, Montero C, Clewis J, Alexeev A, et al. Eyelashes divert airflow to protect the eye. *J R Soc Interface* 2015;12.
- [491] Braun RJ. Dynamics of the tear film. *Annu Rev Fluid Mech* 2012;44:267–97.
- [492] <https://www.futuremarketinsights.com/reports/heated-eyelash-curler-market>. [Accessed 7 December 2022].
- [493] Brandrup F. Nickel eyelid dermatitis from an eyelash curler. *Contact Dermatitis* 1991;25:77.
- [494] Romaguera C, Orimalt F. Dermatitis from nickel eyelash curler. *Contact Dermatitis* 1985;12:174.
- [495] Yaptangco A. Lash lifts are the low-maintenance alternative to lash extensions 2021. <https://www.elle.com/beauty/makeup-skin-care/a19409536/what-is-lash-lift/>. [Accessed 17 September 2019].
- [496] <https://www.elle.com/beauty/makeup-skin-care/a19409536/what-is-lash-lift/>. [Accessed 7 December 2022].
- [497] Environmental Working Group (EWG). Skin Deep cosmetic database. [www.ewg.org/skindeep](http://www.ewg.org/skindeep). [Accessed 17 September 2019].
- [498] Doll T. Lashing out: dangerous beauty trends 2019. <https://www.reviewofoptometry.com/article/lashing-out-dangerous-beauty-trends#footnotes>. [Accessed 1 May 2022].
- [499] Masud M, Moshirfar M, Shah TJ, Gomez AT, Avila MR, Ronquillo YC. Eyelid cosmetic enhancements and their associated ocular adverse effects. *Med Hypothesis, Discov Innovation (MEHD) Ophthalmol* 2019;3:96–103.
- [500] Ali L, Poulds JS, Abdul Ghaffar S. Severe eyelid allergic contact dermatitis secondary to eyelash tint: two case reports. *Contact Dermatitis* 2017;77:59–60.
- [501] Kaiserman I. Severe allergic blepharconjunctivitis induced by a dye for eyelashes and eyebrows. *Ocul Immunol Inflamm* 2003;11:149–51.
- [502] Paz-Wyroslak A, Wisniewska M, Krecisz B, Swierczynska-Machura D, Palczynski C, Walusiak-Skorupska J. Contact blepharconjunctivitis due to black henna—a case report. *Int J Occup Med Environ Health* 2012;25:196–9.
- [503] Vogel TA, Coenraads PJ, Schuttelaar ML. Allergic contact dermatitis presenting as severe and persistent blepharconjunctivitis and centrofacial oedema after dyeing of eyelashes. *Contact Dermatitis* 2014;71:304–6.
- [504] de Groot AC. Side-effects of henna and semi-permanent 'black henna' tattoo: a full review. *Contact Dermatitis* 2013;69:1–25.
- [505] U.S. Food and drug administration (FDA). Color additives approved for use in cosmetics 2022. <https://www.fda.gov/industry/color-additive-inventories/summary-color-additives-use-united-states-foods-drugs-cosmetics-and-medical-devices#table3A>. [Accessed 29 April 2022].
- [506] Kang IJ, Lee MH. Quantification of para-phenylenediamine and heavy metals in henna dye. *Contact Dermatitis* 2006;55:26–9.
- [507] Akyus M, Ata S. Determination of aromatic amines in hair dye and henna samples by ion-pair extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2008;47:63–80.
- [508] Dron P, Lafourcade MP, Leprince F, Nonotte-Varly C, Van Der Brempt X, Banoun L, et al. Allergies associated with body piercing and tattoos: a report of the Allergy Vigilance Network. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:109–92.
- [509] Bhat J, Smith AG. Xanthelasma palpebrarum following allergic contact dermatitis from para-phenylenediamine in a black eyelash-tinting product. *Contact Dermatitis* 2005;49:311.
- [510] Muelle J. The role of eyelash dyes in allergic eye diseases. *Trop Doct* 2004;34:235–6.
- [511] Gallardo MJ, Randleman JB, Price KM, Johnson DA, Acosta S, Grossniklaus HE, et al. Ocular argyrosis after long-term self-application of eyelash tint. *Am J Ophthalmol* 2006;141:198–200.
- [512] Weiler HH, Lemp MA, Zeavin BH, Soares AP. Argryria of the cornea due to self-administration of eyelash dye. *Ann Ophthalmol* 1982;14:822–3.
- [513] Ullrich K, Saha N. Semipermanent eyelash extensions causing bacterial keratitis: a case report. *Can J Ophthalmol* 2013;48:e50–1.
- [514] Koffour GA, Kyei S, Gyanfoou L, Afari C. Effect of the working environment on ocular-visual health of some sand and stone miners in Ghana. *J Environ Occup Sci* 2012;1:83–90.
- [515] Amano Y, Sugimoto Y, Sugita M. Ocular disorders due to eyelash extensions. *Cornea* 2012;31:121–5.
- [516] <https://winkaboutique.com/how-many-lashes-are-in-a-full-set-of-extensions/>. [Accessed 10 August 2019].
- [517] Aumond S, Bitton E. The eyelash follicle features and anomalies: a review. *J Opt* 2018;11:211–22.
- [518] Lindstrom I, Suojalehto H, Henriks-Eckerman ML, Suuronen K. Occupational asthma and rhinitis caused by cyanoacrylate-based eyelash extension glues. *Occup Med (Lond)* 2013;63:294–7.
- [519] Brambilla E, Crevani M, Petrolini VM, Scaravaggi G, Di Primo M, Roda E, et al. Exposure to nail and false eyelash glue: a case series study. *Int J Environ Res Publ Health* 2020;17.
- [520] Moshirfar M, Masud M, Shah TJ, Avila MR, Hoopes PC, Sr. Chemical conjunctivitis and diffuse lamellar keratitis after removal of eyelash extensions. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2018;12:21–3.
- [521] Michaels JP, Macdonald P. Ignition of eyelash extensions during routine minor eyelid surgery. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2014;30:e61–2.
- [522] Amano Y, Nishiwaki Y. [National survey on eyelash extensions and their related health problems]. *Nihon Hiseigaku Zasshi* 2013;68:168–74.
- [523] Abah ER, Oladigbolu KK, Rafindadi AL, Audu O. Eyelash extension use among female students in a Tertiary Institution in Nigeria: a study of kaduna polytechnic, Kaduna. *Niger J Clin Pract* 2017;20:1639–43.
- [524] Yong PT, Arif N, Sharanjeet-Kaur S, Hairol MI. Double eyelid tape wear affects anterior ocular health among young adult women with single eyelids. *Int J Environ Res Publ Health* 2020;17.
- [525] Hwang HS, Spiegel JH. The effect of 'single' vs 'double' eyelids on the perceived attractiveness of Chinese women. *Aesthetic Surg J* 2014;34:374–82.
- [526] Lu TY, Kadir K, Ngeow WC, Othman SA. The prevalence of double eyelid and the 3D measurement of orbital soft tissue in Malays and Chinese. *Sci Rep* 2017;7:14819.
- [527] Lam SM. Asian blepharoplasty. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2014;22:417–25.
- [528] Nguyen MQ, Hsu PW, Dinh TA. Asian blepharoplasty. *Semin Plast Surg* 2009;23:185–97.
- [529] <https://aedit.com/concern/upper-eyelid-fold>. [Accessed 1 May 2022].
- [530] Mastrota KM. Eyelid taping may offer temporary alternative to blepharoplasty. *Optometry Times Journal* 2018;10:1–8.
- [531] Kim K. What is wrong with wearing tape or applying glue on my eyes to create a double eyelid crease?. <https://www.drkennethkim.com/blog/what-is-wrong-with-wearing-tape-or-applying-glue-on-my-eyes-to-create-a-double-eyelid-crease/>. [Accessed 1 May 2022].
- [532] Ngo H. What happens when you wear eyelid tape every day 2020. <https://www.theist.com/187963/what-happens-when-you-wear-eyelid-tape-every-day/>. [Accessed 1 May 2022].
- [533] American Society of Plastic Surgeons. Plastic surgery statistics report. <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/top-five-cosmetic-plastic-surgery-procedures-2020.pdf>. [Accessed 10 January 2022].
- [534] Eliaz ML. Cutaneous remodeling and photorejuvenation using radiofrequency devices. *Indian J Dermatol* 2009;54:201–5.
- [535] Preisz J, Hamilton K, Markus R. Current laser resurfacing technologies: a review that delves beneath the surface. *Semin Plast Surg* 2012;26:109–16.
- [536] Miedziak AI, Gottsch JD, Iliff NT. Exposure keratopathy after cosmetic CO2 laser skin resurfacing. *Cornea* 2000;19:846–8.
- [537] Widder RA, Severin M, Kirchof B, Krieglstein OK. Corneal injury after carbon dioxide laser skin resurfacing. *Am J Ophthalmol* 1998;125:392–4.
- [538] Chen SN, Lu CW, Hu X, Zhou DD. A case of accidental retinal injury by cosmetic laser. *Eye* 2014;28:906–7.
- [539] Alizadeh Y, Dourandeh M, Akbari M. Laser-induced macular neovascularization following accidental exposure to Alexandrite laser and excellent response to anti-VEGF: a case report. *J Cosmet Dermatol* 2021.
- [540] Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980;87:1044–9.
- [541] Scott AB, Kennedy RA, Stubbe HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 1985;103:347–50.
- [542] Boroojerdi B, Ferbert A, Schwarz M, Herzath H, Noth J. Botulinum toxin treatment of synkinesia and hyperlacrimation after facial palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:111–4.
- [543] Carruthers J, Fagien S, Matarazzo SL. Consensus recommendations on the use of botulinum toxin type a in facial aesthetics. *Plast Reconstr Surg* 2004;114. 1s–22s.
- [544] Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:951–7.
- [545] Dutton JJ, Fowler AM. Botulinum toxin in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2007;52:13–31.



- [546] Hsu TS, Dover JS, Arndt KA. Effect of volume and concentration on the diffusion of botulinum exotoxin A. *Arch Dermatol* 2004;140:1351–4.
- [547] Bladen JC, Feldman I, Favos M, Dixon M, Litwin A, Malhotra R. Long-term outcome of flexible onabotulinum toxin A treatment in facial dystonia. *Eye* 2019;33:349–52.
- [548] Matarazzo SL. Decreased tear expression with an abnormal Schirmer's test following botulinum toxin type A for the treatment of lateral canthal rhytides. *Dermatol Surg* 2002;28:149–52.
- [549] Ho MC, Hsu WC, Hsieh YT. Botulinum toxin type A injection for lateral canthal rhytids: effect on tear film stability and tear production. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:332–7.
- [550] Osgur OK, Murariu D, Parza AA, Parza FD. Dry eye syndrome due to botulinum toxin type-A injection: guideline for prevention. *Hawaii J Med Public Health* 2012;71:120–3.
- [551] Ho RW, Fang PC, Chang CH, Liu YP, Kuo MT. A review of periocular botulinum neurotoxin on the tear film homeostasis and the ocular surface change. *Basel: Toxins*; 2019. p. 11.
- [552] Huang W, Pooter JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:249–59.
- [553] Shorr N, Seiff SR, Kopelman J. The use of botulinum toxin in blepharospasm. *Am J Ophthalmol* 1985;99:542–6.
- [554] Northington ME, Huang OC. Dry eyes and superficial punctate keratitis: a complication of treatment of glabellar dynamic rhytides with botulinum exotoxin A. *Dermatol Surg* 2004;30:1515–7.
- [555] Arat YO, Yen MT. Effect of botulinum toxin type A on tear production after treatment of lateral canthal rhytids. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2007;23:22–4.
- [556] Horwath-Winter J, Bergloeff J, Floegel I, Haller-Schober EM, Schmut O. Botulinum toxin A treatment in patients suffering from blepharospasm and dry eye. *Br J Ophthalmol* 2003;87:54–6.
- [557] Pellegrini M, Schiavi C, Taroni L, Sebastiani S, Bernabei F, Roda M, et al. Ocular surface status in patients with hemifacial spasm under long-lasting treatment with botulinum A toxin: a comparative fellow eye study. *Indian J Ophthalmol* 2019;67:1405–9.
- [558] Choi MG, Yeo JH, Kang JW, Chun YS, Lee JK, Kim JC. Effects of botulinum toxin type A on the treatment of dry eye disease and tear cytokines. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257:351–8.
- [559] Sahlin S, Chen E, Kaugesaar T, Almqvist H, Kjellberg K, Lennerstrand G. Effect of eyelid botulinum toxin injection on lacrimal drainage. *Am J Ophthalmol* 2000;129:481–6.
- [560] Sahlin S, Linderoth R. Eyelid botulinum toxin injections for the dry eye. *Dev Ophthalmol* 2008;41:187–92.
- [561] Serna-Ojeda JC, Nava-Castaneda A. Paralysis of the orbicularis muscle of the eye using botulinum toxin type A in the treatment for dry eye. *Acta Ophthalmol* 2017;95:e132–7.
- [562] Petra MT, Serra A, Sirigu P, Turno P. Histochemical demonstration of acetylcholinesterase activity in human Meibomian glands. *Eur J Histochem* 1996;40:39–44.
- [563] Gunes A, Demirci S, Koyuncuoglu HR, Tok L, Tok O. Corneal and tear film changes after botulinum toxin-A in blepharospasm or hemifacial spasm. *Cornea* 2015;34:906–10.
- [564] Ho RW, Fang PC, Chao TL, Chien CC, Kuo MT. Increase lipid tear thickness after botulinum neurotoxin A injection in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. *Sci Rep* 2018;8:8367.
- [565] Ishiki Y, Ishikawa H, Mimura O. Changes in ocular higher-order aberrations following botulinum toxin treatment in patients with blepharospasm: BTX improves dry eye in patients with BEB. *Jpn J Ophthalmol* 2016;60:406–91.
- [566] Park DI, Shin HM, Lee SY, Lew H. Tear production and drainage after botulinum toxin A injection in patients with essential blepharospasm. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e108–12.
- [567] American Society of Plastic Surgeons. 2020 plastic surgery statistics. <https://www.plasticsurgery.org/news/plastic-surgery-statistics>. [Accessed 10 January 2022].
- [568] Kontis TC, Rivkin A. The history of injectable facial fillers. *Facial Plast Surg* 2009;25:67–72.
- [569] Kontis TC. Contemporary review of injectable facial fillers. *JAMA Facial Plast Surg* 2013;15:58–64.
- [570] Andre P, Lowe NJ, Parc A, Clerici TH, Zimmermann U. Adverse reactions to dermal fillers: a review of European experiences. *J Cosmet Laser Ther* 2005;7:171–6.
- [571] Gelyanin MA, Boykov PY, Khabarov VN, Polyak F. The history of hyaluronic acid discovery, foundational research and initial use, in Gelyanin MA, Boykov PY, Khabarov VN, Polyak F: hyaluronic acid: preparation, properties, application in biology and medicine. West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2015.
- [572] De Bouille K, Glogau R, Kono T, Nathan M, Tesel A, Roca-Martinez JX, et al. A review of the metabolism of 1,4-butanediol diglycidyl ether-crosslinked hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg* 2013;39:1758–66.
- [573] Master M. Hyaluronic acid filler longevity and localisation: magnetic resonance imaging evidence. *Plast Reconstr Surg* 2021;147:50. e-3e.
- [574] Fagien S, Bertucci V, von Grote B, Mashburn JH. Rheologic and physicochemical properties used to differentiate injectable hyaluronic acid filler products. *Plast Reconstr Surg* 2019;143:707. e-20e.
- [575] The American Society for Aesthetic Plastic Surgery. Cosmetic surgery national data bank statistics for 2017. <https://www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-Stats2017.pdf>. [Accessed 1 May 2022].
- [576] U.S. Food and drug administration (FDA). FDA-approved dermal fillers 2020. <https://www.fda.gov/medical-devices/aesthetic-cosmetic-devices/fda-approved-dermal-fillers#approved>. [Accessed 29 April 2022].
- [577] Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council directives 90/385/EEC and 93/42/EEC. *Off J Eur Union* 2017. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745>. [Accessed 29 April 2022].
- [578] Gladstone HB, Cohen JL. Adverse effects when injecting facial fillers. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26:34–9.
- [579] Tanatit T, Apinuntum P, Phetudom T. A dark side of the cannula injections: how arterial wall perforations and emboli occur. *Aesthetic Plast Surg* 2017;41:221–7.
- [580] Ugradar S, Hoenig J. Measurement of the force required by blunt-tipped microcannulas to perforate the facial artery. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2019;35:444–6.
- [581] Pavicic T, Webb KL, Frank K, Gorkin RH, Tamura B, Cotofana S. Arterial wall penetration forces in needles versus cannulas. *Plast Reconstr Surg* 2019;143:504e-12e.
- [582] Punt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Plast Surg Nurs* 2015;35:13–32.
- [583] Siperstein R. Infraorbital hyaluronic acid filler: common aesthetic side effects with treatment and prevention options. *Aesthet Surg J Open Forum* 2022;4. ojac001.
- [584] De Bouille K, Heydenrych I. Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2015;8:205–14.
- [585] Naik MN. Hills and valleys: understanding the under-eye. *J Cutan Aesthetic Surg* 2016;9:61–4.
- [586] Fagien S, Carruthers J. Commentary on restoration of visual loss with retrobulbar hyaluronidase injection after hyaluronic acid filler. *Dermatol Surg* 2018;44:437–43.
- [587] Rootman DB, Lin JL, Goldberg R. Does the Tyndall effect describe the blue hue periodically observed in subdermal hyaluronic acid gel placement? *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2014;30:524–7.
- [588] Urdiales-Galves F, Delgado NE, Figueiredo V, Lajo-Plaza JV, Mira M, Ortiz-Marti F, et al. Preventing the complications associated with the use of dermal fillers in facial aesthetic procedures: an expert group consensus report. *Aesthetic Plast Surg* 2017;41:667–77.
- [589] Sathianathan M, Johani K, Taylor A, Hu H, Vickery K, Callan P, et al. The role of bacterial biofilm in adverse soft-tissue filler reactions: a combined laboratory and clinical study. *Plast Reconstr Surg* 2017;139:613–21.
- [590] Cohen JL. Understanding, avoiding, and managing dermal filler complications. *Dermatol Surg* 2003;1:592–9. 34 Suppl.
- [591] DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part I. *Aesthetic Surg J* 2013;33:561–75.
- [592] Heydenrych I, Kapoor KM, De Bouille K, Goodman G, Swift A, Kumar N, et al. A 10-point plan for avoiding hyaluronic acid dermal filler-related complications during facial aesthetic procedures and algorithms for management. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2018;11:603–11.
- [593] Signorini M, Liew S, Sundaram H, De Bouille KL, Goodman GJ, Monheit G, et al. Global aesthetics consensus: avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers—evidence- and opinion-based review and consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg* 2016;137:961. e-71e.
- [594] Beleznyy K, Humphrey S, Carruthers JD, Carruthers A. Vascular compromise from soft tissue augmentation: experience with 12 cases and recommendations for optimal outcomes. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7:37–43.
- [595] Goodman GJ, Roberts S, Callan P. Experience and management of intravascular injection with facial fillers: results of a multinational survey of experienced injectors. *Aesthetic Plast Surg* 2016;40:549–55.
- [596] Rzany B, DeLorenzi C. Understanding, avoiding, and managing severe filler complications. *Plast Reconstr Surg* 2015;136:196S–203S.
- [597] DeLorenzi C. New high dose pulsed hyaluronidase protocol for hyaluronic acid filler vascular adverse events. *Aesthetic Surg J* 2017;37:314–25.
- [598] Beer K, Downie J, Beer J. A treatment protocol for vascular occlusion from particulate soft tissue augmentation. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012;5:44–7.
- [599] Chatrath V, Banerjee PS, Goodman GJ, Rahman E. Soft-tissue filler-associated blindness: a systematic review of case reports and case series. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2019;7:e2173.
- [600] Beleznyy K, Carruthers JDA, Humphrey S, Carruthers A, Jones D. Update on avoiding and treating blindness from fillers: a recent review of the world literature. *Aesthetic Surg J* 2019;39:662–74.
- [601] Sito G, Manzoni V, Sommariva R. Vascular complications after facial filler injection: a literature review and meta-analysis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2019;12: E65–72.
- [602] Tucunduva MJ, Tucunduva-Neto R, Saieg M, Costa AL, de Freitas C. Vascular mapping of the face: B-mode and Doppler ultrasonography study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016;21:e135–41.



- [603] Taylor GI, Corlett RJ, Ashton MW. The functional angiosome: clinical implications of the anatomical concept. *Plast Reconstr Surg* 2017;140:721–33.
- [604] Taylor GI, Shoukath S, Gascoigne A, Corlett RJ, Ashton MW. The functional anatomy of the ophthalmic angiosome and its implications in blindness as a complication of cosmetic facial filler procedures. *Plast Reconstr Surg* 2020;146:745.
- [605] Mizener JB, Podhajsky P, Hayreh SS. Ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology* 1997;104:359–64.
- [606] Kapoor KM, Kapoor P, Heydenrych I, Bertossi D. Vision loss associated with hyaluronic acid fillers: a systematic review of literature. *Aesthetic Plast Surg* 2020;44:929–44.
- [607] Hee C, Messina D. Role of bacteria on the in vitro immune response to hyaluronic acid fillers. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:AB248.
- [608] Nussbaum AG, Kirner RS, Charles CA. Biofilms in dermatology. *Skin Therapy Lett* 2012;17:1–5.
- [609] Jordan DR, Stoica B. Filler migration: a number of mechanisms to consider. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2015;31:257–62.
- [610] Skippen B, Baldelli I, Hartstein M, Casabona G, Montes JR, Bernardini F. Rehabilitation of the dysmorphic lower eyelid from hyaluronic acid filler: what to do after a good periocular treatment goes bad. *Aesthetic Surg J* 2020;40:197–205.
- [611] Mehryan P, Zartab H, Rajabi A, Pazhoohi N, Firoos A. Assessment of efficacy of platelet-rich plasma (PRP) on infraorbital dark circles and crow's feet wrinkles. *J Cosmet Dermatol* 2014;13:72–8.
- [612] Aust M, Pototschnig H, Jamchi S, Busch KH. Platelet-rich plasma for skin rejuvenation and treatment of actinic elastosis in the lower eyelid area. *Cureus* 2018;10:e2999.
- [613] Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:297–300. discussion -1.
- [614] Pierce GF, Tarpley JE, Yanagihara D, Mustoe TA, Fox GM, Thomason A. Platelet-derived growth factor (BB homodimer), transforming growth factor-beta 1, and basic fibroblast growth factor in dermal wound healing. Neovessel and matrix formation and cessation of repair. *Am J Pathol* 1992;140:1375–83.
- [615] Peng GL. Platelet-rich plasma for skin rejuvenation: facts, fiction, and pearls for practice. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019;27:405–11.
- [616] Motozoko CC, Khouri KS, Poudrier O, Sinno S, Hazen A. Evaluating platelet-rich therapy for facial aesthetics and alopecia: a critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2018;141:1115–23.
- [617] <https://uscenterforportmedicine.com/what-are-the-side-effects-of-platelet-rich-plasma-therapy/>. [Accessed 5 May 2022].
- [618] Spencer JM. Microdermabrasion. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:89–92.
- [619] Freedman BM, Rueda-Pedraza E, Waddell SP. The epidermal and dermal changes associated with microdermabrasion. *Dermatol Surg* 2001;27:3–4. 1031-3; discussion.
- [620] Karimipour DJ, Karimipour O, Orringer JS. Microdermabrasion: an evidence-based review. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:372–7.
- [621] Meaie JD, Agrawal N, Chang D, Lee EI, Nigro MG. Noninvasive facial rejuvenation. Part 3: physician-directed-lasers, chemical peels, and other noninvasive modalities. *Semin Plast Surg* 2016;30:143–50.
- [622] Tan MH, Spencer JM, Pires LM, Ajmeri J, Skover G. The evaluation of aluminum oxide crystal microdermabrasion for photodamage. *Dermatol Surg* 2001;27:943–9.
- [623] Lu CP, Chan HL, Yu HS. The physical effect and repair process of skin after AOCM. In: Presented at the 19th annual meeting of the Chinese dermatological society; 1993. Taipei.
- [624] Warmuth IP, Bader R, Scarborough DA, Bisaccia E. Herpes simplex infection after microdermabrasion. *Cosmet Dermatol* 1999;12:13.
- [625] Sawant O, Khan T. Management of periorbital hyperpigmentation: an overview of nature-based agents and alternative approaches. *Dermatol Ther* 2020;33:e13717.
- [626] Mohan S, Mohan L, Sangal R, Singh N. Dermaroller in dermatology and cosmetology. *Int J Res Dermatol* 2020;6:279–83.
- [627] U.S Food and Drug Administration (FDA). Microneedling devices: getting to the point on benefits, risks and safety 2021. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/microneedling-devices-getting-point-benefits-risks-and-safety>. [Accessed 7 December 2022].
- [628] Gotiris TO, Nikolaoz G, Irini G. Plexr: the revolution in blepharoplasty. *Pinnacle Medicine & Medical Sciences* 2014;1:423–7.
- [629] Gloustanou G, Sifaki M, Tsioumas SG, Vlachodimitropoulos D, Scarano A. Presentation of old and new histological results after plasma exeresis (Plexr) application (regeneration of the skin tissue with collagen III). *Pinnacle Medicine & Medical Sciences* 2016;3:983–90.
- [630] Patel S, Shamdas M, Cobb C. Plasma fibroblast skin tightening treatment resulting in bilateral chemical eye injury secondary to EMLA cream: a case report. *BMC Ophthalmol* 2020;20:342.
- [631] Nejat F, Jadidi K, Amoli PA, Bagheri S, Aghamollaei H, Nejat MA, et al. Safety evaluation of the atmospheric low-temperature plasma (ALTP) on the conjunctiva: an animal study and histopathological findings; 6-month follow-up. *BMC Ophthalmol* 2021;21:333.
- [632] Nejat F, Jadidi K, Pirhadi S, Adnani SY, Nabavi NS, Nejat MA. A novel approach to treatment of conjunctival cyst ablation using atmospheric low-temperature plasma. *Clin Ophthalmol* 2020;14:2525–32.
- [633] Greene RM, Green JB. Skin tightening technologies. *Facial Plast Surg* 2014;30:62–7.
- [634] Fisher GH, Jacobson LG, Bernstein LJ, Kim KH, Geronemus RG. Nonablative radiofrequency treatment of facial laxity. *Dermatol Surg* 2005;31:1237–41. discussion 41.
- [635] Youn A. Nonsurgical face lift. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:1951.
- [636] Wakade DV, Nayak CS, Bhatt KD. A study comparing the efficacy of monopolar radiofrequency and glycolic acid peels in facial rejuvenation of aging skin using histopathology and ultrabiomicroscopic sonography (UBM)—an evidence based study. *Acta Med* 2016;59:14–7.
- [637] Kaufman J, Goldberg D. Reviewing radiofrequency. *Dermatol Times* 2007;28:30–1.
- [638] el-Domyati M, el-Ammawi TS, Medhat W, Moawad O, Brennan D, Mahoney MG, et al. Radiofrequency facial rejuvenation: evidence-based effect. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:524–35.
- [639] Weiss RA, Weiss MA, Munavalli G, Beasley KL. Monopolar radiofrequency facial tightening: a retrospective analysis of efficacy and safety in over 600 treatments. *J Drugs Dermatol JDD* 2006;5:707–12.
- [640] Elman M, Harth Y. Novel multi-source phase-controlled radiofrequency technology for non-ablative and micro-ablative treatment of wrinkles, lax skin and acne scars. *Laser Ther* 2011;20:139–44.
- [641] Lim YK, Jung CJ, Lee MY, Moon UJ, Won CH. The evaluation of efficacy and safety of a radiofrequency hydro-injector device for the skin around the eye area. *J Clin Med* 2021;10.
- [642] Gold MH, Goldman MP, Rao J, Carcamo AS, Ehrlich M. Treatment of wrinkles and elastosis using vacuum-assisted bipolar radiofrequency heating of the dermis. *Dermatol Surg* 2007;33:300–9.
- [643] Jeon IK, Chang SE, Park GH, Roh MR. Comparison of microneedle fractional radiofrequency therapy with intradermal botulinum toxin a injection for periorbital rejuvenation. *Dermatology* 2013;227:367–72.
- [644] Painless Harth Y. safe, and efficacious noninvasive skin tightening, body contouring, and cellulite reduction using multisource 3DEEP radiofrequency. *J Cosmet Dermatol* 2015;14:70–5.
- [645] Krupa Shankar D, Chakravarthi M, Shilpakar R. Carbon dioxide laser guidelines. *J Cutan Aesthetic Surg* 2009;2:72–80.
- [646] Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Laser Surg Med* 2004;34:426–38.
- [647] Omi T, Numano K. The role of the CO<sub>2</sub> laser and fractional CO<sub>2</sub> laser in dermatology. *Laser Ther* 2014;23:49–60.
- [648] Verma N, Yumeen S, Raggio BS. Ablative laser resurfacing. *StatPearls. Treasure island (FL): StatPearls publishing copyright © 2022. StatPearls Publishing LLC; 2022.*
- [649] Bernstein EF, Chen YQ, Kopp JB, Fisher L, Brown DB, Hahn PJ, et al. Long-term sun exposure alters the collagen of the papillary dermis. Comparison of sun-protected and photoaged skin by northern analysis, immunohistochemical staining, and confocal laser scanning microscopy. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:209–18.
- [650] Grunebaum LD, Murdock J, Hoozian GE, Heffelfinger RN, Lee WW. Laser treatment of skin texture and fine line etching. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2011;19:293–301.
- [651] Natari S, Kim KE, Ryu SI, Park JH, Kim IH. Device-induced neocollagenesis: profibrotic response or true neocollagenesis? *Laser Surg Med* 2020;52:1010–9.
- [652] Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2011;3:a004978.
- [653] Berlin AL, Hussain M, Phelps R, Goldberg DJ. A prospective study of fractional scanned nonsequential carbon dioxide laser resurfacing: a clinical and histopathologic evaluation. *Dermatol Surg* 2009;35:222–8.
- [654] Prignano F, Bonciani D, Campolmi P, Cannarozzo G, Bonan P, Lotti T. A study of fractional CO<sub>2</sub> laser resurfacing: the best fluences through a clinical, histological, and ultrastructural evaluation. *J Cosmet Dermatol* 2011;10:210–6.
- [655] Longo C, Galimberti M, De Pace B, Pellacani G, Bencini PL. Laser skin rejuvenation: epidermal changes and collagen remodeling evaluated by in vivo confocal microscopy. *Laser Med Sci* 2013;28:769–76.
- [656] Tierney EP, Eisen RF, Hanke CW. Fractionated CO<sub>2</sub> laser skin rejuvenation. *Dermatol Ther* 2011;24:41–53.
- [657] Fitzpatrick RE, Rostan EF, Marchell N. Collagen tightening induced by carbon dioxide laser versus erbium: YAG laser. *Laser Surg Med* 2000;27:395–403.
- [658] Clementoni MT, Pedrelli V, Zaccaria G, Pontini P, Motta LR, Azzopardi EA. New developments for fractional CO<sub>2</sub> resurfacing for skin rejuvenation and scar reduction. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2020;28:17–28.
- [659] Duplechain JK. Neck skin rejuvenation. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2014;22:203–16.
- [660] Berretty PJ, Ostertag JU, Neumann HA. [A new option for skin rejuvenation: CO<sub>2</sub>-laser resurfacing]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:365–9.
- [661] de Filippi Sartori J, Ozaki TH, Ozaki MH, de Souza RB, Allemann N. Split-face evaluation of collagen changes induced by periorbital fractional CO<sub>2</sub> laser resurfacing. *Aesthetic Surg J* 2022;42:239–48.
- [662] Goldman MP, Marchell N, Fitzpatrick RE. Laser skin resurfacing of the face with a combined CO<sub>2</sub>/Er:YAG laser. *Dermatol Surg* 2000;26:102–4.
- [663] Worley B, Cohen JL. Combination ablative approach to laser therapy in advanced aging of the face. *J Drugs Dermatol JDD* 2015;17:796–9.



- [664] Nistico SP, Silvestri M, Zingoni T, Tamburi F, Bannardo L, Cannarozzo G. Combination of fractional CO<sub>2</sub> laser and rhodamine-intense pulsed light in facial rejuvenation: a randomized controlled trial. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* 2021;39:113–7.
- [665] Guida S, Nistico SP, Farnetani F, Del Duca E, De Carvalho N, Persechino F, et al. Resurfacing with ablation of periorbital skin technique: indications, efficacy, safety, and 3D assessment from a pilot study. *Photomed Laser Surg* 2018;36:541–7.
- [666] Kim JS, Ginter A, Ranjit-Reeves R, Woodward JA. Patient satisfaction and management of postoperative complications following ablative carbon dioxide laser resurfacing of the lower eyelids. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2021;37:450–6.
- [667] Sharma S, Kaur J, Kaur T, Bassi R. Fractional carbon dioxide laser versus combined fractional carbon dioxide laser with platelet-rich plasma in the treatment of atrophic post-acne scars: a split-face comparative study. *J Cutan Aesthetic Surg* 2021;14:41–6.
- [668] Ghannawi R, Hamadah O. A systematic review of evaluating the efficacy of acne scar treatment by Fractional Laser with or without using adjunctive treatments. *J Cosmet Laser Ther* 2021;23:97–104.
- [669] Wu N, Sun H, Sun Q, Cong L, Liu C, Zheng Y, et al. A meta-analysis of fractional CO<sub>2</sub> laser combined with PRP in the treatment of acne scar. *Laser Med Sci* 2021;36:1–12.
- [670] Zhang DD, Zhao WY, Fang QQ, Wang ZC, Wang XF, Zhang MX, et al. The efficacy of fractional CO<sub>2</sub> laser in acne scar treatment: a meta-analysis. *Dermatol Ther* 2021;34:e14539.
- [671] Asilian A, Salimi E, Faghihi G, Dehghani F, Tajmirriahi N, Hosseini SM. Comparison of Q-Switched 1064-nm Nd: YAG laser and fractional CO<sub>2</sub> laser efficacies on improvement of atrophic facial acne scar. *J Res Med Sci* 2011;16:1109–95.
- [672] Bjorn M, Staustbol-Gron B, Braae Olesen A, Hedelund L. Treatment of acne scars with fractional CO<sub>2</sub> laser at 1-month versus 3-month intervals: an intra-individual randomized controlled trial. *Laser Surg Med* 2014;46:89–93.
- [673] Hedelund L, Haak GS, Togsverud-Bo K, Bogh MK, Bjerring P, Haederdal M. Fractional CO<sub>2</sub> laser resurfacing for atrophic acne scars: a randomized controlled trial with blinded response evaluation. *Laser Surg Med* 2012;44:447–52.
- [674] Huang L. A new modality for fractional CO<sub>2</sub> laser resurfacing for acne scars in Asians. *Laser Med Sci* 2013;28:627–32.
- [675] Magnani LR, Schweiger ES. Fractional CO<sub>2</sub> lasers for the treatment of atrophic acne scars: a review of the literature. *J Cosmet Laser Ther* 2014;16:48–56.
- [676] Majid I, Imran G. Fractional CO<sub>2</sub> laser resurfacing as monotherapy in the treatment of atrophic facial acne scars. *J Cutan Aesthetic Surg* 2014;7:87–92.
- [677] Mohammed G. Randomised clinical trial of CO<sub>2</sub> laser pinpoint irradiation technique with/without needling for ice pick acne scars. *J Cosmet Laser Ther* 2013;15:177–82.
- [678] Omi T, Kawana S, Sato S, Bonan P, Naito Z. Fractional CO<sub>2</sub> laser for the treatment of acne scars. *J Cosmet Dermatol* 2011;10:294–300.
- [679] Tenna S, Cogliandro A, Piombino L, Piloni A, Persichetti P. Combined use of fractional CO<sub>2</sub> laser and radiofrequency waves to treat acne scars: a pilot study on 15 patients. *J Cosmet Laser Ther* 2012;14:166–71.
- [680] Hantaah BM, Stewart DB, Cooper ZA, Rehmus WE, Koch RJ, Swetter SM. Facial resurfacing for nonmelanoma skin cancer prophylaxis. *Arch Dermatol* 2006;142:976–82.
- [681] Iyer S, Friedli A, Bowes L, Kricorian G, Fitzpatrick RE. Full face laser resurfacing: therapy and prophylaxis for actinic keratoses and non-melanoma skin cancer. *Laser Surg Med* 2004;34:114–9.
- [682] Brown MM, Ortiz A. Hybrid fractional ablative and nonablative laser resurfacing of actinic keratoses. *Dermatol Surg* 2019;45:468–70.
- [683] Chen R, Wargo JJ, Williams A, Cates E, Spandau DF, Knisely C, et al. Single ablative fractional resurfacing laser treatment for forearm actinic keratoses: 6-month follow-up data from an intrapatient comparison between treated and untreated sites. *Laser Surg Med* 2020;52:84–7.
- [684] Otertag JU, Quaedvlieg PJ, Neumann MH, Krekels GA. Recurrence rates and long-term follow-up after laser resurfacing as a treatment for widespread actinic keratoses on the face and scalp. *Dermatol Surg* 2006;32:261–7.
- [685] Otertag JU, Quaedvlieg PJ, van der Geer S, Nelemans P, Christianen ME, Neumann MH, et al. A clinical comparison and long-term follow-up of topical 5-fluorouracil versus laser resurfacing in the treatment of widespread actinic keratoses. *Laser Surg Med* 2006;38:731–9.
- [686] Weiss ET, Brauer JA, Anolik R, Reddy KK, Karen JK, Hale EK, et al. 1927-nm fractional resurfacing of facial actinic keratoses: a promising new therapeutic option. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:98–102.
- [687] Nouri K, Chang A, Trent JT, Jimenez GP. Ultrapulse CO<sub>2</sub> used for the successful treatment of basal cell carcinomas found in patients with basal cell nevus syndrome. *Dermatol Surg* 2002;28:287–90.
- [688] van Gemert MJC, Bloemen PR, Wang WY, van der Geld CWM, Nuijts R, Hortoglu H, et al. Periocular CO<sub>2</sub> laser resurfacing: severe ocular complications from multiple unintentional laser impacts on the protective metal eye shields. *Laser Surg Med* 2018;50:980–6.
- [689] Blanco G, Soparkar CN, Jordan DR, Patrinely JR. The ocular complications of periocular laser surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:264–9.
- [690] Huang A, Phillips A, Adar T, Hui A. Ocular injury in cosmetic laser treatments of the face. *J Clin Aesthet Dermatol* 2018;11:15–3.
- [691] Yumeen S, Khan T. Laser carbon dioxide resurfacing. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC 2022.
- [692] Zaouak A, Benmouly R, Hammami H, Fenniche S. A case of herpes simplex virus reactivation after fractional ablative carbon dioxide laser to treat a burn scar. *J Cosmet Laser Ther* 2019;21:145–6.
- [693] Seirafianpour F, Pour Mohammad A, Moradi Y, Dehghanbanadaki H, Panahi P, Goodarzi A, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy, safety, and satisfaction between ablative and non-ablative lasers in facial and hand rejuvenation/resurfacing. *Laser Med Sci* 2022.
- [694] Triana L, Cuadros SC, Triana C, Barbato C, Zambrano M. Laser resurfacing for Latin skin: the experience with 665 cases. *Aesthetic Plast Surg* 2015;39:582–8.
- [695] Mirza HN, Mirza FN, Khatri KA. Outcomes and adverse effects of ablative vs nonablative lasers for skin resurfacing: a systematic review of 1093 patients. *Dermatol Ther* 2021;34:e14432.
- [696] Boord M. Laser in dermatology. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006;21:145–9.
- [697] Wollina U, Goldman A, Berger U, Abdel-Nazer MB. Esthetic and cosmetic dermatology. *Dermatol Ther* 2008;21:118–30.
- [698] Patel UA, Dhami LD. Overview of lasers. *Indian J Plast Surg* 2008;41:5101–15.
- [699] Thomas MM, Hourelid NN. The “in” and “out” of laser hair removal: a mini review. *J Cosmet Laser Ther* 2019;21:316–22.
- [700] de Freitas LP, Hamblin MR. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. *IEEE J Sel Top Quant Electron* 2016:22.
- [701] Chathra N, Myore V. Resurfacing of facial acne scars with a new variable-pulsed Er:YAG laser in Fitzpatrick skin types IV and V. *J Cutan Aesthetic Surg* 2018;11:20–5.
- [702] Chen L, Wang Y, Jiang L, Fang J, Ren J. Comparison of 2940 nm Er: YAG laser treatment in the microlaser peel, fractional ablative laser, or combined modes for the treatment of concave acne scars. *Medicine (Baltim)* 2021;100:e26642.
- [703] Emam AAM, Nada HA, Atwa MA, Tawfik NZ. Split-face comparative study of fractional Er:YAG laser versus microneedling radiofrequency in treatment of atrophic acne scars, using optical coherence tomography for assessment. *J Cosmet Dermatol* 2022;21:227–36.
- [704] Khamthara J, Kuntomrut C, Pongpairor K, Asawanonda P. Silicone gel enhances the efficacy of Er:YAG laser treatment for atrophic acne scars: a randomized, split-face, evaluator-blinded, placebo-controlled, comparative trial. *J Cosmet Laser Ther* 2015;20:96–101.
- [705] Min S, Park SY, Moon J, Kwon HH, Yoon JY, Suh DH. Comparison between Er: YAG laser and bipolar radiofrequency combined with infrared diode laser for the treatment of acne scars: differential expression of fibrogenetic biomolecules may be associated with differences in efficacy between ablative and non-ablative laser treatment. *Laser Surg Med* 2017;49:341–7.
- [706] Nestor M, Andriessen A, Berman B, Katz BE, Gilbert D, Goldberg DJ, et al. Photobiomodulation with non-thermal lasers: mechanisms of action and therapeutic uses in dermatology and aesthetic medicine. *J Cosmet Laser Ther* 2017;19:190–8.
- [707] Voravutinin N, Seawthaweesin K, Bureethan A, Srivipatana A, Vejanurug P. Efficacy of diode laser (810 and 940 nm) for facial skin tightening. *J Cosmet Dermatol* 2015;14:E7–14.
- [708] Alexiader-Armenakas M. Nonablative skin tightening with a variable depth heating 1310-nm wavelength laser in combination with surface cooling. *J Drugs Dermatol* 2007;6:1096–103.
- [709] Cannarozzo G, Fazio G, Bannardo L, Tamburi F, Amoroso GF, Del Duca E, et al. A new 675 nm laser device in the treatment of facial aging: a prospective observational study. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* 2021;39:118–22.
- [710] Cannarozzo G, Silvestri M, Tamburi F, Sicilia C, Del Duca E, Scali E, et al. A new 675-nm laser device in the treatment of acne scars: an observational study. *Laser Med Sci* 2021;36:227–31.
- [711] Frits K, Salavastru C. [Laser treatment of pigmentation disorders]. *Hautarzt* 2020;71:920–5.
- [712] Del Duca E, Zingoni T, Bannardo L, Di Raimondo C, Garofalo V, Sannino M, et al. Long-term follow-up for Q-switched Nd:YAG treatment of nevus of ota: are high number of treatments really required? A case report. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* 2021;39:137–40.
- [713] Kim YJ, Whang KU, Choi WB, Kim HJ, Hwang JY, Lee JH, et al. Efficacy and safety of 1,064 nm Q-switched Nd:YAG laser treatment for removing melanocytic nevi. *Ann Dermatol* 2012;24:162–7.
- [714] Kaminaka G, Furukawa F, Yamamoto Y. The clinical and histological effect of a low-fluence Q-switched 1,064-nm neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser for the treatment of melasma and solar lentigenes in asians: prospective, randomized, and split-face comparative study. *Dermatol Surg* 2017;43:1120–33.
- [715] Cannarozzo G, Nistico SP, Zappia E, Del Duca E, Provensano E, Patrino C, et al. Q-switched 1064/532 nm laser with nanosecond pulse in tattoo treatment: a double-center retrospective study. 2021. p. 11. *Life (Basel)*.
- [716] Altalhab S, Aljamal M, Mubki T, AlNomair N, Algoblan S, Alalola A, et al. Q-switched 532 nm Nd:YAG laser therapy for physiological lip hyperpigmentation: novel classification, efficacy, and safety. *J Dermatolog Treat* 2020:1–5.
- [717] Amornpetkul W, Kanokrungruee S, Kamanamool N, Udompataikul M, Rojhirunakool S. Comparison between the use of intense pulsed light and Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser for the treatment of axillary hyperpigmentation. *J Cosmet Dermatol* 2021;20:2785–93.
- [718] Aurangabadkar S. QYAG5 Q-switched Nd:YAG laser treatment of nevus of ota: an Indian study of 50 patients. *J Cutan Aesthetic Surg* 2008;1:80–4.



- [719] Aurangabadkar SJ. Optimizing Q-switched lasers for melasma and acquired dermal melanoses. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2019;35:10–7.
- [720] Belkin DA, Jeon H, Weiss E, Brauer JA, Geronemus RG. Successful and safe use of Q-switched lasers in the treatment of nevus of Ota in children with phototypes IV–VI. *Laser Surg Med* 2018;50:56–60.
- [721] Chan HH, Kono T. Nevus of Ota: clinical aspects and management. *Skinned* 2003; 2:7–8. 89–96; quiz.
- [722] Kilmer SL, Wheeland RG, Goldberg DJ, Anderson RR. Treatment of epidermal pigmented lesions with the frequency-doubled Q-switched Nd:YAG laser. A controlled, single-impact, dose-response, multicenter trial. *Arch Dermatol* 1994; 130:1515–9.
- [723] Lämpjaroenviriyakul N, Jurairattanasorn N, Kamanamool N, Rojhirunakool S, Kanokkrungsee S, Udompataikul M. Low-fluence Q-switched Nd:YAG 1064-nm laser versus Q-switched Nd:YAG 532-nm laser in the treatment of hyperpigmented lips: a prospective, randomized, controlled, evaluator-blinded trial. *Laser Med Sci* 2020;35:165–71.
- [724] Cannarozzo G, Negrozanti F, Sannino M, Santoli M, Bennardo L, Banzola N, et al. Q-switched Nd:YAG laser for cosmetic tattoo removal. *Dermatol Ther* 2019;32: e13042.
- [725] Henley JK, Zurlife F, Ramsey ML. Laser tattoo removal. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC 2022.
- [726] Al-Dhalimi MA, Al-Janabi MH. Split lesion randomized comparative study between long pulsed Nd:YAG laser 532 and 1,064 nm in treatment of facial port-wine stain. *Laser Surg Med* 2016;48:352–8.
- [727] Noormohammadpour P, Ehsani AH, Mahmoudi H, Balighi K, Razavi Z. Does double-pass pulsed-dye laser with long and short pulse duration increase treatment efficacy of port-wine stain? A randomized clinical trial. *Dermatol Surg* 2021;47:e122–6.
- [728] Sarac G, Kapicioglu Y. Efficacy of 577-nm Pro-Yellow laser in port wine stain treatment. *Dermatol Ther* 2019;32:e13078.
- [729] Zhu J, Yu W, Wang T, Chen Y, Lyu D, Chang L, et al. Less is more: similar efficacy in three sessions and seven sessions of pulsed dye laser treatment in infantile port-wine stain patients. *Laser Med Sci* 2018;33:1707–15.
- [730] Erceg A, Greebe RJ, Bovenachen HJ, Seyger MM. A comparative study of pulsed 532-nm potassium titanyl phosphate laser and electrocoagulation in the treatment of spider nevi. *Dermatol Surg* 2010;36:630–5.
- [731] Yang J, An X, Li Y, Tao J. Multi-wavelength laser treatments of spider nevi. *Laser Med Sci* 2019;34:737–42.
- [732] Zhang C, Ge HS, Yang S, Zhang XJ. Clinical efficacy of 595-nm pulsed-dye laser in treatment of childhood facial spider nevi: a retrospective study of 110 patients. *Chin Med J (Engl)* 2019;132:2417–22.
- [733] Gao L, Qu H, Gao N, Li K, Dang E, Tan W, et al. A retrospective analysis for facial telangiectasia treatment using pulsed dye laser and intense pulsed light configured with different wavelength bands. *J Cosmet Dermatol* 2020;19:88–92.
- [734] Sadick NS, Weiss R. Intense pulsed-light photorejuvenation. *Semin Cutan Med Surg* 2002;21:280–7.
- [735] Passeron T, Genedy R, Salah L, Fusade T, Kositratna G, Laubach HJ, et al. Laser treatment of hyperpigmented lesions: position statement of the European Society of Laser in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:987–1005.
- [736] Friedmann DP, Peterson JD. Efficacy and safety of intense pulsed light with a KTP filter for the treatment of solar lentigines. *Laser Surg Med* 2019;51:500–3.
- [737] Laser treatment for skin problems. *Drug Ther Bull.* 2004. vol. 42. 73–76.
- [738] Cannarozzo G, Bonciani D, Tamburi F, Mazzilli S, Garofalo V, Del Duca E, et al. New insight in noninvasive rejuvenation: the role of a rhodamine-intense pulsed light system. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* 2019;37:539–43.
- [739] Husain Z, Alster TS. The role of lasers and intense pulsed light technology in dermatology. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2016;9:29–40.
- [740] Babilas P, Schreml S, Szeimies RM, Landthaler M. Intense pulsed light (IPL): a review. *Laser Surg Med* 2010;42:93–104.
- [741] Galeckas KJ, Collins M, Ross EV, Uebelhoefer NS. Split-face treatment of facial dyschromia: pulsed dye laser with a compression handpiece versus intense pulsed light. *Dermatol Surg* 2008;34:672–80.
- [742] Kwiatkowski G, Knap B, Przytupski D, Szczo J, Kedzierska E, Knap-Coop K, et al. Photodynamic therapy - mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother* 2018;106:1096–107.
- [743] Nguyen K, Khachemoune A. An update on topical photodynamic therapy for clinical dermatologists. *J Dermatol Treat* 2019;30:732–44.
- [744] Mehraban N, Freeman HS. Developments in PDT sensitizers for increased selectivity and singlet oxygen production. *Materials* 2015;8:4421–56.
- [745] Taub AF. Photodynamic therapy: other uses. *Dermatol Clin* 2007;25:101–9.
- [746] Le Pillouer-Prost A, Cartier H. Photodynamic photorejuvenation: a review. *Dermatol Surg* 2016;42:21–30.
- [747] Serini SM, Cannicaro MV, Dattola A, Garofalo V, Del Duca E, Ventura A, et al. The efficacy and tolerability of 5-aminolevulinic acid 5% thermosetting gel photodynamic therapy (PDT) in the treatment of mild-to-moderate acne vulgaris. A two-center, prospective assessor-blinded, proof-of-concept study. *J Cosmet Dermatol* 2019;18:156–62.
- [748] Del Duca E, Manfredini M, Petrini N, Farnetani F, Chester J, Bennardo L, et al. Daylight photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid 5% gel for the treatment of mild-to-moderate inflammatory acne. *Ital J Dermatol Venereol* 2021; 156:46–50.
- [749] Glass GE. Photobiomodulation: the clinical applications of low-level light therapy. *Aesthetic Surg J* 2021;41:723–38.
- [750] Yang K, Tang Y, Ma Y, Liu Q, Huang Y, Zhang Y, et al. Hair growth promoting effects of 650 nm red light stimulation on human hair follicles and study of its mechanisms via RNA sequencing transcriptome analysis. *Ann Dermatol* 2021;33: 553–61.
- [751] Calderhead RG, Vasily DB. Low level light therapy with light-emitting diodes for the aging face. *Clin Plast Surg* 2016;43:541–50.
- [752] Lodi G, Sannino M, Cannarozzo G, Giudice A, Del Duca E, Tamburi F, et al. Blue light-emitting diodes in hair regrowth: the first prospective study. *Laser Med Sci* 2021;36:1719–23.
- [753] Markoulli M, Chandramohan N, Pappas EB. Photobiomodulation (low-level light therapy) and dry eye disease. *Clin Exp Optom* 2021;104:561–6.
- [754] Say M, Beauchet A, Vouldoukis I, Beauchet P, Boudet M, Tella E, et al. Decrease in artificial tanning by French teenagers: 2011–2016. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2018;34:257–61.
- [755] Tella E, Beauchet A, Vouldoukis I, Sei JF, Beaulieu P, Sigal ML, et al. French teenagers and artificial tanning. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:e428–32.
- [756] Mawn VB, Fleischer Jr AB. A survey of attitudes, beliefs, and behavior regarding tanning bed use, sunbathing, and sunscreen use. *J Am Acad Dermatol* 1993;29: 959–62.
- [757] <https://www.aad.org/media/stmts-indoor-tanning>. [Accessed 10 August 2022].
- [758] Zuba EB, Francusik W, Malicki P, Ozmola-Mankowka A, Jenerowicz D. Knowledge about ultraviolet radiation hazards and tanning behavior of cosmetology and medical students. *Acta Dermatovenerol Croat* 2016;24:73–7.
- [759] <https://www.aad.org/public/diseases/skin-cancer/surprising-facts-about-indoor-tanning>. [Accessed 10 August 2022].
- [760] Costagliola C, Menzione M, Chiosi F, Romano MR, Della Corte M, Rinaldi M. Retinal phototoxicity induced by hydrochlorothiazide after exposure to a UV tanning device. *Photochem Photobiol* 2008;84:1294–7.
- [761] <https://tauwel.com/why-do-they-give-you-a-towel-at-tanning-salons/>. [Accessed 10 August 2022].
- [762] <https://talkingtan.com/does-a-towel-block-uv-rays/>. [Accessed 10 August 2022].
- [763] Yazac S, Cuellar-Partida G, McKnight CM, Quach-Thianisom P, Mountain JA, Coroneo MT, et al. Genetic and environmental factors in conjunctival UV autofluorescence. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:406–12.
- [764] Grupcheva CN, Radeva MN, Grupchev DI, Nikolova SP. Damage of the ocular surface from indoor suntanning—insights from in vivo confocal microscopy. *Contact Lens Anterior Eye* 2021;44:101438.
- [765] Andreou E, Hatziantoniou S, Rallis E, Kefala V. Safety of tattoos and permanent make up (PMU) colorants. *Cosmetics* 2021;3:47.
- [766] ISO 10451-1:2019. Pigments, dyestuffs and extenders - Terminology - Part 1: General terms. <https://www.iso.org/standard/74761.html> (last accessed May 5, 2022).
- [767] Piccinini P, Pakalin S, Contor L, Bianchi I, Senaldi C. Safety of tattoos and permanent make-up: final report. EUR 27947. Luxembourg: Luxembourg; 2016. JRC101601. Publications Office of the European Union.
- [768] Gürses A, Açıkyıldız M, Güneş K, Gürses MS. Dyes and pigments. In: Switzerland: springer nature; 2016. p. 32.
- [769] Society of Dyers and Colourists and American Association of Textile Chemists and Colorists. The colour Index™. <http://www.colour-index.com>. [Accessed 29 April 2022].
- [770] Völs HG, Kischewitz J, Woditsch P, Westerhaus A, Griebler W-D, De Liedekerke M, et al. Pigments, inorganic. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry 2006. Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- [771] Engel E, Santarelli F, Varold R, Maisch T, Ulrich H, Pranti L, et al. Modern tattoos cause high concentrations of hazardous pigments in skin. *Contact Dermatitis* 2008;58:228–33.
- [772] Baumler W. Chemical hazard of tattoo colorants. *Presse Med* 2020;49:104046.
- [773] Hauri U. Inks for tattoos and permanent make-up: preservatives, colourants, primary aromatic amines, poly-aromatic hydrocarbons and nitroamines. Basel, Switzerland: kantonales Laboratorium. Gesundheitsdepartement des Kantons Basel-Stadt 2021:1–10. <https://www.kantonalabor.bs.ch/dam/jcr:d71126f3-85c9-42fb-a16d-8d21f7fc5ee8/2020-TattooInten.Englisch.pdf>. [Accessed 5 May 2022].
- [774] Baumler W, Eibler ET, Hohenleutner U, Sens B, Sauer J, Landthaler M. Q-switch laser and tattoo pigments: first results of the chemical and photophysical analysis of 41 compounds. *Laser Surg Med* 2000;26:13–21.
- [775] Bonadonna L. Survey of studies on microbial contamination of marketed tattoo inks. *Curr Probl Dermatol* 2015;48:190–5.
- [776] Prior G. Tattoo inks: legislation, pigments, metals and chemical analysis. *Curr Probl Dermatol* 2015;48:152–7.
- [777] Nho SW, Kim SJ, Kweon O, Howard PC, Moon MS, Sadrieh NK, et al. Microbiological survey of commercial tattoo and permanent makeup inks available in the United States. *J Appl Microbiol* 2018;124:1294–302.
- [778] Liszewski W, Warshaw EM. Pigments in American tattoo inks and their propensity to elicit allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:379–85.
- [779] Jacobsen NR, Clausen PA. Carbon black nanoparticles and other problematic constituents of black ink and their potential to harm tattooed humans. *Curr Probl Dermatol* 2015;48:170–5.
- [780] Consumer Health Protection Committee (CD-PS). European directorate for the quality of medicines and HealthCare (EDQM), Council of Europe. Safer tattooing.



- Overview of current knowledge and challenges of toxicological assessment 1st Edition 2017. [https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/safer\\_tattooing\\_en.pdf/c4006ee6-8a67-4da6-467a-d2f77a17b685](https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/safer_tattooing_en.pdf/c4006ee6-8a67-4da6-467a-d2f77a17b685). [Accessed 29 April 2022].
- [781] Vagefi MR, Dragan L, Hughes SM, Klippenstein KA, Seiff SR, Woog JJ. Adverse reactions to permanent eyeliner tattoo. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2006;22:48–51.
- [782] Goldberg H, Berger Y, Ben Bassat I, Barequet I. Inadvertent corneal pigmentation following cosmetic blepharopigmentation. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2018;12:52–4.
- [783] De M, Marshak H, Uscategui N, Chang E. Full-thickness eyelid penetration during cosmetic blepharopigmentation causing eye injury. *J Cosmet Dermatol* 2008;7:35–8.
- [784] Rudkin AK. Wake up with make-up: complication of cosmetic lid tattoo. *Med J Aust* 2011;194:654.
- [785] De Cuyper C. Permanent makeup: indications and complications. *Clin Dermatol* 2008;26:30–4.
- [786] Hurwitz JJ, Brownstein S, Mishkin SK. Histopathological findings in blepharopigmentation (eyelid tattoo). *Can J Ophthalmol* 1993;28:267–9.
- [787] Lee YB, Kim JJ, Hyon JY, Wee WR, Shin YJ. Eyelid tattooing induces meibomian gland loss and tear film instability. *Cornea* 2015;34:750–5.
- [788] Schwarze HP, Giordano-Labadie F, Loche F, Gorguet MB, Bazex J. Delayed-hypersensitivity granulomatous reaction induced by blepharopigmentation with aluminum-silicate. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:888–91.
- [789] Jo DH, KeunHan Y, Kwon JW. Conjunctival tattooing after evisceration for cosmesis. *Can J Ophthalmol* 2011;46:204.
- [790] Paik JS, Lee YK, Doh SH. A patient with combined corneal and ingrowing conjunctival tissue tattooing by micropigmentation method. *J Craniofac Surg* 2014;25:e170–2.
- [791] Larratt S. Three blind mice. *Body Modification Erine (BME)* 2007. <https://news.bme.com/2007/07/02/three-blind-mice/>. [Accessed 13 January 2022].
- [792] Brodie J, El Gailud H, Bates A. A case of episclear tattooing—an emerging body modification trend. *BMC Ophthalmol* 2015;15:95.
- [793] Tubek K, Berus T, Leszek R. The girl with the eyeball tattoo—what the ophthalmologist may expect? Case report and a review of literature. *Eur J Ophthalmol* 2019;29:NP1–4.
- [794] Jalil A, Ivanova T, Bonshok R, Patton N. Unique case of eyeball tattooing leading to ocular penetration and intraocular tattoo pigment deposition. *Clin Exp Ophthalmol* 2015;43:594–6.
- [795] Crus NP, Santos KS, Farah ML, Felberg S. Conjunctival tattoo with inadvertent globe penetration and associated complications. *Cornea* 2017;36:625–7.
- [796] Rodriguez-Avila JO, Rios YV-VD, Hernandez-Ayuso I, Rodriguez-Reyes AA, Morales Canton V, Cernichiaro-Espinoza LA. Conjunctival tattoo with inadvertent ocular globe penetration and vitreous involvement: clinico-pathological correlation and scanning electron microscopy X-ray microanalysis. *Eur J Ophthalmol* 2020;30:NP10–22.
- [797] Duarte G, Cheja R, Pachon D, Ramirez C, Arellanes L. Case series: two cases of eyeball tattoos with short-term complications. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2017;5:26–8.
- [798] Chan W, Freund PR, Ojerde H, Lewis D, Russell L, Samad A, et al. Complications of ocular tattooing: a Canadian case series. *Can J Ophthalmol* 2019;54:e273–7.
- [799] Dixon MW, Harocopoulos GJ, Li AS, Liu JC, Rajagopal R. Inadvertent intravitreal ink injection from subconjunctival tattooing causing intraocular inflammation and retinal trauma. *Ophthalmol Retina* 2018;2:1080–2.
- [800] Rohl A, Christopher KL, Ifantides C. Two cases of pen ink scleral tattoos and a brief review of the literature. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2021;21:101015.
- [801] Haq Z, Paarricha N, Bever G, Seitzman G, Stewart JM. Delayed acute granulomatous anterior uveitis after inadvertent intraocular injection of tattoo ink from a scleral tattoo procedure. *Ocul Immunol Inflamm* 2021;29:1029–31.
- [802] Sun MJ, Papakostas TD, Godfrey KJ. Necrotizing scleritis and uveitis following subconjunctival ink tattoo. *Ophthalmol Retina* 2021;5:742.
- [803] Wang MT, Prime ZJ, Danesh-Meyer HV, Craig JP. Two cases of episclear tattooing presenting to the acute ophthalmic clinic. *N Z Med J* 2020;133:116–20.
- [804] Ortheimer TA, Burkholder BM, Leung TG, Butler NJ, Dunn JP, Thorne JE. Tattoo-associated uveitis. *Am J Ophthalmol* 2014;158:637–43.
- [805] Peterson AS, Patterson AW. Case series: tattoo-associated uveitis. *Optom Vis Sci* 2022;99:383–8.
- [806] Clifford L, Jeffrey M, Maclean H. Lacrimal sac pigmentation due to mascara. *Eye* 2011;25:397–8.
- [807] Vahab Y, Dollinger R, Rohrbach JM. [Conjunctival pseudomelanoma]. *Ophthalmologie* 2019;116:61–2.
- [808] Giolino JB, Mills DM, Meyer DR. Ocular manifestations of long-term mascara use. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2009;25:339–41.
- [809] Gallo R, Marro I, Pavesi A. Allergic contact dermatitis from shellac in mascara. *Contact Dermatitis* 2005;53:238.
- [810] Gallo F, Valeriani F, Marotta D, De Giorgi A, Bargellini A, Bianco A, et al. What about your body ornament? Experiences of tattoo and piercing among Italian youths. *Int J Environ Res Publ Health* 2021;18.
- [811] Stirn A. Body piercing: medical consequences and psychological motivations. *Lancet* 2003;361:1205–15.
- [812] Holbrook J, Minocha J, Laumann A. Body piercing: complications and prevention of health risks. *Am J Clin Dermatol* 2012;13:1–17.
- [813] Yang S, Wang D, Zhang Y, Yu C, Ren J, Xu K, et al. Transmission of hepatitis B and C virus infection through body piercing: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1893.
- [814] Van Hoover C, Rademayer CA, Farley CL. Body piercing: motivations and implications for health. *J Midwifery Wom Health* 2017;62:521–30.
- [815] Horle S, Kuba GB. [Complications following eyebrow piercing]. *Ophthalmologie* 2002;99:200–2.
- [816] Carelli R, Fimiani F, Iovine A, Vassallo P, Magli A. Ocular complications of eyebrow piercing. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2009;45:184–5.
- [817] Coelho S. Different types of eye piercings. *Verywell Health* 2021. <https://www.verywellhealth.com/eye-piercing-5112030>. [Accessed 18 January 2022].
- [818] Melles GR, Vervors B, van der Linden JW. Cosmetic extraocular implant. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:1595–6 [discussion].
- [819] American Academy of Ophthalmology (AAO). American Academy of Ophthalmology warns consumers of the dangers of 'eyeball' jewelry 2013. <https://www.aao.org/newsroom/news-releases/detail/american-academy-of-ophthalmology-warns-consumers-2>. [Accessed 18 January 2022].
- [820] Zhang M, Huang Y, Lin T, Wu Q. Comparison of treatment with an Alexandrite picosecond laser and Nd:YAG nanosecond laser for removing blue-black Chinese eyeliner tattoos. *J Cosmet Laser Ther* 2018;20:415–8.
- [821] Moustafa F, Suggs A, Hamill SS, Friedman PM. Successful treatment of cosmetic eyebrow tattoos in Fitzpatrick III-IV with picosecond (1,064, 532-nm) neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser with a perfluorodecalin-infused patch: a pilot study. *Laser Surg Med* 2020;52:586–9.
- [822] Ho SO, Goh CL. Laser tattoo removal: a clinical update. *J Cutan Aesthetic Surg* 2015;8:9–15.
- [823] <https://www.tattoohealth.org/question/can-tattoo-eyeliner-be-removed-6261>. [Accessed 10 August 2022].
- [824] <https://onlytrainings.com/global-cosmetic-regulations-compliance-eu-fda>. [Accessed 1 May 2022].
- [825] <https://cosmeticseurope.eu/cosmetics-industry/understanding-cosmetics-regulation/>. [Accessed 1 May 2022].
- [826] Campaign for Safe Cosmetics. A project of breast cancer prevention partners. International laws. <https://www.safecosmetics.org/get-the-facts/regulations/international-laws/>. [Accessed 1 May 2022].
- [827] U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA authority over cosmetics: how cosmetics are not FDA-approved, but are FDA-regulated 2022. <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-laws-regulations/fda-authority-over-cosmetics-how-cosmetics-are-not-fda-approved-are-fda-regulated>. [Accessed 29 April 2022].
- [828] U.S. Congress. United states code: federal food, drug, and cosmetic act. In: 21 U.S.C. §§; 1934. p. 301–92 (Suppl. 5 1934). <https://www.loc.gov/item/us-code1934-006021009/>. [Accessed 1 May 2022].
- [829] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Ministério da Saúde (MS). Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa). <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/en/englist>. [Accessed 1 May 2022].
- [830] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Ministério da Saúde (MS). Resolution of the Collegiate Board - RDC nº 2005/332. [http://antigo.anvisa.gov.br/documentos/10181/2718576/RDC\\_332\\_2005\\_pdf/347786f8-5b81-46fa-9c2a-fcb79dd1673d](http://antigo.anvisa.gov.br/documentos/10181/2718576/RDC_332_2005_pdf/347786f8-5b81-46fa-9c2a-fcb79dd1673d). [Accessed 22 January 2022].
- [831] Lee BM, Kwon S, Cho YM, Kim KB, Seo K, Min CS, et al. Perspectives on trace chemical safety and chemophobia: risk communication and risk management. *J Toxicol Environ Health* 2019;82:113–27.
- [832] Draeas ZD. Cosmetics, categories, and the future. *Dermatol Ther* 2012;25:223–8.
- [833] Government of Canada. Cosmetic advertising, labelling and ingredients 2017. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/cosmetics/cosmetic-advertising-labelling-ingredients.html>. [Accessed 20 January 2022].
- [834] Sub-Working Group on Claims. Technical document on cosmetic claims 2017. <https://ec.europa.eu/docroom/documents/24847>. [Accessed 29 April 2022].
- [835] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Hypoallergenic. Cosmetics 2022. <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-labeling-claims/hypoallergenic-cosmetics>. [Accessed 20 January 2022].
- [836] Hamann CR, Bernard S, Hamann D, Hansen R, Thyssen JP. Is there a risk using hypoallergenic cosmetic pediatric products in the United States? *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1070–1.
- [837] Rubin CB, Brod B. Natural does not mean safe—the dirt on clean beauty products. *JAMA Dermatol* 2019;155:1344–5.
- [838] Genter MB. Commentary on JAMA dermatology editorial: "natural does not mean safe—the dirt on clean beauty products. *Int J Toxicol* 2019;38:55.
- [839] <https://www.ana.org.uk/news/innovate-to-regulate-policing-ads-online.html> (last accessed May 1, 2022).
- [840] Government of Canada. Industry guide for the labelling of cosmetics 2006. <http://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/repotr-publications/industry-professionals/labelling-cosmetics.html>. [Accessed 20 January 2022].
- [841] U.S. Food and drug administration (FDA). Cosmetics labeling claims 2022. <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-labeling/cosmetics-labeling-claims>. [Accessed 20 January 2022].
- [842] Schaefer K. FDA issues warning letter for eyebrow/eyelash growth product claims 2011. <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/regulations/claims-labeling/new/21841967/fda-issues-warning-letter-for-eyebrow-eyelash-growth-product-claims>. [Accessed 1 May 2022].
- [843] Murube J. Ocular cosmetics in modern times. *Ocul Surf* 2013;11:60–4.

- [044] <https://en.wikipedia.org/wiki/Cosmetics> (last accessed May 1, 2022).
- [045] Government of Canada. Regulatory information for cosmetics 2021. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/cosmetics/regulatory-information.html>. [Accessed 1 May 2022].
- [046] Intertek Group. Canadian cosmetics regulations compliance services. <https://www.intertek.com/assuris/cosmetics/regulatory/canadian-cosmetics-regulations-compliance-services/#:~:text=In%20Canada%2C%20cosmetic%20products%20are,and%20includes%20deodorants%20and%20perfumes.%22> (last accessed May 1, 2022).
- [047] biorius. Cosmetics compliance - MERCOSUR. <https://biorius.com/cosmetics-compliance/south-america/mercosur/>. [Accessed 1 May 2022].
- [048] EUR-lex access to European union law. Document 02009r1223-20211001: consolidated text: regulation (EC) No 1223/2009 of the European parliament and of the Council of 30 november 2009 on cosmetic products. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02009R1223-20211001>. May 1, 2022.
- [049] Cosmetic The. Toiletry & Perfumery Association (CTPA). Additional guidance for cosmetic products. <https://www.ctpa.org.uk/definition-of-a-cosmetic>. [Accessed 1 May 2022].
- [050] The Advertising Regulatory Board (ARB). South Africa. Cosmetic advertising code of practice - South Africa. [http://arb.org.za/assets/appendix-b-\(2020\).pdf](http://arb.org.za/assets/appendix-b-(2020).pdf). [Accessed 1 May 2022].
- [051] Central Drugs Standard Control Organization, Directorate General of Health Services, Ministry of Health & Family Welfare, Government of India. Cosmetics. <https://cdscgo.gov.in/opencms/opencms/en/Cosmetics/cosmetics/> (last accessed May 1, 2022).
- [052] CE. Way regulatory consultants ltd. China. <http://ceway.eu/international-services/china/>. [Accessed 1 May 2022].
- [053] Hu A. Japan cosmetic regulation 2021. <https://cosmetic.chemlinked.com/cosmepedia/japan-cosmetic-regulation#:~:text=Japan%20defines%20cosmetics%20as%20%E2%80%9Carticles,or%20hair%20in%20good%20condition.%E2%80%9D>. [Accessed 1 May 2022].
- [054] The Australian Society of Cosmetic Chemists (ASCC). Definition of a cosmetic 2019. <http://ascc.com.au/definition-of-a-cosmetic/>. [Accessed 1 May 2022].
- [055] Cosmetic Ingredient Review (CIR). Safety assessment of methacrylate ester monomers as used in cosmetics 2021. <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/Methacrylate%20Ester%20Monomers.pdf>. [Accessed 1 February 2022].
- [056] California Office of Environmental Health and Hazard Assessment (OEHHA). Notice of intent to list: benzophenone, coconut oil diethanolamine condensate (cocamide diethanolamine), diethanolamine and 2-methylimidazole as known to the state to cause cancer 2012. <https://oehha.ca.gov/proposition-65/cmr/noti-ce-intent-list-benzophenone-coconut-oil-diethanolamine-condensate-cocamide>. [Accessed 1 May 2022].
- [057] Rhodes MC, Bucher JR, Peckham JC, Kissling GE, Hejtmancik MR, Chhabra RS. Carcinogenesis studies of benzophenone in rats and mice. *Food Chem Toxicol* 2007;45:843–51.
- [058] Liao C, Kannan K. Widespread occurrence of benzophenone-type UV light filters in personal care products from China and the United States: an assessment of human exposure. *Environ Sci Technol* 2014;48:4103–9.
- [059] Mikamo E, Harada S, Nishikawa J, Nishihara T. Endocrine disruptors induce cytochrome P450 by affecting transcriptional regulation via pregnane X receptor. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003;193:66–72.
- [060] Cadová PL. Second annual forum on endocrine disruptors virtual conference 17–18 december 2020: ongoing activities on endocrine disruptors in cosmetics Part 1. [https://ec.europa.eu/environment/system/files/2021-03/Presentation\\_Leroy.pdf](https://ec.europa.eu/environment/system/files/2021-03/Presentation_Leroy.pdf). [Accessed 1 May 2022].
- [061] Campaign for Safe Cosmetics. A project of breast cancer prevention partners. Benzophenone & related compounds. <https://www.safecosmetics.org/get-the-facts/chemicals-of-concern/benzophenone/>. [Accessed 1 May 2022].
- [062] IARC. Agents classified by the IARC monographs. Volumes 1–151 2022. <https://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>. [Accessed 1 May 2022].
- [063] California EPA (California Environmental Protection Agency). 9/2008. Office of Environmental Health Hazard Assessment. Safe Drinking Water and Toxic Enforcement Act of 1986. Chemicals known to the State to cause cancer or reproductive toxicity. <https://oehha.ca.gov/proposition-65> (last accessed May 5, 2022).
- [064] (NTP) NTP. NTP 11th report on carcinogens. *Rep Carcinog* 2004;11:1–a32.
- [065] Commission of the European Communities. Commission Staff Working Document on the implementation of the 'Community Strategy for Endocrine Disrupters' - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife. 2007. [https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sec\\_2007\\_1635.pdf](https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sec_2007_1635.pdf). [Accessed 29 April 2022].
- [066] National Library of Medicine (NLM). Haz-Map occupational exposure to hazardous agents. 2006.
- [067] 2 Final report on the safety assessment of butylated hydroxyanisole. *J Am Coll Toxicol* 1994;3:83–146.
- [068] European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion on the re-evaluation of butylated hydroxytoluene BHT (E 321) as a food additive. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). *EFSA J* 2012;10:2588.
- [069] Shearn CT, Frits KS, Thompson JA. Protein damage from electrophiles and oxidants in lungs of mice chronically exposed to the tumor promoter butylated hydroxytoluene. *Chem Biol Interact* 2011;192:278–86.
- [070] Vikis HG, Gelman AE, Franklin A, Stein L, Rymaszewski A, Zhu J, et al. Neutrophils are required for 3-methylcholanthrene-initiated, butylated hydroxytoluene-promoted lung carcinogenesis. *Mol Carcinog* 2012;51:993–1002.
- [071] Environment Canada (EC). Canadian environmental protection act (CEPA) environmental registry. Domestic substances list categorization 2008. <https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/canadian-environmental-protection-act-registry/substances-list.html>. [Accessed 5 May 2022].
- [072] 8 Final report on the safety assessment of butylene glycol, hexylene glycol, ethoxydiglycol, and dipropylene glycol. *J Am Coll Toxicol* 1985;4:223–48.
- [073] Ojeh N, Stojadinovic O, Pastar I, Sawaya A, Yin N, Tomic-Ganic M. The effects of caffeine on wound healing. *Int Wound J* 2016;13:605–13.
- [074] California Office of Environmental Health and Hazard Assessment (OEHHA). Chemicals listed as known to the state to cause cancer or reproductive toxicity 1997. <https://oehha.ca.gov/proposition-65/cmr/chemicals-listed-known-state-cause-cancer-or-reproductive-toxicity>. [Accessed 29 April 2022].
- [075] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 6. evaluation and rationale 2010;93:190–1. <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono93.pdf>. [Accessed 29 April 2022].
- [076] U.S. Department of Health and Human Services. Occupational safety and health guideline for carbon black potential human carcinogen. <https://www.osha.gov/dsg/hazcom/ghd053107.html>. [Accessed 29 April 2022].
- [077] Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). European commission. Opinion on carbon black (nano-form) 2015. <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/400c8d18-e67b-46b5-ae5-2bf344955e05>. [Accessed 29 April 2022].
- [078] <https://online.personalcarecouncil.org/ctfa-static/online/lists/cir-pdfs/PR612.pdf> (last accessed May 1, 2022).
- [079] Lee SS, Hong DK, Jeong NJ, Lee JH, Choi YS, Lee AY, et al. Multicenter study of preservative sensitivity in patients with suspected cosmetic contact dermatitis in Korea. *J Dermatol* 2012;39:677–81.
- [080] <http://www.curiouschloride.com/substances/cyclomethicone/> (last accessed May 1, 2022).
- [081] <https://theskinspot.com/blogs/the-edit/cysteamine-cyspera-cream> (last accessed May 1, 2022).
- [082] <https://online.personalcarecouncil.org/ctfa-static/online/lists/cir-pdfs/pr92.pdf> (last accessed May 1, 2022).
- [083] <https://online.personalcarecouncil.org/ctfa-static/online/lists/cir-pdfs/PR6575.pdf> (last accessed May 1, 2022).
- [084] <https://online.personalcarecouncil.org/ctfa-static/online/lists/cir-pdfs/pr217.pdf> (last accessed May 1, 2022).
- [085] Consumer Products Safety & Quality (CPS&Q) formerly known as the European Chemicals Bureau (ECB). Classification and labelling: annex VI, general classification and labelling requirements for dangerous substances and preparations 2008. [https://ec.europa.eu/environment/archives/dansub/pdfs/annex6\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/environment/archives/dansub/pdfs/annex6_en.pdf). [Accessed 29 April 2022].
- [086] Campaign for Safe Cosmetics. A project of breast cancer prevention partners. Ethanolamine compounds (MEA, DEA, TEA and others). <https://www.safecosmetics.org/get-the-facts/regulations/us-laws/>. [Accessed 1 May 2022].
- [087] <https://online.personalcarecouncil.org/ctfa-static/online/lists/cir-pdfs/PR6529.pdf>. [Accessed 1 May 2022].
- [088] Evaluation and Licensing Division. Pharmaceutical and food safety bureau, Japan ministry of health, labour and welfare. Standards for Cosmetics 2006. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-iyakushokuhinkyoku/0000032704.pdf>. [Accessed 5 May 2022].
- [089] The Scientific Committee on cosmetic products and non-food products intended for consumers position paper concerning the safety of alpha-hydroxy acids. [https://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/sccp/documents/out121\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out121_en.pdf). [Accessed 29 April 2022].
- [090] Brinkmann I, Müller-Goymann CC. Role of isopropyl myristate, isopropyl alcohol and a combination of both in hydrocortisone permeation across the human stratum corneum. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003;16:393–404.
- [091] <http://www.labchem.com/tools/msds/msds/LC15750.pdf>. [Accessed 5 May 2022].
- [092] U.S. Environmental Protection Agency, Office of Environmental Information. 1999 Toxics Release Inventory, Public Data Release, 2001. [https://www.epa.gov/sites/default/files/2018-12/documents/1999\\_public\\_data\\_release\\_complete\\_report.pdf](https://www.epa.gov/sites/default/files/2018-12/documents/1999_public_data_release_complete_report.pdf) (last accessed May 1, 2022).
- [093] McGrath RB, Einters R. Absorption of topical isopropyl alcohol in an adult. *Crit Care Med* 1989;17:1233.
- [094] Johansen JD, Veien N, Laurberg G, Avnstorp C, Kaaber K, Andersen KE, et al. Decreasing trends in methyl dibromide glutaronitrile contact allergy—following regulatory intervention. *Contact Dermatitis* 2008;59:48–51.
- [095] Harvell J, Bason M, Maibach H. Contact urticaria and its mechanisms. *Food Chem Toxicol* 1994;32:103–12.
- [096] <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.003.096>. [Accessed 1 May 2022].
- [097] Rickard BP, Rivvi I, Fenton SE. Per- and poly-fluoroalkyl substances (PFAS) and female reproductive outcomes: PFAS elimination, endocrine-mediated effects, and disease. *Toxicology* 2022;465:153031.
- [098] Fenton SE, Ducatman A, Boobis A, DeWitt JC, Lau C, Ng C, et al. Per- and polyfluoroalkyl substance toxicity and human health review: current state of



- knowledge and strategies for informing future research. *Environ Toxicol Chem* 2021;40:606–30.
- [899] Jonker MT, Sinke AJ, Brils JM, Koelmans AA. Sorption of polycyclic aromatic hydrocarbons to oil contaminated sediment: unresolved complex? *Environ Sci Technol* 2003;37:5197–203.
- [900] Patel AB, Shaikh S, Jain KR, Desai C, Madamwar D. Polycyclic aromatic hydrocarbons: sources, toxicity, and remediation approaches. *Front Microbiol* 2020;11:562813.
- [901] Scognamiglio J, Jones L, Letizia GS, Api AM. Fragrance material review on 2-phenoxyethanol. *Food Chem Toxicol* 2012;2:5244–55. 50 Suppl.
- [902] Heidary N, Cohen DE. Hypersensitivity reactions to vaccine components. *Dermatitis* 2005;16:115–20.
- [903] Jang HJ, Shin CY, Kim KB. Safety evaluation of polyethylene glycol (PEG) compounds for cosmetic use. *Toxicol Res* 2015;31:105–36.
- [904] Jamison A, Okafor L, Ullrich K, Schiedler V, Malhotra R. Do prostaglandin analogue lash lengtheners cause eyelid fat and volume loss? *Aesthetic Surg J* 2022;42:1241–9.
- [905] O NH, Letule V, Rusicka T, Hersinger T, Goldscheider I, von Braunmühl T. Periocular discoloration after using a prostaglandin analog for eyelash enhancement: evaluation with reflectance confocal microscopy. *J Cosmet Dermatol* 2017;16:18–20.
- [906] Samarawickrama C, Chew S, Watson S. Retinoic acid and the ocular surface. *Surv Ophthalmol* 2015;60:183–95.
- [907] EUR-lex access to European union law. Document 32019R1966: commission regulation (EU) 2019/1966 of 27 november 2019 amending and correcting Annexes II, III and V to regulation (EC) No 1223/2009 of the European parliament and of the Council on cosmetic products. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32019R1966>; May 1, 2022.
- [908] Opinion of the Scientific Committee on cosmetic products and non-food products intended for consumers concerning salicylic acid. [https://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/sccp/documents/out170\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out170_en.pdf). [Accessed 29 April 2022].
- [909] Veldhoen N, Skirrow RC, Ozachoff H, Wigmore H, Clapton DJ, Gunderoon MP, et al. The bactericidal agent triclosan modulates thyroid hormone-associated gene expression and disrupts postembryonic anuran development. *Aquat Toxicol* 2006; 80:217–27.
- [910] Zorrilla LM, Giboon EK, Jeffay SC, Crofton KM, Setzer WR, Cooper RL, et al. The effects of triclosan on puberty and thyroid hormones in male Wistar rats. *Toxicol Sci* 2009;107:56–64.
- [911] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U.S. Department of health and human services, public health service. Toxicological profile for aluminium 2008. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.pdf>. [Accessed 29 April 2022].
- [912] <https://online.personalcarecouncil.org/ctfa-static/online/lists/cir-pdfs/TR508r.pdf> (last accessed May 1, 2022).
- [913] <https://online.personalcarecouncil.org/ctfa-static/online/lists/cir-pdfs/PR5528.pdf> (last seen May 1, 2022).
- [914] <https://online.personalcarecouncil.org/ctfa-static/online/lists/cir-pdfs/PR5645.pdf>. [Accessed 1 May 2022].