

Nuevas expectativas para la alergia a tintes del cabello

Perfil de seguridad de la nueva molécula ME-PPD

Dra. Pilar Iriarte Sotés

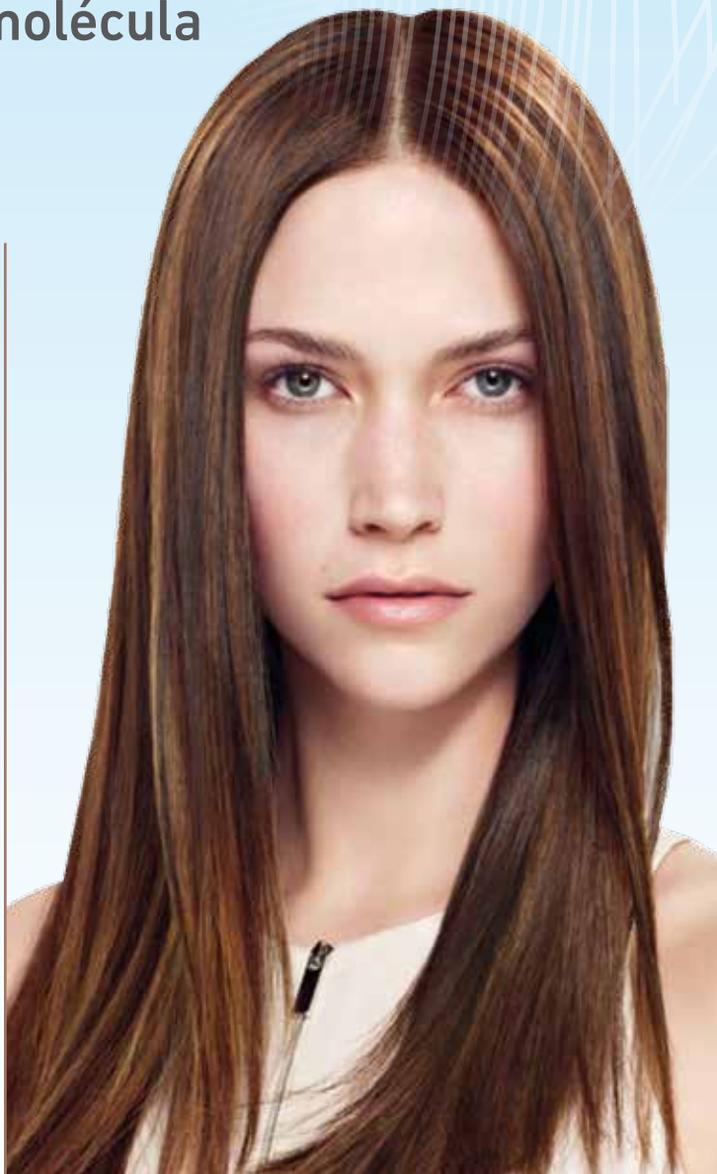
*Unidad de Alergología.
Complejo Hospitalario Universitario
de Ferrol, A Coruña*

Dra. Esther Serra Baldrich

*Servicio de Dermatología.
Hospital Sant Pau, Barcelona*

Dr. Carlos Colás Sanz

*Servicio de Alergología.
Hospital Clínico Universitario
Lozano Blesa, Zaragoza*



Nuevas expectativas para la alergia a tintes del cabello

Perfil de seguridad de la nueva molécula ME-PPD

Dra. Pilar Iriarte Sotés

*Unidad de Alergología. Complejo Hospitalario Universitario
de Ferrol, A Coruña*

Dra. Esther Serra Baldrich

Servicio de Dermatología. Hospital Sant Pau, Barcelona

Dr. Carlos Colás Sanz

*Servicio de Alergología. Hospital Clínico Universitario
Lozano Blesa, Zaragoza*





Alberto Alcocer, 13, 1.º D

28036 Madrid

Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73

www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

Ni el propietario del copyright, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra, pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

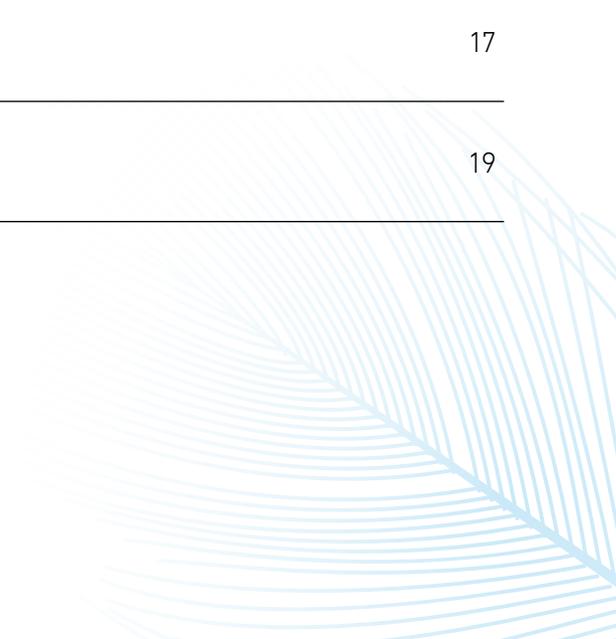
Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN:

Depósito Legal:

Índice

Introducción	5
<hr/>	
1. Tintes capilares: clasificación y diagnóstico.	7
<hr/>	
2. Mecanismos de acción de los tintes capilares	9
<hr/>	
3. Características químicas de la molécula ME-PPD y sus diferencias con los tintes de cabello convencionales	13
<hr/>	
4. Opciones de uso en los pacientes sensibles a PPD	15
<hr/>	
5. Conclusiones	17
<hr/>	
Bibliografía	19
<hr/>	



INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad se han aplicado sobre el cabello diferentes preparados para cambiar su color natural, con la finalidad de mejorar la estética o cubrir las canas. A finales del siglo XIX se descubrieron una serie de sustancias sintéticas, como la **parafenilendiamina (PPD)**, que resultaron adecuadas para teñir el cabello (1890)^{1, 2}. A través de la historia, la cosmética, y en concreto el campo de la tinción capilar, ha estado en continuo desarrollo para ofrecer productos innovadores. La constante exposición a un significativo número de estas sustancias químicas conlleva un mayor riesgo para el desarrollo de dermatitis de contacto tanto en los profesionales (peluqueros con eccemas de manos) como en los usuarios, particularmente mujeres con alergia a tintes del cabello^{2, 3}. Por motivos sociales y culturales, los tintes capilares están cada vez más extendidos y se utilizan desde edades más tempranas⁴. Según datos publicados por la Comisión Europea (CE), el 60% de las mujeres europeas y un 10% de los hombres se tiñen el cabello varias veces al año. En julio de 2013 la CE, tras los análisis del Comité Científico de Seguridad de los Consumidores (SCCS), adoptó nuevas medidas destinadas a limitar el empleo en los tintes de determinadas sustancias con potenciales efectos tóxicos. El nuevo reglamento establece una legislación única e igual para toda la Unión Europea (UE) en referencia a los productos de perfumería y cosmética. Los pilares básicos de esta legislación son la seguridad de los productos y la puesta en marcha de una base de datos única para toda la UE. Regula todas las exigencias de ingredientes, notificación electrónica de puesta en el mercado, responsabilidades, etiquetado y condiciones de evaluación de la seguridad de todo cosmético⁵.

1. Tintes capilares: clasificación y diagnóstico

TINTES CAPILARES: CLASIFICACIÓN

Los colorantes capilares se clasifican, según su composición, en **tintes sintéticos** (de oxidación permanente, semipermanente y temporal), **tintes vegetales** (henna, camomila, índigo) y **tintes metálicos** (sales de plomo y sales de plata), estos últimos actualmente en desuso^{2,6}. El proceso de coloración permanente es el más utilizado y el que domina el mercado (80%), por su duración y porque cubre las canas⁷.

La henna natural pura (*Lawsonia inermis*) tiene un potencial alergénico muy bajo, pero con frecuencia es adulterada con altas concentraciones de PPD (henna negra) para intensificar el color. Los "tatuajes temporales", por la exposición a altas concentraciones de PPD y durante un periodo de tiempo prolongado, conllevan un riesgo de sensibilización muy alto^{4,6}.

Los tintes de oxidación, o coloración permanente, se componen de un intermediario primario (base de oxidación) que es una amina aromática (las más utilizadas son parafenilendiamina o PPD y paratoluendiamina o PTD; otros ejemplos son paraaminodifenilamina o PAD u orto nitro-paraafenilediamina u ONPPD), un acoplante o modificador del color (m-aminofenol, resorcinol, pirogalol, hidroquinona), un agente oxidante (peróxido de hidrógeno) y pueden contener un agente alcalinizante (amoníaco)⁷. La presencia de PPD está en relación con la intensidad de la coloración del tinte. Es una constante en los de color oscuro y su presencia es mucho más escasa en los de color rubio⁸. Los tintes semipermanentes no requieren oxidantes y contienen compuestos nitrobencénicos o nitrados (nitroparaafenilendiamina, nitro-aminofenol) y colorantes azoicos. En los tintes temporales se emplean colorantes azoicos o antraquinonas^{2,6,9}.

DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A TINTES

Para el estudio de alergia a tintes capilares es necesario realizar pruebas epicutáneas con PPD que está presente en la batería europea estándar al 1% y con

alérgenos de la serie de peluquería⁴. También puede ser necesario realizar epicutáneas con el propio pelo teñido y/o con los componentes del tinte que causaron la reacción⁹⁻¹¹. Hay más de 100 sustancias potencialmente alérgicas que están permitidas en la composición de los tintes que no se incluyen en el estudio de alergia y que pueden estar implicadas en los casos PPD negativos. Los individuos sensibilizados a PPD pueden reaccionar con otros ingredientes de los tintes capilares con estructura química similar, como PTD, ONPPD, m-aminofenol y p-aminofenol, por reactividad cruzada^{9,10}. También los sensibilizados a PPD (2+ o 3+) en epicutáneas tienen mayor probabilidad de reaccionar a otras sustancias que pertenecen al grupo para-amino, como mezcla caína (10%), colorantes azoicos (Disperse Orange 3) y con menor frecuencia con isopropilfenil-p-fenilendiamina (IPPD) y ácido para-aminobenzoico (PABA) (ambos en un 3%)^{4,6}.

La prueba epicutánea abierta (*open test*) consiste en la aplicación, en la región retroauricular o en la región anterior del antebrazo, del colorante base sin mezclar con el acoplante, no se lava y se deja durante 48 horas. Las reacciones se registran en el día 0 (1 hora después de la aplicación), el día 2 y el día 4 (figuras 1 y 2). En los alérgicos a tintes que son PPD negativos esta prueba puede detectar alergia a otros ingredientes. Krasteva *et al.* colocan el tinte en un parche adhesivo que aplican en la piel y lo retiran a los 60 minutos¹². La prueba abierta es un test con alta sensibilidad y especificidad, por lo que es muy útil para detectar alergia de contacto por tintes capilares¹³.

Figuras 1 y 2. Prueba epicutánea abierta con el tinte en región retroauricular y en región anterior del antebrazo. Valoración a las 48 horas



2. Mecanismos de acción de los tintes capilares

Hasta finales del siglo XIX no se disponía de tintes capilares efectivos e inocuos. La PPD se describió por primera vez en 1867 por Hofman, un químico alemán. No obstante, el temor inicial a la dermatitis de contacto por este producto limitó su uso en Alemania, al iniciarse el siglo XX. Se ha especulado que Oscar Wilde podría haber sido uno de los primeros casos descritos de dermatitis alérgica por contacto por PPD. Sin embargo, no fue hasta 1907 que Eugene Schuller –químico francés– introdujo y comercializó la parafenilendiamina como elemento principal del tinte de pelo, con un considerable éxito. Desde entonces, este compuesto y otros afines –conocidos como tintes por oxidación– han acaparado la producción industrial de los tintes para el cabello (TC)⁶.

La coloración de oxidación proporciona una modificación permanente del color natural de los cabellos. Es la más utilizada en peluquerías y la que dispone de una mayor variedad de productos y gama de colores. Se caracteriza por ser instantánea, manteniéndose el color desde la primera aplicación. En el proceso, se produce simultáneamente una decoloración y la tinción del cabello. Esta decoloración permite que el resultado final sea de varios tonos más claro o más oscuro que el original. La cobertura de las canas puede llegar a ser total y su duración prácticamente indefinida durante la vida del pelo y para el segmento del mismo en que se aplica, dependiendo del fabricante.

Su mecanismo de acción se basa en las propiedades que tienen estos productos para cambiar de color en un medio oxidante, siendo este cambio proporcional al grado de oxidación. Por estos motivos, los colorantes precisan de la intervención de un agente oxidante –usualmente peróxido de hidrógeno o agua oxigenada–, que se ocupa de eliminar el pigmento melánico del cabello para sustituirlo por el pigmento que queremos introducir. Por otro lado, este agente químico ayuda a la apertura de los poros de la cutícula del pelo, lo que facilita la penetración de los colorantes hasta el interior

del córtex y, posteriormente, activa los precursores del color para formar los polímeros que constituyen el colorante definitivo.

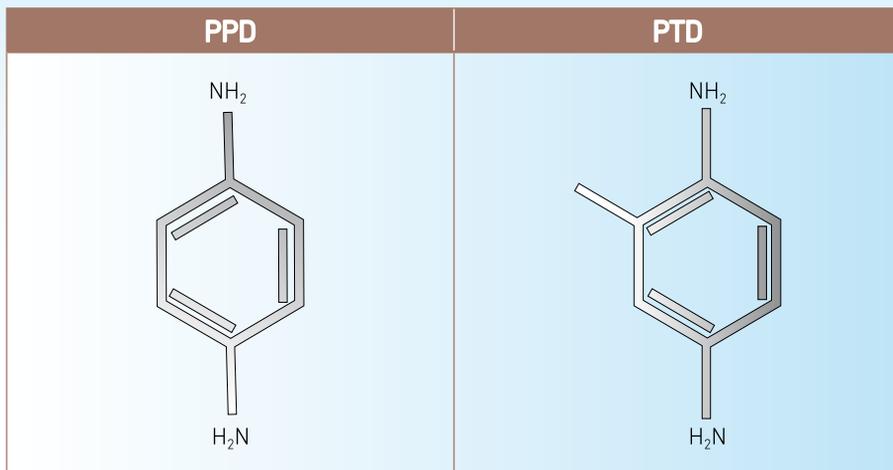
Además, estos colorantes precisan de un elemento alcalino que permita abrir aún más la cutícula del pelo para poder introducirse dentro de ella y proporcionar el carácter de permanente al teñido y, de paso, contribuye también a catalizar la reacción oxidativa. Para ello se emplea el amoníaco o monoethanolamina (MEA), causante en ocasiones de fenómenos irritativos locales, que pueden originar confusión en los pacientes y en los profesionales de la belleza con los fenómenos de hipersensibilidad asociados a la PPD⁶.

En definitiva, los responsables del color final son los derivados bencénicos incoloros que, al ser oxidados, desarrollan un color en la fibra capilar. Dichos derivados se agrupan en dos tipos: las bases de oxidación (o precursores) y los acoplantes (derivados de anilinas con radicales en posición meta). El color final es el resultado de la interacción de las bases de oxidación y de los acoplantes. Los precursores carecen inicialmente de color hasta la oxidación por el agua oxigenada, probablemente en el interior del cabello, que forma compuestos quinona-diiminas, escasamente coloreados. Al unirse al acoplante, forman grandes polímeros coloreados que quedan atrapados en el interior del cabello, confiriendo color en los tonos deseados.

Las bases más utilizadas son: p-fenilendiamina (PPD), p-toluendiamina (PTD), o-cloro-p-fenilendiamina, o-aminofenol y p-aminofenol. Los acoplantes se dividen en tres grandes clases que representan los colores básicos: azul (1,3-diaminobenceno y derivados), rojo (fenoles y naftoles como 3-aminofenol, 5-amino-2-metilfenol y 1-naftol) y amarillo (resorcinol, 4-clororesorcinol y benzodioxoles).

PPD es uno de los productos químicos más preferidos debido a sus niveles de baja toxicidad y su capacidad de soportar altas temperaturas y conservar su estabilidad. Además, produce un color natural que no se desvanece con el lavado y secado en mucho tiempo. La figura 3 representa la estructura química de las bases más usuales.

Figura 3. Estructura química de PPD y PTD



La vía metabólica que sigue la PPD en la piel es la de N-acetilación, fundamentalmente por la N-acetiltransferasa presente en los queratinocitos. Este proceso conllevaría la generación de monómeros acetilados de pequeño tamaño y escasa capacidad sensibilizante. Sin embargo, los productos generados en la autooxidación espontánea podrían favorecer la activación de la respuesta inmune por parte de las células dendríticas (células de Langerhans), con la consiguiente sensibilización del paciente. La eliminación rápida de la piel de las moléculas de tinte dificulta dicha oxidación espontánea y reduce la posibilidad de sensibilización¹⁴.

Otro aspecto clave para reducir la posibilidad de sensibilización a PPD es disminuir la capacidad de formar complejos proteicos uniéndose principalmente a la cisteína. PPD, PTD y metoxi-metil-p-fenilendiamina (ME-PPD) son productos no electrofílicos y su activación para unirse a proteínas y crear el antígeno completo no precisa intervención enzimática en esta primera fase, realizándose a través de la oxidación de las moléculas con el oxígeno ambiental. Por lo tanto, cuanto menor sea la reactividad de estos agentes químicos con la cisteína, menor capacidad de generar el antígeno completo y menor posibilidad de desarrollar sensibilización. La molécula ME-PPD tiene una considerable menor capacidad de reaccionar con pépti-

dos en condiciones ambientales normales y hablaremos de ella más detalladamente en el próximo capítulo.

Es interesante recordar que la PPD se utiliza como antioxidante en las gomas, por lo que es un componente muy ubicuo en las mismas. También resulta curioso el parentesco químico –con similitudes estructurales– que guarda con otros compuestos, como el dinitroclorobenceno y los iosocianatos, ambos potenciales sensibilizantes. Por otro lado, dado el parentesco químico entre bases y acoplantes, no sería de extrañar que existiera un grado variable de reactividad cruzada entre ellos¹⁵.

Para soslayar el apreciable poder sensibilizante de PPD y conservar sus difícilmente sustituibles propiedades químicas y cromógenas, se han hecho múltiples intentos en la modificación de la estructura química sin que pierda sus propiedades. La coloración directa constituye una posible alternativa en los pacientes alérgicos a PPD. Consiste en aplicar un conjunto de colorantes que no contienen amoníaco ni oxidantes y ya están listos para usar. Se depositan en la superficie de la fibra capilar sin modificar el pigmento natural, si bien no cubren las canas y desaparecen en pocos lavados.

La propia PTD fue uno de los primeros intentos de reducción de la capacidad sensibilizante y, aunque comparte características cromógenas con PPD, no llegó a tener éxito en reducir significativamente la prevalencia de sensibilización, ni constituir una alternativa a los pacientes sensibles a PPD.

Se han probado otras modificaciones en la molécula, como por ejemplo la adición de un grupo hidroxietil en el carbono 2 del anillo bencénico, el resultado es una molécula menos sensibilizante que el PPD/PTD, aunque más que ME-PPD, pero no logra mantener las mismas propiedades colorantes permanentes que ofrece el PPD/PTD en cuanto a calidad del color y cobertura de canas.

Sin embargo, la adición de un cadena lateral de metoximetil a PPD en posición 2 sí ha conseguido reducir la biodisponibilidad del producto a través de la piel, reducir la reactividad frente a proteínas y, consecuentemente, reducir la activación y atenuar la sensibilización de las células de Langerhans frente a este producto. Por lo tanto, ofrece grandes expectativas en lo que a seguridad se refiere frente a los colorantes disponibles actualmente en el mercado¹⁶.

3. Características químicas de la molécula ME-PPD y sus diferencias con los tintes de cabello convencionales

La PPD y la PTD se consideran como los sensibilizantes clave en la dermatitis por contacto alérgica a tintes capilares y son bien conocidas sus potentes capacidades de sensibilización.

La PPD es soluble en agua y posee un bajo peso molecular (108,1). En una formulación típica de tinte capilar, se mezclan un precursor (p. ej., PPD o PTD) y diferentes adyuvantes, como el resorcinol o el aminofenol, con un agente oxidante, que suele ser el peróxido de hidrógeno, bajo condiciones habitualmente alcalinas.

Los fabricantes del producto han introducido una cadena lateral metoximetil en la estructura de la PPD (ME-PPD) obteniendo unos resultados de excelente coloración y una capacidad sensibilizante mucho menor en comparación con la PPD y la PTD.

Ya se había intentado minimizar la capacidad sensibilizante de la PPD con la introducción de una cadena lateral en posición 2 de esta molécula, formando el derivado 2-metil-p-toluendiamina (PTD), pero sin conseguir una reducción ostensible valorable ¹⁷ y, asimismo, con el derivado 2-hidroxietil-PPD (HE-PPD), pero en este caso no logra mantener las mismas propiedades colorantes permanentes que ofrece el PPD/PTD en cuanto a calidad del color y cobertura de canas.

Existen estudios sobre la exposición humana a la PPD con producto acabado tras un contacto de 30 minutos, considerando las cantidades que permanecen en la piel tras un lavado como medida del nivel de exposición (MEL). Esta medida se contrasta con otra denominada NESIL (nivel de no esperada inducción de sensibilización), que refleja el nivel de exposición humana bajo las condiciones normales de teñido. La comparación directa

entre el MEL y el NESIL proporciona una cuantificación científicamente relevante del riesgo de inducción de sensibilización cutánea.

Para ME-PPD, la distancia entre el MEL y el NESIL es más que dos órdenes de magnitud, indicando una probabilidad desdeñable para inducir sensibilización cutánea bajo condiciones de coloración capilar¹⁶.

La introducción de la cadena lateral 2-metoximetil-p-fenilendiamina (ME-PPD) proporciona una estructura de hapteno diferente que es menos reconocida por los receptores específicos de las células T.

4. Opciones de uso en los pacientes sensibles a PPD

Cuando se produce una reacción con un tinte capilar no se puede aconsejar el uso de un colorante de otro grupo por la posibilidad de presentar reactividad cruzada y porque algunos ingredientes se utilizan tanto en tintes permanentes como en temporales⁹. Por lo tanto, no debe teñirse el pelo hasta realizar estudio alergológico.

Los pacientes que presentan un grado de sensibilización (2+ o 3+) a PPD en epicutáneas suelen tener antecedentes de dermatitis con la aplicación de tinte capilar y, por lo tanto, no se deben teñir con preparados que lo contienen⁶. Sin embargo, algunos pacientes con una reacción leve (1+) se siguen tiñendo el pelo con buena tolerancia clínica^{4, 7, 9}.

No disponemos de una alternativa a las aminas aromáticas para los tintes oxidativos, por lo que los alérgicos a PPD pueden:

- Emplear tintes vegetales como la henna en su forma pura, aunque no siempre es cosméticamente aceptable.
- Utilizar tintes permanentes y semipermanentes que contienen PTD en lugar de PPD. Esto siempre que la epicutánea con PTD y prueba abierta con el tinte que vaya a utilizar haya sido negativa^{6, 18}.
- La hidroxietil-p-fenilendiamina sulfato (HPPS) se ha estudiado como una posible alternativa a los alérgicos a PPD. A pesar de ser menos sensibilizante, no ofrece los mismos resultados de coloración y cobertura de canas que el PPD/PTD.
- Se introduce al mercado un tinte que contiene 2-metoximetil-parafenilendiamina (ME-PPD) en sustitución al PPD y PTD. Según los estudios realizados y aprobados por la SCCS, la ME-PPD tiene las propiedades cosméticas de los tintes oxidativos con un poder sensibilizante menor que PPD y PTD¹⁹.

5. Conclusiones

Las condiciones de vida de nuestra sociedad imponen un consumo creciente de productos para la coloración del cabello.

Las propiedades cosméticas de las aminas aromáticas para los tintes oxidativos no han sido superadas por ningún otro agente en la coloración del cabello.

Los productos disponibles hasta ahora –fundamentalmente PPD y PTD– poseen una alta capacidad sensibilizante. La permanencia en la piel de estos productos durante tiempo prolongado favorece la capacidad de sensibilización, posiblemente por el incremento de la oxidación espontánea. La unión a proteínas, fundamentalmente mediante la reacción con cisteína, tiene una repercusión similar.

Las alternativas de tintes vegetales no suelen resultar cosméticamente aceptables.

Utilizar tintes permanentes y semipermanentes que contienen PTD en lugar de PPD no soluciona el problema en la mayoría de los casos, dada la reactividad cruzada o sensibilización simultánea que existe entre ambas. Esa sustitución exige que la prueba epicutánea y el test abierto con PTD o con el tinte que vaya a utilizar hayan sido rigurosamente negativos. De forma similar, la hidroxietil-p-fenilendiamina sulfato (HPPS) y el HE-PPD no tienen la mismas propiedades colorantes permanentes que el PPD/PTD en cuanto a calidad del color y cobertura de canas.

Se introduce al mercado un tinte que contiene 2-metoximetil-parafenilendiamina (ME-PPD) en sustitución al PPD y PTD. Según los estudios realizados y aprobados por la SCCS, la ME-PPD tiene las propiedades cosméticas de los tintes oxidativos con un poder sensibilizante menor que PPD y PTD. La ME-PPD tiene menor capacidad sensibilizante y menor capacidad de formar complejos con proteínas. Además, se necesita una mayor concentración de ME-PPD para inducir una respuesta celular T *in vivo*, en comparación a la PPD, PTD y HE-PPD.

4 RAZONES PARA EL USO DE ME⁺

1	ME ⁺ tiene un menor potencial sensibilizante y un mejor perfil de seguridad.
2	ME ⁺ tiene menor capacidad de unirse a las proteínas de la piel y el cabello, lo que dificulta la formación de los compuestos responsables de la reacción alérgica.
3	La conformación en su estructura química dificulta la activación de la respuesta alérgica al reducir la capacidad de reconocimiento de la molécula por parte de las células inmunocompetentes.
4	ME ⁺ mantiene las excelentes propiedades de los colorantes permanentes a base de aminas aromáticas en cuanto a calidad del color y cobertura total de canas.

Bibliografía

1. López JL, Hernando P. Tipos de colorantes capilares. Colorantes vegetales. Colorantes metálicos. En: López JL, Hernando P, ed. *Cosmetología aplicada a peluquería*. 3.ª ed. Madrid: Videocinco, 2009; 182-93.
2. Conde-Salazar L. Dermatitis profesionales en peluquería. En: Conde-Salazar L, ed. *Concepto actual y clasificación de las dermatosis profesionales*. Madrid: Just in Time SL, 2004; 36-41.
3. Valks R, Conde-Salazar L, Malfeito J, Ledo S. Contact dermatitis in hairdressers, 10 years later: patch-test results in 300 hairdressers (1994 to 2003) and comparison with previous study. *Dermatitis*, Mar 2005; 16(1):28-31.
4. McFadden JP, Yeo L, White JL. Clinical and experimental aspects of allergic contact dermatitis to para-phenylenediamine. *Clin Dermatol*, May-Jun 2011; 29(3):316-24.
5. Reglamento(UE)n.º655/2013de la Comisión, de 10 de julio de 2013, por el que se establecen los criterios comunes a los que deben responder las reivindicaciones relativas a los productos cosméticos. *Diario Oficial de la Unión Europea*, n.º 190 (11-07-2013) [2013; <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:190:0031:0034:ES:PDF>].
6. Handa S, Mahajan R, De D. Contact dermatitis to hair dye: an update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, Sep-Oct 2012; 78(5):583-90.
7. Frosch PJ, Kugler K, Geier J. Patch testing with hydroxyethyl-p-phenylenediamine sulfate - cross-reactivity with p-phenylenediamine. *Contact Dermatitis*, Aug 2011; 65(2):96-100.
8. Fernández-Vozmediano JM, Padilla-Moreno M, Armario-Hita JC, Carranza-Romero C. Pattern of contact sensitization to paraphenylenediamine and its detection in hair dyes. *Actas Dermosifiliogr*, Apr 2011; 102(3):206-11.
9. Basketter DJ, McFadden J, Sosted H. Hair Dyes. In: Johansen JD FP, Lepoittevin J-P, ed. *Contact Dermatitis*. 5.ª ed. Berlin: Springer, 2011; 629-41.
10. Sosted H, Rustemeyer T, Goncalo M, et al. Contact allergy to common ingredients in hair dyes. *Contact Dermatitis*, Jul 2013; 69(1):32-9.
11. Yazar K, Boman A, Liden C. p-Phenylenediamine and other hair dye sensitizers in Spain. *Contact Dermatitis*, Jan 2012; 66(1):27-32.
12. Krasteva M, Cristaudo A, Hall B, et al. Contact sensitivity to hair dyes can be detected by the consumer open test. *Eur J Dermatol*, Jul-Aug 2002; 12(4):322-6.
13. Krasteva M, Cottin M, Cristaudo A, et al. Sensitivity and specificity of the consumer open skin allergy test as a method of prediction of contact dermatitis to hair dyes. *Eur J Dermatol*, Jan-Feb 2005; 15(1):18-25.
14. Aeby P, Wyss C, Beck H, Griem P, Scheffler H, Goebel C. Characterization of the sensitizing potential of chemicals by *in vitro* analysis of dendritic cell activation and skin penetration. *J Invest Dermatol*, May 2004; 122(5):1.154-64.
15. Lalko JF, Dearman RJ, Gerberick GF, Troutman JA, Api AM, Kimber I. Reactivity of chemical respiratory allergens in the Peroxidase Peptide Reactivity Assay. *Toxicol In Vitro*, Mar 2013; 27(2):651-61.
16. Goebel C, Troutman J, Hennen J, et al. Introduction of a methoxymethyl side chain into p-phenylenediamine attenuates its sensitizing potency and reduces the risk of allergy induction. *Toxicol Appl Pharmacol*, Dec 10 2013.
17. Hueber-Becker F, Nohynek GJ, Meuling WJ, Benesch-Kieffer F, Toutain H. Human systemic exposure to a [14C]-para-phenylenediamine-containing oxidative hair dye and correlation with *in vitro* percutaneous absorption in human or pig skin. *Food Chem Toxicol*, Aug 2004; 42(8):1.227-36.
18. Scheman A, Cha C, Bhinder M. Alternative hair-dye products for persons allergic to para-phenylenediamine. *Dermatitis*, Jul-Aug 2011; 22(4):189-92.
19. Scientific Committee on Consumer Safety. OPINION ON 2-Methoxy-methyl-p-phenylenediamine and its sulfate salt. Brussels: European Commission; 2013. COLIPA: n.º A160. [Acceso 20 Ene 2014]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_123.pdf. doi:10.2772/6053.

