

Triclosán en pastas dentales, ¿Tiene un riesgo verdadero para la salud?

Triclosan in Toothpaste, Is There Any Real Risk for the Health?

Gabriela García Yerena C.D.¹; Alejandra de Jesús Sánchez C.D., M.C.¹;
Edith L. Galindo Reyes C.D., M.C., PhD.¹; Bernardino I. Cerda-Cristerna C.D., M.C., PhD.¹

1. Facultad de Odontología Río Blanco, Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

Autor para correspondencia: Dr. Bernardino I. Cerda Cristerna – bcerda@uv.mx

Recibido: 25-IV-2016

Aceptado: 28-IV-2016

Publicado Online First: 2-V-2016

DOI: <http://dx.doi.org/10.15517/ijds.v0i0.24102>

RESUMEN

El triclosán es un antimicrobiano usado extensamente en productos de higiene, belleza y limpieza. Se emplea como compuesto de pastas dentales que han mostrado ser eficaces en el control y tratamiento de gingivitis. Sin embargo, en la última década, el triclosán ha tomado relevancia porque se ha observado que tiene efectos citotóxicos, que altera procesos metabólicos celulares relacionados al sistema endócrino, y porque induce actividad cancerígena *in vitro* y en modelos animales. La opinión pública a puesto atención de tal situación, participando en una discusión controversial sobre los posibles efectos dañinos del triclosán. Por tal motivo, el estomatólogo necesita tener información basada en la evidencia sobre los posibles efectos del triclosán en la salud de los pacientes. Esta revisión explora los efectos citotóxicos del antimicrobiano, sus efectos *in vitro* e *in vivo* con posible inducción de cáncer, su biodisponibilidad en seres humanos y sus efectos tóxicos reportados clínicamente a consecuencia del uso de pastas dentales.

PALABRAS CLAVE

Triclosán; Pasta dental; Citotoxicidad; Cáncer; Biodisponibilidad; Toxicidad.

ABSTRACT

Triclosan is an antimicrobial drug that is widely used in products for human hygiene, beauty and home cleanliness. It is a common compound in toothpaste that have showed efficacy on the control and treatment of gingivitis. However, during the last decade, the triclosan has been extensively investigated because of its cytotoxicity, its ability to disturb cellular mechanisms on endocrine-system cells, and because of its cancerogenic *in vitro* and *in vivo* properties. Moreover, public opinion has paid attention to the toxic action of the triclosan. Thus, the dentist should know the state of the art about the detrimental effects of triclosan on patients' health. This review explores the triclosan on its cytotoxicity, *in vitro* and *in vivo* cancerogenic effects, absorption in humans, and the toxic effects caused by triclosan toothpaste.

KEYWORDS

Triclosan; Toothpaste; Cytotoxicity; Cancer; Biodisponibility; Toxicity.

INTRODUCCIÓN

La higiene de los dientes, encías y lengua se realiza con el cepillo dental y con la aplicación de una pasta dental. Los cepillos dentales tienen diversas características, desde el tradicional cepillo con gran variedad en forma y distribución de las cerdas hasta los cepillos automáticos de movimientos oscilatorios o movimientos sónicos, siendo cualquiera eficaz para prevenir la caries y placa dentobacteriana partiendo desde condiciones basales de ausencia de higiene bucal (1-3). Las pastas dentales también existen con variantes en su formulación; algunas contienen fluoruro para favorecer la mineralización del esmalte, otras tienen aditivos como acetato de estroncio, arginina o fosfosilicato de sodio y calcio para disminuir la sensibilidad dental, o bien incluyen peróxido de carbamida o peróxido de hidrógeno para favorecer el blanqueamiento dental (4-6). También las hay con antimicrobianos, en este sentido las pastas con triclosán (TCS) (5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi) fenol) son las más comunes. El TCS se incluye por ser un agente antimicrobiano lipofílico de amplio espectro que reduce la placa dental, gingivitis y mal aliento, además tiene la ventaja de no inducir resistencia en algunas bacterias orales (7), por estos motivos las pastas con TCS (PTCS) gozan de gran popularidad desde hace más de 3 décadas (8).

En el mercado existen PTCS con diferente composición, en lo general incluyen TCS al 0.30 % junto a una base polimérica y aditivos. La formulación más popular e investigada es la pasta Colgate Total® que ha mostrado eficacia contra la placa dental y gingivitis (8). Un meta-análisis explorando 16 estudios desarrollados por al menos 6 meses e involucrando adultos con placa y gingivitis, reportó que PTCS comparadas con pastas dentales con fluoruro (PDF) fueron estadísticamente más efectivas en reducir la placa (de acuerdo al índice de placa de Quigley-Hein (IPQH)) y la gingivitis (de acuerdo al índice gingival de Loe y Silness (9)). Otro meta-análisis también encontró mayor eficacia del uso de PTCS que PDF en la reducción de placa y de gingivitis, con diferencias estadísticas significativas al comparar el IPQH resultante del uso de ambas pastas (10). Una revisión Cochrane que ha incluido 30 estudios en los cuales se evaluó la eficacia de la PTCS para disminuir placa dento-bacteriana, gingivitis, periodontitis, caries o cálculos, concluyó que la PTCS reduce la placa, la inflamación gingival, el sangrado gingival o caries coronal mejor que las PDF, pero la reducción puede ser o no ser importante clínicamente de acuerdo a las situaciones (8).

Aunque las PTCS no han mostrado ser superiores en todo a otras pastas dentales, sin duda

se mantienen como una opción atractiva gracias a su eficacia para el control y tratamiento de ciertas enfermedades periodontales. Sin embargo, en años recientes las PTCS han estado en boca de todos –clínica y metafóricamente hablando– porque diversas investigaciones han mostrado que el TCS provoca cáncer en modelos animales, entonces podría también ser un factor de riesgo de cáncer en humanos (11-13). Las observaciones no han pasado desapercibidas ante la opinión pública e importantes medios electrónicos han hecho reportajes sobre el riesgo del uso de TCS, incluso como resultado de la presión social, algunos fabricantes de productos de belleza han retirado el TCS de sus productos, eso al mismo tiempo que otros han rechazado que el TCS cause daños a la salud (14-17). La contrariedad de la información provoca un problema al estomatólogo, pues no le permite esclarecer objetivamente si el uso de PTCS tiene un riesgo para la salud. Es importante revisar la evidencia sobre los efectos dañinos del TCS y de las PTCS para conocimiento del clínico y para que a su vez se brinde una información veraz y actualizada a los pacientes.

En base a lo anterior, el objetivo de este texto es revisar al TCS en sus mecanismos de toxicidad celular, su relación con el desarrollo de cáncer *in vitro* e *in vivo* y los efectos tóxicos de PTCS.

METODOLOGÍA

Para la búsqueda de literatura, se ha empleado la herramienta en línea Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), con las siguientes combinaciones de palabras clave: triclosan and toxicity and humans ; triclosan and toxicity and clinical trials; triclosan and cancer; triclosan and toothpaste and toxicity; triclosan and toothpaste and adverse effects, para obtener un total de 212 referencias. De las referencias obtenidas, se eliminaron las duplicadas y se eligieron las publicaciones en idioma inglés, francés o español que fueran relevantes para alcanzar el objetivo de

la revisión. No se incluyeron publicaciones que hicieran referencia a estudios en líneas celulares derivadas de animales acuáticos o toxicidad en animales acuáticos.

ALTERACIONES INDUCIDAS *IN VITRO* E *IN VIVO* POR EL TRICLOSÁN

CITOTOXICIDAD

El TCS tiene actividad antibacteriana por su capacidad de afectar el mecanismo de nutrición bacteriana y perturbar la membrana plasmática, esto ocurre por inhibición de la proteína transportadora enoil-acil reductasa FabI, que regula la biosíntesis de los lípidos de la membrana celular bacteriana (18, 19). En células animales, el TCS produce cambios en la morfología, disminución de actividad mitocondrial, de actividades metabólicas y de proliferación. Puesto que el TCS se ha empleado desde hace 3 décadas en formulaciones para higiene oral, los primeros estudios reportando su citotoxicidad fueron hechos sobre líneas celulares derivadas de encía humana (20, 21). En la línea celular epitelial de encía humana Smulow-Glickman, se observó que el TCS redujo la integridad de la membrana celular a una concentración (C.C.) de 0.1 mM, y degradó membranas de lisosomas a una C.C. de 0.03 mM, teniendo como consecuencia una caída de la viabilidad celular. Una C.C. de 0.05 mM redujo la masa citoplasmática y provocó vacuolización y apoptosis mientras que la proliferación celular se vio afectada con una C.C. de 0.01 mM (21), estas observaciones sugirieron que el TCS puede tener efectos adversos a largo plazo (21). A pesar de la evidencia temprana, sólo en los últimos años se ha enfatizado en investigar la toxicidad del TCS en distintas líneas celulares y modelos animales. En una línea de células madre mesenquimales adultas derivadas de humano (hMSCs), el TCS alteró la morfología celular con una C.C. de 5.0 a 40 μm y en una prueba de actividad mitocondrial, una C.C. de 5 μm disminuyó la viabilidad celular significativamente, mientras que a C.C. de 0.156

y 2.5 μm inhibió la síntesis de lípidos en células diferenciadas (18). En la línea celular de cáncer de mama MCF-7 BOS, se encontró que el TCS disminuyó la viabilidad celular, de manera estadísticamente significativa a C.C. de 100-200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (22). Y se ha observado disminución de la viabilidad celular y apoptosis en la línea celular JEG-3 derivada de placenta derivada de coriocarcinoma a C.C. 50-100 μm (23). Puede decirse que el TCS es un compuesto citotóxico para diversas células, la discusión toma importancia respecto a la capacidad del TCS no sólo en el detrimento celular sino en su capacidad para modificar el metabolismo en células relacionadas a tejidos en los cuales podrían inducirse crecimiento tumoral, en particular las relacionadas al sistema endócrino o dependientes de hormonas.

ENDÓCRINO-TOXICIDAD Y CÁNCER

Se ha investigado la citotoxicidad del TCS en células empleadas como modelos para explorar la relación del compuesto con lesiones endócrinas, pues se sugiere que el TCS es un químico perturbador del sistema endócrino y consecuentemente cancerígeno (11). En la línea celular MCF-7 BOS, el TCS tuvo una actividad estrogénica y anti-estrogénica y en una línea celular derivada de cáncer de ovario, el TCS incrementó significativamente la proliferación de las células (11, 22). También ha disparado la proliferación de células de cáncer de mama MCF-7 y cuando las células fueron trasplantadas a ratones, el efecto del TCS aceleró el crecimiento y densidad de tumores (24). Ensayos *in vitro* revelaron que el TCS es competidor de estradiol y antagonista de estrógeno, además de ser un inhibidor de testosterona (25). Mientras que en células derivadas de la placenta, el TCS afectó la secreción de estradiol y progesterona, posiblemente por un mecanismo de competencia e inhibición de la síntesis de las hormonas (23). Tal mecanismo de competencia reconocido en las células estrógeno-

dependientes sucede porque el TCS se une a los receptores de estrógeno ER- α y ER- β (23, 25). Entonces si el TCS es capaz de perturbar el sistema endócrino, el desarrollo humano puede verse afectado por alteraciones en señales y respuestas hormonales, pero al mismo tiempo, el desequilibrio hormonal es un factor de riesgo de cáncer en mama pues la sobre-activación de señales dependientes de estrógeno secundada por presencia de químicos perturbadores del sistema endócrino incrementa el riesgo de formación de cáncer en los tejidos estrógeno-dependientes (13, 24). No sólo en tales órganos existe la posibilidad que el TCS induzca cáncer, también en el hígado. Un estudio demostró la inducción de cáncer hepático en un modelo en ratones que resultó en hipertrofia y vacuolización de hepatocitos en un proceso mediado por la activación del receptor alfa para proliferación de peroxisoma (PPAR α), sin embargo esto se ha cuestionado porque la respuesta observada tiene nula importancia en humanos (12, 13). Por el contrario, otro estudio reciente –igualmente en ratones– reportó que el TCS induce proliferación de hepatocitos, fibrinogénesis y estrés oxidativo con potencial de inducir hepato-carcinogénesis, incluso los animales desarrollaron tumores bajo un mecanismo que podría ocurrir en humanos de acuerdo a los autores (12).

TRICLOSÁN EN HUMANOS

La exposición al TCS sucede a través del contacto con productos de belleza, de limpieza del hogar o por productos de higiene personal como pastas dentales, enjuagues bucales, jabones, y desodorantes, se calcula que entre 1992 y 1999 había cerca de 700 productos con TCS en el mercado norteamericano; como un ejemplo, un estudio encontró que 76% de un total de 395 jabones líquidos de venta en Estados Unidos tenían TCS (26, 27). Al usar esos productos, el componente se absorbe por la piel, por mucosas, por ingestión y posiblemente también por inhalación. Una vez

absorbido, el TCS tiene una distribución sistémica y es detectable en plasma, orina e incluso en leche materna.

Se han hecho aproximaciones de la concentración de TCS que puede ingerirse durante el cepillado dental y considerando que la aplicación de pasta dental en el cepillo sea de 1-2 g, puede haber una ingesta de un 5-40% de la pasta dental usada (28). Y con la aplicación de una tira de 2 cm de PTCS al 0.3%, se estima una ingesta de 1.9 g/día (29). Después de la ingesta, el TCS presenta una fase rápida de absorción que muestra el mayor pico de C.C. en 3 horas, teniendo una vida media terminal en plasma por 19 horas, y una excreción por orina de un promedio de 54% luego de 4 días de ingesta (28). En sujetos empleando PTCS, se reporta la presencia de TCS en plasma, a una C.C. promedio de 1.6 µg/L (28). Es interesante conocer que en una estimación basada en observaciones in vitro, Gee y cols. sugieren que una concentración tan baja como 0.13 µg de TCS en plasma, es similar a la concentración de 0.1 µg necesaria para inducir la actividad anti-androgénica en células de tumor mamario de ratón, evidentemente esto obliga a cuestionarse si el uso TCS en el diario podría inducir respuestas dañinas en el ser humano (25).

En la leche materna también es posible encontrar TCS, de acuerdo a datos obtenidos de mujeres que usaban PTCS, así la C.C. de TCS encontrada fue de 0.018 to 0.95 ng/g, lo que representa una ingesta de 570 ng/día en un bebé de 4 kg ingiriendo 150 mL/kg/día de leche materna (30). Entonces un neonato puede estar expuestos a la absorción de TCS, lo que también obliga a preguntarse si existe un riesgo para el desarrollo del bebé debido a la ingesta del compuesto. Al respecto, en base a un cálculo de riesgo por exposición basado en la concentración de TCS en leche materna, se ha sugerido que la cantidad de TCS en leche materna no representa un riesgo para los infantes (31), sin embargo, el

estudio sugiriendo esto fue facilitado por uno de los principales productores de TCS, sin especificar si existe conflicto de interés entre el autor y el productor (31).

La exposición a TCS en seres humanos sucede por diversas maneras y también se revela al excretarse por orina. Como ejemplo, en una cohorte de población norteamericana, en la cual se analizaron 2517 muestras de orina se encontró TCS en un 74.6% del total de las muestras de sujetos que reportaron usar pasta dental con TCS entre otros productos con el compuesto (32).

La sobre-exposición de TCS y su presencia en el organismo lleva a reflexionar sobre el riesgo que existe en primer lugar, por el hecho que la propiedad lipofílica del TCS facilite su acumulación celular –algo que aún se desconoce– y por consecuencia, su riesgo de inducir lesiones por contacto a largo plazo. Al mismo tiempo, la presencia de TCS en leche materna sugiere que podría 1) inducir lesiones a los neonatos que lo ingieren, considerando el efecto del TCS en el bloqueo de actividades metabólicas que involucran el desarrollo y crecimiento, e 2) inducir cáncer de mama por acumulación en la zona.

EVALUACIÓN DE EFECTOS DEL TRICLOSÁN EN HUMANOS

Son pocos los estudios que han investigado al TCS en la salud de los humanos. En el caso del posible efecto cancerígeno, a la fecha no hay un estudio clínico que haya explorado la relación entre el uso del antimicrobiano y del cáncer. Sin embargo, existen investigaciones que han explorado otros posibles efectos, en especial sobre el efecto del TCS en hormonas tiroideas y sus consecuencia porque el compuesto puede ser competidor de las mismas por parecerse en su estructura. Allmyr y cols. evaluaron el efecto del TCS en la producción de la hormona tiroxina, la triyodotironina y la hormona estimulante de la

tiroides, así como en la inducción de citocromo P450 3A4 (33). Aunque en observaciones previas sobre un modelo en ratones el TCS afectó las 3 hormonas y el citocromo, en humanos el TCS no tuvo un impacto en la concentración plasmática de ninguna de las moléculas evaluadas en sujetos que se cepillaron los dientes con PTCS al 0.3% durante 14 días con una concentración plasmática entre 0.009-0.81 ng/g en estado basal hasta 26-296 ng/g luego de la exposición a la PTCS (33). En un estudio similar, pero con seguimiento de 4 años, se encontró que el uso de PTCS al 0.3 % (dos veces al día) no tuvo un efecto en la función tiroidea de los sujetos (34); aunque en esa investigación no se hicieron mediciones de la concentración de TCS en plasma, por lo que no es posible compararlo con otros al respecto.

Otro posible efecto del TCS en humanos se refiere a la perturbación del funcionamiento de las células del miocardio. El TCS, por su estructura similar a tóxicos que alteran las funciones musculares, puede inducir alteraciones en los receptores rianodina tipo 1 y tipo 2, ambos canales intercelulares mediadores de la liberación del ion Ca^{++} desde el retículo sarcoplásmico, siendo el Ca^{++} necesario para la acción del músculo esquelético y cardíaco. De manera que el TCS disminuye la capacidad y fuerza de contracción del músculo cardíaco en ratones (35). Pero contrario a lo observado en el modelo *in vivo*, en un estudio clínico incluyendo 438 pacientes, no se encontró ninguna relación entre el uso de PTCS durante 5 años y enfermedad cardiovascular (36).

Considerando que TCS es un producto de sobre-exposición, no es de extrañarse que pueda promover reacciones alérgicas. Esta situación ha sido asociada en una población de sujetos norteamericanos (n=860) que mostraron presencia de TCS en orina y reacciones de sensibilización aero-alérgica y de sensibilización a comida (37). En relación, la alergia a PTCS ha sido reportada en piel, pero también en mucosas orales, disparada

de manera tan simple como sólo con el beso del sujeto alérgico a un sujeto que ha usado PTCS (38, 39).

A pesar de los datos reportados por estudios *in vitro* e *in vivo*, hasta el momento no existen datos avalando un riesgo real del uso de PTCS y ningún dato clínico supone que el compuesto es cancerígeno. De cualquier forma, su empleo en pastas dentales es cuestionado. La "Food and Drug Administration (FDA)" sigue clasificando al TCS como un compuesto no dañino a los humanos, pero considerando los resultados arrojados por recientes investigaciones *in vitro* e *in vivo*, actualmente hace una nueva revisión del compuesto (40). En base a la evidencia, si un paciente pregunta al estomatólogo sobre el efecto dañino en humanos de PTCS hay poco para decir al respecto (salvo por las reacciones alérgicas). Puede responderse que existe una evidencia del efecto cancerígeno en ratones, pero ¿es eso suficiente para recomendar al paciente no usar una PTCS? Para muchas personas es posible que sí lo sea. Como ventaja, es seguro que recomendar o sugerir el no uso de PTCS no afectará en la salud oral del paciente, ni se privará al paciente de un tratamiento necesario si la pasta se sustituye por otra con fluoruro por ejemplo, pues clínicamente tienen efectos similares (8).

CONCLUSIÓN

Las PTCS han mostrado ser eficaces en el control y disminución de gingivitis y enfermedad periodontal. Sin embargo, revisiones sistemáticas y una revisión Cochrane concluyen que la ventaja que presentan contra pastas dentales con fluoruro no es relevante clínicamente. La seguridad biológica del TCS se ha cuestionado fuertemente durante los últimos 10 años debido a que diversos estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que el TCS puede perturbar funciones celulares y metabólicas con posibilidad de inducir cáncer. A la fecha no existe ningún estudio clínico que muestre o

sugiera una relación o asociación entre el uso de PTCS y cáncer; sin embargo, no puede ignorarse que el TCS tiene efectos negativos en ciertas condiciones de laboratorio. Para el estomatólogo y para el paciente, es necesario reflexionar si el posible riesgo de daño a la salud es superado por el beneficio significativo en la salud periodontal, en caso de que se dude del beneficio, el uso de PTCS podrá ser sustituido por el uso de una PDF.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Ghassemi A., Vorwerk L., Hooper W., Patel V., Milleman J. L., Milleman K. R.; Comparative plaque removal efficacy of two new powered toothbrushes and a manual toothbrush; *J. Clin Dent* 2014; 25: 1-5.
2. Nightingale K. J., Chinta S. K., Agarwal P., Nemelivsky M., Frisina A. C., Cao Z., et al.; Toothbrush efficacy for plaque removal; *Int. J. Dent Hyg.* 2014; 12: 251-6.
3. Triratana T., Kraivaphan P., Amornchat C., Mateo L. R., Morrison B. M., Jr., Dibart S., et al.; Comparing three toothpastes in controlling plaque and gingivitis: A 6-month clinical study; *Am J. Dent* 2015; 28: 68-74.
4. Zhu M., Li J., Chen B., Mei L., Yao L., Tian J., et al.; The Effect of Calcium Sodium Phosphosilicate on Dentin Hypersensitivity: A Systematic Review and Meta-Analysis; *PLoS One.* 2015; 10: e0140176.
5. Magno M. B., Nascimento G. C., Da Penha N. K., Pessoa O. F., Loretto S. C., Maia L. C.; Difference in effectiveness between strontium acetate and arginine-based toothpastes to relieve dentin hypersensitivity. A systematic review; *Am J. Dent* 2015; 28:40-4.
6. Carey C. M.; Tooth whitening: what we now know; *J. Evid Based Dent Pract.* 2014; 14 Suppl: 70-6.
7. Haraszthy V. I., Sreenivasan P. K., Zambon J. J.; Community-level assessment of dental plaque bacteria susceptibility to triclosan over 19 years; *BMC Oral Health.* 2014; 14:61.
8. Riley P., Lamont T.; Triclosan/copolymer containing toothpastes for oral health; *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 12: CD010514.
9. Davies R. M., Ellwood R. P., Davies G. M.; The effectiveness of a toothpaste containing triclosan and polyvinyl-methyl ether maleic acid copolymer in improving plaque control and gingival health: a systematic review; *J. Clin Periodontol.* 2004; 31: 1029-33.
10. Salzer S., Slot D. E., Dorfer C. E., Van der Weijden G. A.; Comparison of triclosan and stannous fluoride dentifrices on parameters of gingival inflammation and plaque scores: a systematic review and meta-analysis; *Int. J. Dent Hyg.* 2015; 13:1-17.
11. Kim J. Y., Yi B. R., Go R. E., Hwang K. A., Nam K. H., Choi K. C.; Methoxychlor and triclosan stimulates ovarian cancer growth by regulating cell cycle- and apoptosis-related genes via an estrogen receptor-dependent pathway; *Environ Toxicol Pharmacol.* 2014; 37: 1264-74.
12. Yueha M. F., Taniguchib K., Chena S., Ronald M.; The commonly used antimicrobial additive triclosan is a liver tumor promoter; *PNAS.* 2014; 111: 17200-5.
13. Dinwiddie M. T., Terry P. D., Chen J.; Recent evidence regarding triclosan and cancer risk; *Int. J. Environ Res Public Health.* 2014; 11: 2209-17.

14. A. M. Antibacterial Chemical Raises Safety Issues: New York Times; 2014. Available from: http://www.nytimes.com/2011/08/20/business/triclosan-an-antibacterial-chemical-in-consumer-products-raises-safety-issues.html?_r=0
15. Is cancer lurking in your toothpaste? (and your soap? and your lipstick?): Newsweek; 2014 [cited 2016 02/07/2016]. Available from: <http://www.newsweek.com/2014/09/26/cancer-lurking-your-toothpaste-and-your-soap-and-your-lipstick-268322.html>
16. Avon will remove triclosan from products—what will replace it? : The Guardian; 2014. Available from: <http://www.theguardian.com/sustainable-business/avon-remove-triclosan-product-cosmetic-chemicals>
17. Conozca más acerca de la seguridad y eficacia de la crema dental colgate® total 12. Available from: http://www.colgate.com.mx/app/ColgateTotal/MX/beneficios-total/triclosan.cwsp?utm_source=Gs&utm_medium=MX_OC&utm_campaign=_AM_Total12_ColgateTriclosan&utm_content=prod_tp_ColgateTotal_08&cid=Gs_MX_OC__AM_Total12_ColgateTriclosan__prod_tp_ColgateTotal_08&gclid=CLqzNiP_8sCFQgaaQod5qcMew
18. Guo L. W., Wu Q., Green B., Nolen G., Shi L., Losurdo J., et al.; Cytotoxicity and inhibitory effects of low-concentration triclosan on adipogenic differentiation of human mesenchymal stem cells; *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012; 262: 117-23.
19. Heath R. J., Rock C. O.; Enoyl-acyl carrier protein reductase (fabI) plays a determinant role in completing cycles of fatty acid elongation in *Escherichia coli*; *J. Biol Chem.* 1995; 270: 26538-42.
20. Babich H., Babich J. P.; Sodium lauryl sulfate and triclosan: in vitro cytotoxicity studies with gingival cells; *Toxicol Lett.* 1997; 91: 189-96.
21. Zuckerbraun H. L., Babich H., May R., Sinensky M. C.; Triclosan: cytotoxicity, mode of action, and induction of apoptosis in human gingival cells in vitro; *Eur J. Oral Sci.* 1998; 106: 628-36.
22. Henry N. D., Fair P. A.; Comparison of in vitro cytotoxicity, estrogenicity and anti-estrogenicity of triclosan, perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid; *J Appl Toxicol.* 2013; 33: 265-72.
23. Honkisz E., Zieba-Przybylska D., Wojtowicz A. K.; The effect of triclosan on hormone secretion and viability of human choriocarcinoma JEG-3 cells; *Reprod Toxicol.* 2012; 34: 385-92.
24. Lee H. R., Hwang K. A., Nam K. H., Kim H. C., Choi K. C.; Progression of breast cancer cells was enhanced by endocrine-disrupting chemicals, triclosan and octylphenol, via an estrogen receptor-dependent signaling pathway in cellular and mouse xenograft models; *Chem Res Toxicol.* 2014; 27: 834-42.
25. Gee R. H., Charles A., Taylor N., Darbre P. D.; Oestrogenic and androgenic activity of triclosan in breast cancer cells; *J. Appl Toxicol.* 2008; 28: 78-91.
26. Schweizer H. P.; Triclosan: a widely used biocide and its link to antibiotics; *FEMS Microbiol Lett.* 2001; 202:1-7.
27. Perencevich E. N., Wong M. T., Harris A. D.; National and regional assessment of the antibacterial soap market: a step toward determining the impact of prevalent antibacterial soaps; *Am J. Infect Control.* 2001; 29: 281-3.
28. Sandborgh-Englund G., Adolfsson-Erici M., Odham G., Ekstrand J.; Pharmacokinetics of triclosan following oral ingestion in humans; *J. Toxicol Environ Health A.* 2006; 69: 1861-73.
29. Rodricks J. V., Swenberg J. A., Borzelleca J. F., Maronpot R. R., Shipp A. M.; Triclosan: a critical review of the experimental data and development of margins of safety for

- consumer products; *Crit Rev Toxicol.* 2010; 40: 422-84.
30. Allmyr M., Adolfsson-Erici M., McLachlan M. S., Sandborgh-Englund G; Triclosan in plasma and milk from Swedish nursing mothers and their exposure via personal care products; *Sci Total Environ.* 2006;372:87-93.
 31. Dayan A. D.; Risk assessment of triclosan [Irgasan] in human breast milk; *Food Chem Toxicol.* 2007; 45: 125-9.
 32. Calafat A. M., Ye X., Wong L. Y., Reidy J. A., Needham L. L.; Urinary concentrations of triclosan in the U.S. population: 2003-2004; *Environ Health Perspect.* 2008; 116: 303-7.
 33. Allmyr M., Panagiotidis G., Sparve E., Diczfalusy U., Sandborgh-Englund G.; Human exposure to triclosan via toothpaste does not change CYP3A4 activity or plasma concentrations of thyroid hormones; *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2009; 105: 339-44.
 34. Cullinan M. P., Palmer J. E., Carle A. D., West M. J., Seymour G. J.; Long term use of triclosan toothpaste and thyroid function; *Sci Total Environ.* 2012; 416: 75-9.
 35. Cherednichenko G., Zhang R., Bannister R. A., Timofeyev V., Li N., Fritsch E. B., et al.; Triclosan impairs excitation-contraction coupling and Ca²⁺ dynamics in striated muscle; *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109: 14158-63.
 36. Cullinan M. P., Palmer J. E., Carle A. D., West M. J., Westerman B., Seymour G. J.; The influence of a triclosan toothpaste on adverse events in patients with cardiovascular disease over 5-years; *Sci Total Environ.* 2015; 508: 546-52.
 37. Savage J. H., Matsui E. C., Wood R. A., Keet CA; Urinary levels of triclosan and parabens are associated with aeroallergen and food sensitization; *J. Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 453-60 e7.
 38. Skaare A., Kjaerheim V., Barkvoll P., Rolla G.; Skin reactions and irritation potential of four commercial toothpastes; *Acta Odontol Scand.* 1997; 55: 133-6.
 39. Ozkaya E., Kavlak Bozkurt P.; An unusual case of triclosan-induced immunological contact urticaria; *Contact Dermatitis.* 2013; 68: 121-3.
 40. Administration FaD. Triclosan: What Consumers Should Know 2013 [cited 2016 05-02-2016]. Available from: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm205999.htm>



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.