



Universidad de Valladolid
Facultad de Enfermería

GRADO EN ENFERMERÍA

Curso académico 2013/14

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**“Efectos de los productos
cosméticos en el desarrollo
embrionario”**

Autor/a: Andrea Ibáñez González

Tutor/a: Pedro Martín Villamor



Resumen

En la actualidad se hace un uso abusivo de los productos cosméticos y especialmente son las mujeres las que más los utilizan, ya que normalmente van asociados con la belleza y la apariencia física que mostramos a los demás. Pero no todos los productos cosméticos son beneficiosos para la salud, algunos tienen componentes que pueden llegar a tener efectos potencialmente peligrosos en algunas etapas de la vida, como es el caso del embarazo. Es importante que la mujer este bien informada de estos posibles teratógenos, ya que normalmente actúan en los primeros momentos del desarrollo embrionario cuando la mujer aun no sabe que está embarazada.

En esta revisión bibliográfica vemos como el ácido retinoico que llevan en su composición algunas cremas para tratar el acné o la psoriasis puede llegar a producir malformaciones craneofaciales y alteraciones del sistema nervioso central, cardiacas y del timo y la paratiroides en el embrión, recomendando pautas de actuación que deberían incluirse en los planes de cuidados de las gestantes.



Índice

Resumen.....	2
Índice.....	3
Introducción y justificación.....	4
Objetivos	6
Metodología.....	7
Desarrollo del tema	8
Conclusiones e implicaciones para la práctica	19
Bibliografía	22



Introducción y justificación

El diccionario de la R.A.E. define:

- Cosmética como el arte de la aplicación de los productos cosméticos.
- Cosmético aquello apropiado para la higiene, el cuidado y conservación de la belleza del cuerpo, en especial del rostro.

Uno de los principales objetivos del ser humano desde el principio de los tiempos es la búsqueda de la belleza. Esto ha hecho que el uso de cosméticos sea una seña de identidad del ser humano, siguiendo diferentes cánones de belleza a lo largo de la historia. Esto podemos verlo en las pinturas rupestres que nos demuestran que en la prehistoria las mujeres ya utilizaban cosméticos con finalidad simbólica o mágica, a partir de arcillas, tierras, plantas o cenizas.

En la actualidad la cosmética se reinventa de manera continua. En el mercado podemos encontrar cremas con diferentes texturas y componentes. Así tenemos cremas elaboradas con caviar, perlas, oro o proteínas de seda. Éstas aseguran ser capaces de regenerar, nutrir y reparar la piel con el objetivo de conseguir la eterna juventud.

Todo esto hace que hoy en día haya un incremento en el consumo de productos cosméticos, tanto en hombres como en mujeres. Pero lo más importante y algo de lo que tiene que estar concienciada la sociedad es que se debe hacer un uso adecuado de los cosméticos, ya que todos no valen para todas las personas y pueden producir reacciones alérgicas en algunas personas.

Por otra parte, se debe tener en cuenta que hay cosméticos combinados con medicamentos que tienen el propósito de mejorar alguna condición de salud que tenga la persona.



El uso de estos productos en ciertas etapas de la vida, como por ejemplo durante el embarazo, puede llegar a producir alteraciones en el desarrollo embrionario provocando errores irreparables en la cadena reproductiva que pueden manifestarse como malformaciones, incluso abortos espontáneos.¹

En este trabajo realizamos una revisión de los efectos teratógenos de los productos cosméticos, en especial de aquellos cosméticos que tienen en su composición retinoides o sus análogos. Estos productos son muy eficaces en el tratamiento de patologías cutáneas como el acné o la psoriasis y a menudo son utilizados por mujeres en edad fértil que, generalmente, no tienen el conocimiento de los efectos que pueden causar en el feto si se quedan embarazadas.

Sería, por tanto, necesario llevar a cabo un programa de educación sanitaria que incidieran en:

- a. Información sobre los efectos potencialmente teratógenos de los retinoides.
- b. Prevención de embarazo en mujeres que estén en tratamiento con este tipo de cosméticos.

Tratar de evitar anomalías de esta etiología es suficiente justificación para abordar con rigor una revisión bibliográfica que nos permita cumplir los siguientes objetivos.



Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es la elaboración de una serie de recomendaciones para aquellas mujeres en edad fértil que utilicen productos cosméticos que pueden tener efectos teratógenos.

Como objetivo secundario, describir los efectos del ácido retinoico en el desarrollo embrionario.



Metodología

El trabajo consiste en una revisión bibliográfica de los efectos teratógenos de los productos cosméticos.

En primer lugar realicé una búsqueda con Google Académico para ponerme al día de la documentación que había sobre los efectos teratógenos de los cosméticos. Encontré que había varias controversias con algunos componentes como el ácido hialurónico, pero ninguno tenía estudios que lo demostraran. Sin embargo en el caso de los retinoides encontré mucha información que estaba demostrada y bien documentada.

Entonces he utilizado principalmente la base de datos PubMed, así he podido utilizar artículos de revistas médicas que hablaban sobre el tema. Las palabras que utilicé en mi búsqueda fueron las siguientes:

- “Retinoic and embryology”
- “Teratogenic effects retinoic acid”
 - “Effects teratogenic of isotretinoin”
- “Miscarriage vitamin A”

En todas las búsquedas obtuve muchos artículos pero algunos tenían bastante antigüedad por lo que realice la búsqueda utilizando dos filtros:

- Artículo tipo “review”: obtener revisiones sobre este tema.
- Publicados en los últimos 5 años: para obtener documentación más actualizada.

También he utilizado libros de la Biblioteca de Ciencias de la Salud en la sección de embriología y de teratología.

Desarrollo del tema

Los productos cosméticos están regulados en la Unión Europea por la Directiva 76/768/CEE del Consejo, de 27 de julio de 1976, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de productos cosméticos. Ésta determina que sustancias están prohibidas en la elaboración de un cosmético, al igual que los colorantes, los conservantes y los filtros UV que están autorizados. También regula el etiquetado de estos productos, el cual debe contener:

- Nombre del fabricante
- Cantidad
- Fecha de caducidad
- Numero de lote de fabricación
- Periodo de utilización sin que causen daño
- Función del producto
- Precauciones de empleo
- Ingredientes



Tomada de: <http://blog.singuladerm.com/2013/12/01/que-significan-los-simbolos-y-etiquetas-de-los-productos-cosmeticos/>



Además certifica que el producto cumple las características que presenta.²

A partir del 11 de julio de 2013, entra en vigor el Reglamento (CE) nº1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de noviembre de 2009, sobre los productos cosméticos. Según este Reglamento: “los productos cosméticos son sustancias o mezclas de sustancias, destinadas a entrar en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano o con los dientes o las mucosas bucales, a fin, exclusiva o principalmente de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir olores corporales.”

Este reglamento también regulará aquellas sustancias carcinogénicas, mutágenas o tóxicas para la reproducción (clasificadas como CMR), ya que estos productos químicos pueden provocar estos efectos por inhalación, ingestión o a través de piel o mucosas.³

Las mujeres hoy en día utilizan diferentes cosméticos en su aseo y cuidado diario. Lo que supone una mezcla de ingredientes muy diversa. Dentro de ellos se encuentran sustancias carcinógenas, sustancias teratogénicas, sustancias que afectan al desarrollo adecuado del feto o que dañan tejidos.

Estas sustancias son aplicadas sobre la piel, de la cantidad aplicada un 70% es absorbido, llegando a formarse depósitos de estas sustancias en el organismo. Principalmente, esto ocurre en aquellas sustancias que son liposolubles, almacenándose en los depósitos de grasa.

Todas estas sustancias se clasifican según una clasificación de la FDA (Administración de Drogas y Alimentos de los EEUU), una clasificación según categorías de riesgo en el embarazo, que tiene como finalidad identificar aquellas sustancias de riesgo potencial para el feto durante la gestación.

Según la FDA, las diferentes categorías de riesgo son:

A

Estudios adecuados en mujeres embarazadas no han mostrado riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo y no hay evidencia de riesgo en trimestres posteriores.

B

Estudios en animales no han mostrado efectos adversos sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados en mujeres embarazadas.

C

Estudios en animales no han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados en mujeres embarazadas. La droga puede ser útil en mujeres embarazadas a pesar de sus riesgos potenciales.

D

Hay evidencia de riesgo para el feto humano, pero los beneficios potenciales del uso en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de los riesgos potenciales.

X

Estudios en animales o humanos muestran anomalías fetales o las comunicaciones de reacción adversas indican evidencia de riesgo fetal. Los riesgos involucrados claramente sobrepasan los beneficios potenciales.

4

Aunque podemos encontrar muchos tipos de cosméticos diferentes, con infinidad de productos químicos en su composición y multitud de funciones diferentes, se puede decir que por norma general todos tienen en su composición principios activos, que son aquellos responsables de la función principal del cosmético, excipientes, que actúan como disolvente o soporte del resto de sustancias del cosmético y aditivos y correctores, que son sustancias que se añaden para mejorar las propiedades del producto, facilitar su uso, protegerlo frente a agentes biológicos o químicos, defenderlo del paso del tiempo o hacerlo más atractivo a la vista u olfato.



Uno de los componentes de mayor relevancia para el caso que estudiamos son los ácidos grasos, utilizados bien como principio activo o como excipiente, entre otros. Durante años éstos han sido utilizados por dermatólogos y tienen numerosos estudios que avalan su eficacia. Algunos de los más utilizados son:

- **Ácido ascórbico o vitamina C:** tiene un efecto reparador y renovador. Es un antioxidante importante pero se oxida fácilmente. Aplicado junto a la vitamina E actúa como protector solar.
- **Ácido azelaico:** tiene función antiacnéica. Tiene propiedades antibacterianas.
- **Ácido glicólico:** actúa como exfoliante y como antiarrugas. Potencia la formación de piel nueva, descamando aquellas pieles secas que tenemos.
- **Ácido hialurónico:** tiene función hidratante y de relleno. Se utiliza como material de relleno para corregir arrugas, surcos, aumentar los labios... Se aplica en la dermis y su periodo de absorción está entre 6-12 meses dependiendo de la viscosidad del producto y del método utilizado.
- **Ácido mandélico:** tiene función antienvjecimiento. Repara el colágeno aumentando el tamaño y la densidad de las células. Es muy eficaz frente al acné.
- **Ácido salicílico:** tiene función queratolítica, siempre que la fórmula tenga un pH ácido, pero la mayoría de los cosméticos tiene un pH neutro.

Estas sustancias, según la clasificación de la FDA son clasificadas de la siguiente manera:

→ Ácido ascórbico: categoría C

→ Ácido azelaico: categoría B



- Ácido glicólico: categoría C
- Ácido hialurónico: categoría C
- Ácido mandélico: categoría C
- Ácido retinoico: categoría X
- Ácido salicílico: categoría C

De todos ellos, según la clasificación el componente que supone mayor riesgo potencial para el embrión es el ácido retinoico.

Los retinoides

El ácido retinoico o vitamina A podemos encontrarlo de manera natural en gran variedad de vegetales, sobre todo en aquellos de mayor pigmentación como las zanahorias o los pimientos.

Se almacena en el hígado y en el tejido graso de la piel, ya que es una sustancia liposoluble.

Entre sus funciones están:

- Intervenir en el proceso de visión de la retina.
- Participar en la elaboración de enzimas hepáticas y hormonas sexuales y suprarrenales.
- Proteger la piel.
- Necesaria para el crecimiento del hueso.
- Necesaria para el desarrollo embrionario.

Debido a su acción sobre la piel, el retinol y sus análogos sirven para tratar diferentes patologías cutáneas como la psoriasis o el acné.

Además también es utilizado para prevenir el envejecimiento y en la actualidad se están llevando a cabo terapias para la prevención y el tratamiento del cáncer de piel.



Los retinoides y sus análogos sintéticos son introducidos en el organismo a través de la dieta, son convertidos en retinol en el intestino y almacenados en el hígado en forma de ésteres de retinol.

En la piel, el retinol es metabolizado obteniéndose así diferentes ésteres que se almacenan en el tejido adiposo de la piel. Este retinol almacenado es hidrolizado y metabolizado por las células de la piel, dando lugar al ácido retinoico que es el metabolito activo del retinol. Este proceso se lleva a cabo en dos pasos: el retinol se oxida formando retinaldehído y este se vuelve a oxidar dando lugar al ácido retinoico.

Otra de las funciones en las que participan es en el desarrollo embrionario, como hemos visto anteriormente. De ahí que un exceso o un defecto de éste durante esta etapa pueda llegar a producir fallos irreparables en la formación del embrión.

Desarrollo embrionario

La embriología es la rama de la biología que se estudia la morfogénesis y el desarrollo embrionario. En la especie humana abarca las primeras 8 semanas de la vida intrauterina tras la fecundación y la formación del cigoto. En la primera semana el cigoto sufre diversas divisiones mitóticas pasando por las fases de mórula y blastocisto mientras avanza por las trompas uterinas. Al final de la primera semana se produce la implantación del blastocisto en el endometrio, disponiéndose la masa celular interna o embrioblasto en dos hojas blastodérmicas: hipoblasto y epiblasto. Durante la tercera semana se produce la gastrulación esto es, la formación de las tres capas embrionarias: ectodermo, mesodermo y endodermo, que darán lugar a todos los esbozos de aparatos y sistemas.

- Ectodermo: es la capa externa, dará lugar a la epidermis, incluyendo el pelo y las uñas, el sistema nervioso, el epitelio sensorial del oído, la nariz y el ojo. También formará las glándulas hipófisis, mamarias, sudoríparas, el esmalte dental y el tejido nervioso.



- Mesodermo: es la capa intermedia, de ella derivan los tejidos conjuntivo, muscular, vascular, el bazo, la corteza suprarrenal, la dermis y el sistema urogenital.
- Endodermo: es la capa interna, de ella derivan el sistema digestivo, el hígado, el páncreas, el aparato respiratorio, la vejiga urinaria y las glándulas tiroideas y paratiroides.

La genética del desarrollo estudia como sucede todo el proceso de embriogénesis, así como aquellos determinantes que intervienen en cada proceso de formación del embrión.

En nuestro organismo hay dos tipos de genes, genes estructurales y genes reguladores. Los genes estructurales codifican las estructuras morfológicas y determinan la función específica de cada célula, sin embargo los genes reguladores son los encargados de encaminar las expresiones de los genes estructurales, mediante proteínas de señalización o factores de transcripción.

En el momento de la fecundación se establece el plan genético que se va a llevar a cabo en la embriogénesis. En los primeros días, las células tienen capacidad totipotente pero ya están influenciadas por los genes reguladores. Durante el proceso de morfogénesis tienen mayor trascendencia los genes reguladores que los estructurales, ya que como he mencionado anteriormente, son los que marcan la pauta de diferenciación celular, es decir, que tipo de tejido debe formarse o que células deben formar un determinado órgano.⁶

Hay diferentes sustancias que durante el desarrollo embrionario pueden interrumpir o modificar el desarrollo genético, apareciendo así un defecto congénito, una malformación e incluso un aborto espontáneo.

Para estudiar estas alteraciones se han utilizado diferentes organismos modelo como son la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, el ratón *Mus musculus* o el pez cebra *Danio rerio*.



Teratogenicidad de los retinoides

Diversos estudios demuestran el efecto teratógeno del ácido retinoico o algunos de sus análogos, como son el caso de la isotretinoína y el etretinato componentes fundamentales de las cremas indicadas para el tratamiento del acné o la psoriasis respectivamente.⁷⁻¹¹

Las dosis de retinoides que generan teratogenicidad en seres humanos son de 1mg/kg/día. La isotretinoína hace que se produzca un retraso en la eliminación de los metabolitos retinoides y produciéndose un aumento del paso placentario de éstos, lo que supone una exposición continua de esta sustancia con el tejido diana, que es el embrión. Sin embargo, el etretinato se metaboliza rápidamente pero sus metabolitos se almacenan en los tejidos incluso hasta tres años después del tratamiento.¹²

Los retinoides inducen una distorsión de las células de la cresta neural, o también llamadas neurocristopatías.¹³ Estas células migran formando el mesénquima frontonasal y los arcos branquiales, contribuyendo así a formar las estructuras óseas y conjuntivas del cráneo y la cara, pero también, los cojinetes endocárdicos, que participan en la cardiogénesis, los melanocitos de la piel y la coroides, células endocrinas de la médula suprarrenal y tiroides y la mayor parte del sistema nervioso periférico.

Concentraciones plasmáticas elevadas de esta sustancia durante las etapas tempranas de la embriogénesis puede inducir una muerte celular, llegando a producirse abortos espontáneos.¹³ Si el desarrollo embrionario sigue adelante pueden llegar a aparecer malformaciones del oído externo como son la microtia y la ausencia o disminución del conducto auditivo externo, dismorfias faciales como el paladar hendido, micrognatia o microstomía.¹⁴

Además aparecen alteraciones del sistema nervioso central tales como hidrocefalia, microcefalia o anencefalia e incluso atrofia del cerebelo. También

pueden aparecer alteraciones cardiacas como la tetralogía de Fallot o la interrupción del arco aórtico y alteraciones del timo y del paratiroides.¹⁴

Todo el conjunto de estas alteraciones es denominado embriopatía por ácido retinoico.



Microtia en lado derecho y anotia en lado izquierdo.
Tomado de: <http://synapse.koreamed.org>

En España si vemos el prospecto de una de estas cremas podemos leer las siguientes anotaciones:¹⁵

- Todas están indicadas para el tratamiento de formas graves de acné resistente a los ciclos adecuados de tratamiento convencional con preparados antibacterianos.
- Solo puede prescribirse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de retinoides por vía general para tratar el acné grave.
- Están contraindicados en mujeres embarazadas y madres lactantes. También para aquellas mujeres que están en edad fértil, salvo que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención de embarazo que son los siguientes:
 - El acné es grave y resistente al tratamiento antibacteriano.
 - La mujer entiende el riesgo de teratogénico de la crema.
 - La mujer entiende la necesidad de un seguimiento riguroso y mensual.

- La mujer entiende y acepta la necesidad de una anticoncepción eficaz ininterrumpida desde un mes antes de iniciar el tratamiento y hasta un mes después de concluirlo. Hay que emplear al menos, un método anticonceptivo y preferiblemente dos de naturaleza complementaria, incluido uno de barrera.
- Aunque la mujer presente amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- La mujer debe tener capacidad para cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Debe disponer de información y entender las posibles secuelas del embarazo y la necesidad de consultar de inmediato cuando exista riesgo de éste.
- La mujer entiende la necesidad y acepta someterse a una prueba de embarazo antes, durante y cinco semanas después de finalizar el tratamiento.
- La mujer debe reconocer que ha entendido los peligros y conoce las precauciones necesarias derivadas del uso de la isotretinoína.
- Estas condiciones también afectan a mujeres sin actividad sexual, a menos que el prescriptor considere que existen razones de peso para considerar que el riesgo de embarazo es nulo.

Advertencia en cápsulas que contienen ácido isotretinoico. Tomado de:
http://www.theodora.com/drugs/amnesteem_capsules_mylan_bertek.html#WARNINGS

CAUSES BIRTH DEFECTS



DO NOT GET PREGNANT



El embarazo representa por tanto una contraindicación absoluta para el tratamiento con este tipo de cremas. Si a pesar de llevar a cabo todas las prevenciones anteriormente mencionadas, se produce el embarazo durante el tratamiento o durante el mes posterior al tratamiento, el riesgo de malformaciones fetales severas y graves aumenta considerablemente.

En Estados Unidos se lleva a cabo desde el 1 de marzo de 2006 y de manera obligatoria un programa denominado iPLEDGE.¹⁶ Se trata de un programa que obliga a médicos y farmacéuticos a registrar la administración de cremas con retinoides o sus análogos como es la isotretinoína. Estas cremas tienen diferentes nombres comerciales pero los más conocidos son Accutane[®], Roacutan[®], Isdiben[®] o Acnemin[®].



Conclusiones e implicaciones para la práctica

Un gran número de mujeres en edad fértil utilizan cremas cuyo principio activo son los retinoides para tratar lesiones severas o moderadas de acné. Al igual que hacen a veces un uso abusivo de productos cosméticos, sin tener en cuenta que algunos de ellos pueden producir efectos teratógenos en el feto.

Lo más importante en nuestra labor como enfermeros es llevar a cabo un riguroso control de prevención de embarazo en aquellas mujeres que hagan uso de este tipo de cosméticos, así como evitar que lo usen aquellas mujeres que ya están embarazadas.

Para llevar a cabo una prevención de embarazo efectiva es imprescindible que realicemos una buena educación para la salud en el ámbito sexual y reproductivo desde las consultas de atención primaria principalmente. Para ello se debe tener en cuenta que en la actualidad hay un gran número de mujeres en edad fértil que no han recibido la información necesaria para prevenir un embarazo, se las debe informar sobre los diferentes métodos anticonceptivos, sus posibles efectos secundarios y de los métodos permanentes de esterilización como son la ligadura de trompas o la vasectomía.

Dentro de este grupo hay que prestar atención especial a las adolescentes, ya que suele ser más frecuente la aparición de embarazos no deseados en esta etapa, muchas veces debidos a que no han recibido una educación sexual buena. En esta etapa también es más frecuente la aparición de acné y esto, sumado a la preocupación que les supone dar una buena imagen corporal, puede hacer que consuman este tipo de cosméticos sin tener la información adecuada para ello.

Para que una mujer se conciencie de lo importante que es en estos casos prevenir un embarazo se le debe informar de los posibles efectos teratógenos



que pueden aparecer ante el consumo de retinoides durante el desarrollo embrionario y asegurarnos de que asume los riesgos que tiene quedarse embarazada estando en tratamiento con retinoides.

Durante el periodo de tratamiento con retinoides se debe llevar un control riguroso del ciclo menstrual de la mujer, así como la realización de pruebas de embarazo al inicio, mensualmente y al final del tratamiento con esta sustancia. Además si la mujer tiene intención de quedarse embarazada tras el tratamiento, debe esperar un mínimo de cinco semanas tras la última dosis para asegurarnos de que los depósitos de retinoides que se han ido acumulando durante el tratamiento están prácticamente agotados y no suponen un riesgo teratógeno.

En el caso de que el embarazo siguiera adelante, bien por una decisión de la propia paciente o por la mala información recibida, y que se tuviera la certeza de que el feto está malformado, se debe prestar especial atención al ámbito psicológico de la mujer embarazada e informarle de la posibilidad de que pueda producirse un aborto espontáneo debido a la inviabilidad del feto, además explicarle el tipo de malformación, la posibilidad de corrección quirúrgica de ésta y del pronóstico del bebé. Ya que como es habitual en el embarazo la mujer tiene dudas y en situaciones complicadas, como son éstas, tienen una gran confusión sobre el transcurso de los hechos, dudas sobre qué pasará con su bebé, si sabrán llevar a cabo su papel como madres, etc. la enfermera debe facilitar una fácil comprensión de la situación y prestarle un gran apoyo emocional.

Además la enfermera responsable de estas pacientes, debe informarles de la existencia de un Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas, del Instituto Carlos III, que estudia los casos de malformaciones congénitas o enfermedades raras y prestan todo tipo de ayudas a los papas de estos niños y saber que existe un servicio de información telefónica sobre teratógenos (SITTE): 918222435, que es un servicio gratuito dirigido a los profesionales de la salud.



En cuanto a las mujeres embarazadas o aquellas que tengan previsto quedarse embarazadas sería aconsejable que siguieran las siguientes recomendaciones para prevenir que puedan aparecer malformaciones:

1. Debe saber que algunos productos cosméticos llevan en su composición sustancias perjudiciales para la madre y para el bebe que viene en camino.
2. Debe barajar la posibilidad de sustituir sus productos cosméticos habituales por otros de origen natural.
3. No utilizar tratamientos cosméticos que se lleven a cabo con aparatos, pero sí aquellos que se realizan de forma manual.
4. Mirar la composición de los productos cosméticos que utilizan a diario y si tienen alguna duda consultar con su médico o matrona.
5. No es recomendable el uso de cremas antienvjecimiento que contengan retinol durante el embarazo.



Bibliografía

1. Hijona Elósegui J.J. Factores asociados al aborto espontáneo [Tesis doctoral]. Granada, España: Universidad de Granada; 2009.
2. Unión Europea. Directiva 76/768/CEE del Consejo de 27 de julio de 1976, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de productos cosméticos. Diario Oficial de la Unión Europea L 262 de 27.9.1976, p. 169.
3. Unión Europea. Reglamento (CE) nº 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de noviembre de 2009, sobre los productos cosméticos. Diario Oficial de la Unión Europea L342/59 de 22.12.2009.
4. Pérez- Landeiro A, Allende-Brandés M.A, Agustín Fernández M.J, Palomo Palomo P. Teratogénesis: clasificaciones. Servicio de Farmacia. Clínica Quirón de Zaragoza, 2002; 26 (3), p.171-177.
5. Jouve de la Barreda N. Defectos congénitos y discapacidad. Universidad de Alcalá de Henares. Departamento de Biología Celular y Genética, 2009, p. 407-422.
6. Martínez Fraga J. Cosmetología [Apuntes]. Tema 3: Los cosméticos: Características generales. CFGM de Peluquería, 14.4.2012.
7. Loureiro KD, Kao KK, Jones KL, Alvarado S, Chavez C, Dick L, Felix R, Johnson D, Chambers CD. Minor malformations characteristic of the retinoic acid embryopathy and other birth outcomes in children of women exposed to topical tretinoin during early pregnancy. American journal of medical genetics. 2005 Julio 15; 136 (2): 117-21.
8. Lee GS, Liao X, Shimizu H, Collins MD. Genetic and pathologic aspects of retinoic acid-induced limb malformations in the mouse. Birth defects research. Clinical and molecular teratology. 2010 October; 88 (10): 863-82.
9. Yook JH, Han JY, Choi JS, Ahn HK, Lee SW, Kim MY, Ryu HM, Nava-Ocampo AA. Pregnancy outcomes and factors associated with voluntary pregnancy termination in women who had been treated for acne with



- isotretinoin. *Clinical Toxicology* (Philadelphia). 2012 December; 50(10):896-901.
10. Malvasi A, Tinelli A, Buia A, De Luca GF. Possible long-term teratogenic effect of isotretinoin in pregnancy. *European Review for Medical Pharmacology Sciences*. 2009 Sep-Oct; 13(5):393-6.
 11. Lee SM, Kim HM, Lee JS, Yoon CS, Park MS, Park KI, Namgung R, Lee C. A case of suspected isotretinoin-induced malformation in a baby of a mother who became pregnant one month after discontinuation of the drug. *Yonsei Medical Journal*. 2009 Jun 30; 50(3):445-7.
 12. Troncoso Sch M, Rojas HC, Bravo CE. Isotretinoin embryopathy. Report of one case. *Revista Médica chilena* 2008 Junio; 136 (6): 763-6.
 13. González Otero T, Arias Gallo J, Lassaletta Atienza L, Martorell Martínez V. Malformaciones craneofaciales y su tratamiento. *Nascer e Crescer*, 2003, vol. XII, nº 4: 293-297.
 14. Tejerizo-López LC, Tejerizo-García A, Nava E, García-Robles RM, Sánchez Sánchez NM, Leiva A, Morán E, Corredera F, Pérez-Escanilla JA, Benavente JM. Embriopatía asociada a la isotretinoína. *Clínica e investigación en ginecología y obstetricia. Hospital Virgen de la Vega Salamanca*. Volumen 30. Numero 1. Enero 2003.
 15. *Vademecum Internacional Medicom*. Medimedia-Medicom, S.A. edición 46. Madrid 2005.
 16. Abrams L, Maibach E, Lyon-Daniel K, Feldman SR. What is the best approach to reducing birth defects associated with isotretinoin? *PLoS Medicine*. 2006 November; 3 (11): e483.
 17. Moerike S, Pantzar JT, De Sa D. Temporal bone pathology in fetuses exposed to isotretinoin. *Pediatric and development pathology: the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*. 2002 Julio- Agosto; 5 (4): 405-9.
 18. Chapman MS. Vitamin a: history, current uses, and controversies. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2012 March; 31 (1): 11-6.



19. Linney E, Donerly S, Mackey L, Dobbs-McAuliffe B. The negative side of retinoic acid receptors. *Neurotoxicology and teratology*. 2011 November-December; 33(6): 631-40.
20. Elizabeth H. Heller and Norman J. Shiffman. Synthetic retinoids in dermatology. *Canadian Medical Association Journal*. May 15, 1985; 132(10): 1129–1136.
21. Julio Nazer H. Prevención primaria de los defectos congénitos. *Revista Médica chilena*. 2004; 132: 501-508.
22. Spézia F, Barrow PC. The teratology testing of cosmetics. *Methods in Molecular Biology*. 2013; 947: 91-4.
23. Lee LM1, Leung CY, Tang WW, Choi HL, Leung YC, McCaffery PJ, Wang CC, Woolf AS, Shum AS. A paradoxical teratogenic mechanism for retinoic acid. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America*. 2012 August 21; 109(34): 13668-73
24. Cruz Gallo R. Vitamina A, carotenoides pro y no provitamina A. Instituto de Investigación para el Desarrollo de la Nutriología. 2007; 1 (2): 72-76.
25. McElhatton P Teratogenos- segunda parte. Servicio Nacional de Información sobre Teratología de Reino Unido. *Revista Cubana de farmacología*. 2003; 37 (2).
26. Hernández Triana M, Porrata Maury C, Jiménez Acosta S. Toxicidad de la vitamina A en el embarazo. 1998; 11(3): 153-60.
27. Zhao X, Sirbu IO, Mic FA, Molotkova N, Molotkov A, Kumar S, Duester G. Retinoic acid promotes limb induction through effects on body axis extension but is unnecessary for limb patterning. *Current Biology*. 2009 June 23; 19(12): 1050-7.
28. Crandall J, Sakai Y, Zhang J, Koul O, Mineur Y, Crusio WE, McCaffery P. 13-cis-retinoic acid suppresses hippocampal cell division and hippocampal-dependent learning in mice. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America*. 2004 April 6; 101(14): 5111-6



29. Adams J. The neurobehavioral teratology of retinoids: a 50-year history. Birth defects research. Clinical and molecular teratology. 2010 October; 88(10): 895-905.
30. Christian MS , Mitala JJ, Powers WJ Jr, McKenzie BE, Latriano L. A developmental toxicity study of tretinoin emollient cream (Renova) applied topically to New Zealand white rabbits. Journal of the American Academy of Dermatology. 1997 March; 36 (3 Pt 2): 67-76.
31. Nau H. Teratogenicity of isotretinoin revisited: species variation and the role of all-trans-retinoic acid. Journal of the American Academy of Dermatology. 2001 November; 45(5): 183-7.
32. Solari AJ. Genética humana: fundamentos y aplicaciones en medicina. Buenos Aires. Médica Panamericana. 3ª edición. 2007. P. 350-356.
33. Kenneth Lyons J. Patrones reconocibles de malformaciones humanas. Elsevier Saunders. 6ª edición, Madrid, 2007.