

Teratogénesis y exposición a retinoides

Teratogenesis and exposure to retinoids

Ingara Cristina James ¹, Monica Lizet Perez Sanchez ¹, José Fernando Gómez Urrego ²,
Lina Johanna Moreno Giraldo ¹

¹ Especialización en Pediatría, Universidad Libre, Cali, Colombia

² Especialización en Pediatría, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

Correspondencia: Monica Lizet Perez Sanchez.
molips0430@gmail.com

Recibido: 02 mayo 2021

Aceptado: 29 septiembre 2021

Publicado: 30 diciembre 2021

Palabras clave: teratogénesis, isotretinoína, anomalías congénitas, malformaciones, acné nodular severo

Keywords: teratogenesis, isotretinoína, congenital abnormalities, malformations, severe nodular acne

Citación: Perez SML. Teratogenesis and exposure to retinoids. *ijEPH*. 2021; 4(2): e-8707. Doi: 10.18041/2665-427X/ijeph.2.8707.

Conflicto de interés: declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Resumen

Antecedentes: La Isotretinoína es un análogo de vitamina A aprobado para el tratamiento de acné nodular severo y acné resistente a tratamientos de primera línea. Este tratamiento contrarresta los factores fisiopatológicos principales generadores de acné pero con el potencial riesgo de efectos teratogénicos durante el embarazo.

Objetivo: Describir un caso clínico de un paciente con malformaciones múltiples y exposición in útero a Isotretinoína.

Caso clínico: Lactante femenina de 1 mes y 9 días de vida, primer embarazo de madre con uso diario de Isotretinoína durante las primeras 6 semanas de gestación y suspendida una vez se conoce el estado de embarazo. Examen físico al nacimiento con dolicocefalia, hipertelorismo, orejas de baja implantación y microtia derecha, hoyuelos preauriculares con apéndices rudimentarios en conducto auditivo, cantos pronunciados y micrognathia. En los estudios se detecta hipoplasia del vermix cerebeloso, ductus arterioso y foramen oval permeable.

Conclusión: El uso de análogos de vitamina A es frecuente en la práctica clínica, se conocen sus beneficios en el control del acné nodular severo. Es esencial tener claro su alto riesgo de teratogenicidad. Ante la exposición in útero se requiere una búsqueda activa de posibles malformaciones y una consejería genética adecuada

Abstract

Background: Isotretinoin is a vitamin A analog approved for the treatment of severe nodular acne and acne resistant to first-line treatments. This treatment counteracts the main pathophysiological factors generating acne but with the potential risk of teratogenic effects during pregnancy.

Objective: To describe a clinical case of a patient with multiple malformations and in utero exposure to Isotretinoin.

Clinical case: Female infant one month and nine days old, first pregnancy of mother with daily use of Isotretinoin during the first six weeks of gestation and discontinued once the pregnancy status was known. Physical examination at birth with dolichocephaly, hypertelorism, low-set ears and right microtia, preauricular dimples with rudimentary appendages in the auditory canal, pronounced ridge and micrognathia. Studies showed hypoplasia of the cerebellar vermis, ductus arteriosus and patent foramen ovale.

Conclusion: The use of vitamin A analogues is frequent in clinical practice, their benefits in the control of severe nodular acne are known. It is essential to be clear about its high risk of teratogenicity. In utero exposure requires an active search for possible malformations and appropriate genetic counseling.



**UNIVERSIDAD
LIBRE**

ISSN: 2665-427X

Introducción

La Isotretinoína es un análogo de vitamina A, aprobado para el tratamiento del acné nodular severo y acné resistente a los tratamientos de primera línea. Este tratamiento ha logrado impactar en los factores fisiopatológicos principales generadores de acné: La reducción significativa de la producción de sebo al inhibir el crecimiento de *Propionibacterium acnes*, reduciendo la hiperqueratización folicular fundamental en el acné comedogénico. Este medicamento genera un efecto inmunomodulador reduciendo los receptores toll-like tipo 2 en el monocito (1-3).

Este medicamento ha modificado el tratamiento de acné con buena efectividad siendo popular entre médicos y pacientes, al punto de ser usado frecuentemente en acné con compromiso más leves, estimándose hasta un 70% de las prescripciones para acné que no cumplen los criterios para su uso (4).

La Isotretinoína se descubrió en 1913, en 1954 se reportaron los primeros casos de malformaciones fetales en ratas, debido a la exposición de elevadas dosis de vitamina A (5,6). En 1982 se autorizó el uso de Isotretinoína en Estados Unidos para el manejo del acné y en los 12 meses siguientes se presentaron 29 casos de teratogenicidad asociada al medicamento (1).

A partir de su autorización en varios países se han generado múltiples programas que buscan prevenir este riesgo. En Europa el programa de prevención del embarazo (PPP) y en Estados Unidos el programa iPledge. Buscan asegurar información y acompañamiento a las mujeres que están en tratamiento con este medicamento. A pesar de ello, persisten los embarazos durante el tratamiento (7). La administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés), reportó un total de 6,740 embarazos en mujeres con este tratamiento entre 1999 - 2017, de estos 1,896 embarazos terminaron en abortos espontáneos o inducidos (8). El riesgo de malformaciones fetales se ha calculado entre 18 - 28% de embarazos que se llevan a término. Por esta razón, la FDA le otorga en la clasificación de riesgo durante el embarazo una categoría X en seguridad (8,9).

En Colombia, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) contraindicó el uso de isotretinoína en toda mujer fértil excepto cuando presenta acné quístico grave y resistente a tratamientos convencionales. Se recomienda la aplicación de un método anticonceptivo durante un mes antes de empezar el tratamiento sin haberlo interrumpido y una prueba de embarazo negativa, once días antes de iniciar el tratamiento (10).

Revisión

Isotretinoína es un retinoide sintético, utilizado para el tratamiento de acné severo. Se estima que existe un riesgo entre 18-28% de causar defectos congénitos en un recién nacido expuesto a este medicamento in útero, siendo los hallazgos más frecuentes malformaciones craneofaciales, cardiovasculares, trastornos del tubo neural y malformaciones tímicas (5,8,11). Adicionalmente hasta en el 60% de los niños sin defectos físicos evidentes se ha reportado una disfunción neurocognitiva o trastornos del comportamiento(1).

Sus efectos teratogénicos se han evidenciado en varios estudios. El consumo de isotretinoína demostró mayor prevalencia de defectos congénitos relacionados principalmente por inadecuada migración de las células de la cresta neural (12-14). El consumo elevado de vitamina A como suplemento nutricional también ha manifestado estos efectos. Se toma en consideración que la vitamina A es esencial para la embriogénesis, el crecimiento y la diferenciación epitelial. Sus precursores animal y vegetal (carotenoides) se convierten en retinol posterior a su absorción. Estudios experimentales en animales han indicado que los retinoides no carotenoides son teratogénicos (12-14).

El tiempo crítico de exposición a isotretinoína esta entre la semana 2-5 posconcepción, pero el riesgo persiste elevado en otros periodos y a distintas dosis terapéuticas (4). La etapa de desarrollo del feto en el que se expone al fármaco puede generar diferentes manifestaciones: entre la concepción y los 17 días de gestación, el mayor riesgo es la pérdida del producto de la concepción. En la etapa embrionaria que ocurre entre 18-55 días, es la etapa de la organogénesis, con alto riesgo de generar malformaciones fetales. La tercera etapa, la fetal, entre el día 56 y 280, en esta etapa se genera el crecimiento fetal con una relativa resistencia a la teratogénesis sin generar malformaciones graves, pero si generándose daño por toxicidad del fármaco ya que hay mayor paso placentario, pero inmadurez hepática y renal. Por último está la etapa perinatal donde persiste la inmadurez de los mecanismos de depuración por lo cual se puede genera un daño según la dosis de exposición (15,16).

Adicionalmente el embarazo genera unas modificaciones importantes en la farmacocinética de los medicamentos y el riesgo de exposición al feto. La absorción de los medicamentos orales puede alterarse durante el embarazo especialmente durante los primeros meses donde se presenta náuseas y vómito, en conjunto con una disminución de la producción de ácido gástrico y disminución de la motilidad intestinal lo que altera la absorción de estos. La distribución de los medicamentos puede aumentarse ya que el embarazo genera un aumento de gasto cardiaco, volumen de eyección y aumento del volumen plasmático. El metabolismo de los medicamentos también se modifica, aumentándose el aclaramiento de los medicamentos por vía hepática, como también la actividad enzimática encarga del metabolismo de múltiples medicamentos. Por último, la eliminación medicamentosa puede alterarse especialmente aquella asociada a eliminación renal donde la tasa de filtración aumenta con la progresión del embarazo, generando un aumento de la eliminación de los medicamentos metabolizados por este medio como es el caso de la Isotretinoína (17).

Por estas razones se recomienda a los pacientes diferir un embarazo hasta un mes después de terminado el tratamiento con este fármaco, tiempo determinado en 5 vidas medias para la eliminación del fármaco, aunque existe evidencia de que la vida media del medicamento pueda ser más variable, entre 5.3 horas hasta 7 días, por lo cual una ventana de 3 meses puede ser más apropiada (11,18).

La embriopatía por Isotretinoína genera principalmente compromiso del SNC, malformaciones cardiacas y malformaciones craneofaciales (4). Entre el compromiso del sistema nervioso central, se presenta frecuentemente hidrocefalia, microcefalia,

agenesia del vermix, atrofia cerebelosa, quistes de la fosa cerebelosa posterior, como hallazgos más frecuentes (19). En el caso clínico presentando estos hallazgos de agenesia del vérmix se reportó en los estudios solicitados al nacer. Se ha evidenciado que el exceso de vitamina A o en este caso el uso de análogos de esta, llevan a alteración en la migración de células de la cresta neural generando las malformaciones descritas (20). La Isotretinoína se ha visto implicada en las estructuras que embriológicamente derivan las crestas neurales y el cerebro posterior, la placa ectodérmica de la cual derivan estas estructuras proporciona los cuatro arcos braquiales de donde adicionalmente derivan las estructuras faciales y de línea media lo que explica las malformaciones tímicas y cardíacas que también se asocian a esta entidad (14,19).

Las malformaciones creaneofaciales más frecuentes son anotia, microtia y agenesia o estenosis del conducto auditivo externo, pero adicionalmente se han descrito otros hallazgos menos frecuentes como la implantación baja de las orejas, micrognatia, microstomía, hipertelorismo y ensilladura nasal marcada (14,19). Hallazgos que se han asociado a los mismos mecanismos descritos asociados al sistema nervioso central. Las células de la cresta neural forman el tejido esquelético y conectivo de los arcos braquiales, del primer y segundo arco braquial se desarrollan las principales estructuras faciales incluyendo los oídos, lo que explica las malformaciones evidenciadas al generarse una alteración en la migración de estas células (14). El paciente descrito presentó microtia derecha, facies dismórficas, hipertelorismo, baja implantación de las orejas, adicionalmente un estudio de potenciales auditivos derechos anormales secundario a la microtia derecha.

Adicionalmente es frecuente encontrar malformaciones cardíacas entre estas la transposición de grandes vasos, tetralogía de Fallot, interrupción del arco aórtico, ventrículo derecho con doble salida y arteria subclavia retroesofágica como las presentaciones más frecuentes (19). Las malformaciones cardíacas se han asociado a las alteraciones de la migración de células de la cresta neural. En un estudio se evidenció que la exposición a Isotretinoína interrumpía la diferenciación mesodérmica en el proceso de desarrollo cardíaco (21). El paciente presentó ductus arterioso persistente y foramen oval restrictivo en ecocardiograma transtorácico al nacer, hallazgo que pueden presentarse frecuentemente en el momento del nacimiento y requieren un seguimiento por parte de cardiología.

Se ha asociado a exceso de retinoides las alteraciones tímicas como es la ectopia, la hipoplasia o ausencia de este que tendrán un impacto en el sistema inmunitario de estos pacientes (19). Se generan adicionalmente alteraciones en el desarrollo tiroideo estructuras que se derivan del cuarto arco braquial y determinadas por una adecuada migración de células de la cresta neural (22).

Por la evidencia de todo este abanico de malformaciones derivadas del uso de Isotretinoína durante la gestación se han generado programas nacionales en varios países que incentivan al adecuado uso de Isotretinoína (4). A pesar de que se reconozca su capacidad teratogénica hace más de 30 años continúa ocurriendo la presencia de teratogenicidad asociada a ésta. El programa iPledge instaurado a partir de 2006 busca disminuir la exposición a Isotretinoína y con el inicio de este se ha visto una reducción progresiva de embarazos, hallazgo que atribuyen a un mejor acceso de anticonceptivos, un uso más frecuente de

anticonceptivos de larga duración en la población juvenil, pero a pesar de contar con este tipo de programas persiste el reporte de embarazos, abortos y malformaciones asociados al uso de este medicamento (8). Es esencial reconocer y realizar una búsqueda de las posibles malformaciones asociadas a esta terapia en los pacientes que pueden estar en riesgo. Se debe realizar un adecuado asesoramiento de los métodos anticonceptivos durante el tratamiento y asegurarse de que el paciente este siendo adherente a esto durante la exposición.

Caso clínico

Paciente femenina de un mes y nueve días de edad, producto de un primer embarazo. Nació a término con 39 semanas, con bajo peso para la edad gestacional de 2,450 g, talla 48 cm y perímetro cefálico de 32.5 cm. Presentó una depresión neonatal transitoria, que no requirió reanimación neonatal, ni intubación orotraqueal. Al nacimiento se evidenció una microtia derecha, facies dismórficas, hipoplasia del vermix cerebeloso, ductus arterioso y foramen oval permeable. Al interrogatorio la madre refirió el uso de Isotretinoína diaria durante las primeras 6 semanas de gestación para el tratamiento del acné facial, desconociendo su estado de gravidez.

El examen físico, al primer mes de vida reveló un perímetro cefálico 35 cm (-1 a -2 desviaciones estándar (DE)), talla de 49.5 cm (talla para la edad - 2.34 DE), peso de 3.2 kg (peso para la edad - 2.5 DE), dolicocefalia, hipertelorismo, orejas de baja implantación con microtia derecha, hoyuelos preauriculares, apéndices rudimentarios en conducto auditivo, cantos pronunciados y micrognatia. Evaluación ocular normal sin otros hallazgos.

Entre los estudios realizados se documentó ecocardiograma con ductus arterioso tortuoso sin repercusión hemodinámica, foramen oval restrictivo, corazón de estructura y función normal, potenciales auditivos alterados en oído derecho, normal en oído izquierdo, con ecografía renal normal, cariotipo en líquido amniótico 46XX, y array CGH posnatal sin detección de ninguna variante en el número de copias clínicamente relevante.

Conclusión

El uso de análogos de vitamina A es frecuente en la práctica clínica, se conocen sus beneficios en el control del acné nodular severo, sin embargo, así se conoce de sus beneficios es esencial tener claridad del alto riesgo de teratogenicidad que conlleva. Se debe dar adecuada información al paciente sobre los riesgos, la importancia de una adecuada anticoncepción y en el caso de un embarazo durante el tratamiento con este medicamento reconocer los efectos para el recién nacido. Se requiere una búsqueda activa de las posibles malformaciones asociadas para dar adecuada consejería para el paciente y su familia.

Referencias

1. Kovitwanichkanont T, Driscoll T. A comparative review of the isotretinoin pregnancy risk management programs across four continents. *Int J Dermatol.* 2018; 57(9): 1035-46. doi: 10.1111/ijd.13950.

2. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13-cis retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol.* 2006; 126(10): 2178-89. doi: 10.1038/sj.jid.5700289.
3. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, Dai JP, Cong Z, Nelson AM, et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated tlr-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol.* 2012; 132(9): 2198-205. doi: 10.1038/jid.2012.111.
4. Garcia-Bournissen F, Tsur L, Goldstein LH, Staroselsky A, Avner M, Asrar F, et al. Fetal exposure to isotretinoin-An international problem. *Reprod Toxicol.* 2008; 25(1): 124-8. doi: 10.1016/j.reprotox.2007.10.005.
5. Piersma AH, Hessel EV, Staal YC. Retinoic acid in developmental toxicology: Teratogen, morphogen and biomarker. *Reprod Toxicol.* 2017; 72: 53-61. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.05.014.
6. Szymański Ł, Skopek R, Palusińska M, Schenk T, Stengel S, Lewicki S, et al. Retinoic Acid and Its derivatives in skin. *Cells.* 2020; 9(12): 2660. doi: 10.3390/cells9122660
7. Gheysen W, Kennedy D. An update on maternal medication-related embryopathies. *Prenat Diagn.* 2020; 40(9): 1168-77. doi: 10.1002/pd.5764.
8. Tkachenko E, Singer S, Sharma P, Barbieri J, Mostaghimi A. US Food and Drug Administration reports of pregnancy and pregnancy-related adverse events associated with isotretinoin. *JAMA Dermatol.* 2019; 155(10): 1175 -1179. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1388.
9. Cerrizuela S, Vega-Lopez GA, Aybar MJ. The role of teratogens in neural crest development. *Birth Defects Res.* 2020; 112(8): 584-632. doi: 10.1002/bdr2.1644.
10. Instituto de vigilancia de medicamentos y alimentos. Registro de medicamentos. Bogotá: Invima.
11. Choi JS, Koren G, Nulman I. Pregnancy and isotretinoin therapy. *Can Med Assoc J.* 2013; 185(5):411-3. doi: 10.1503/cmaj.120729
12. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic Acid Embryopathy. *N Engl J Med.* 1985; 313(14): 837-41. doi: 10.1056/NEJM198510033131401.
13. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen USDT, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin a intake. *N Engl J Med.* 1995; 333(21): 1369-73. doi: 10.1056/NEJM199511233332101.
14. Williams AL, Bohnsack BL. What's retinoic acid got to do with it? Retinoic acid regulation of the neural crest in craniofacial and ocular development. *Genesis.* 2019; 57(7-8): e23308. doi: 10.1002/dvg.23308.
15. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk.* Eight edition. Philadelphia Baltimore New York: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
16. Hansen WF, Yankowitz J. Pharmacologic therapy for medical disorders during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2002; 45(1): 136-52. doi: 10.1097/00003081-200203000-00014.
17. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015; 39(7): 512-9. doi: 10.1053/j.semperi.2015.08.003
18. Henry D, Dormuth C, Winqvist B, Carney G, Bugden S, Teare G, et al. Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy. *Can Med Assoc J.* 2016; 188(10): 723-30. doi: 10.1503/cmaj.151243.
19. Tejerizo-López LC, Tejerizo-García A, García-Robles RM, Sánchez Sánchez MM, Leiva A, Morán E, et al. Embriopatía asociada a la isotretinoína. *Clín Investig Ginecol Obstet.* 2003; 30(1): 27-36.
20. Maden M, Holder N. Retinoic acid and development of the central nervous system. *BioEssays.* 1992; 14(7): 431-8. doi: 10.1002/bies.950140702.
21. Liu Q, Van Bortle K, Zhang Y, Zhao MT, Zhang JZ, Geller BS, et al. Disruption of mesoderm formation during cardiac differentiation due to developmental exposure to 13-cis-retinoic acid. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 12960. doi: 10.1038/s41598-018-31192-0.
22. Jarvis BL, Johnston MC, Sulik KK. Congenital Malformations of the External Middle, and Inner Ear Produced by Isotretinoin Exposure in Mouse Embryos. *Otolaryngol Neck Surg.* 1990; 102(4): 391-401. doi: 10.1177/019459989010200414.

©Universidad Libre 2021. Licence Creative Commons CCBYNC-ND-4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

