

## Revisión Bibliográfica

# Teratogénesis por retinoides. El caso de México

## Teratogenesis caused by retinoids. The case of Mexico

Yoana Angélica Castañón Suárez, María de Lourdes Mayet Cruz

Departamento de Farmacia, Facultad de Química,  
Universidad Nacional Autónoma de México

---

### Resumen

Los retinoides son utilizados vía oral ó tópica en la edad reproductiva para el tratamiento del acné y el fotodaño, su uso está relacionado con malformaciones en recién nacidos de madres que consumieron estos productos al inicio del embarazo. Los retinoides son liposolubles y pueden acumularse en tejido adiposo, provocando malformaciones aún 2 años después de consumirlos, éstas pudieran generarse al llegar estos compuestos a las primeras células del embrión y entrar al núcleo celular uniéndose con su receptor (RAR). El complejo ácido retinoico-receptor puede regular la transcripción de diversos genes moduladores (HOX). En México no se localizaron registros de notificaciones voluntarias de sospecha de reacciones adversas al presentarse malformaciones en recién nacidos, dificultándose el poder evaluar en la población la incidencia de esta reacción adversa causada por el uso de retinoides.

---

### Abstract

Retinoids are used orally or topically in the reproductive age for the treatment of acne and damage caused by sunrays, its use is associated with malformations in newborns of mothers who consumed these substances in the first stages of pregnancy. Retinoids are liposoluble molecules and are able to accumulate in adipose tissue, causing malformations even 2 years after being consumed, these malformations could be generated when this substances arrive to the embryo's young cells and they enter to the cell nucleus joining to its receptor (RAR). The complex retinoic acid-receptor can regulate the transcription of several modular genes (HOX). In Mexico no records have been found of voluntary notifications about suspected adverse reactions when malformations occur in newborns, making it difficult to evaluate in the population the incidence of this adverse reaction caused by the use of retinoids.

---

**Palabras clave:** teratogénesis, isotretinoína, ácido retinoico, acné vulgar, genes moduladores

**Key words:** teratogenesis, isotretinoin, retinoic acid, acne vulgaris, regulatory gene

---

### Correspondencia:

Yoana Angélica Castañón Suárez  
Av. Sonora Norte No.9 Barrio de Santa Martha, Milpa Alta, México D.F. CP: 12000  
Tel: 58 44 00 84  
e-mail: finesunrise2007@hotmail.com

Fecha de recepción: 29 de junio de 2012  
Fecha de recepción de modificaciones:  
29 de noviembre de 2012  
Fecha de aceptación: 21 de enero de 2013

## Introducción

En México son comercializados un gran número de medicamentos que presentan un elevado potencial teratogénico y que pudieran ser adquiridos sin receta por una paciente durante sus primeros meses de embarazo.

Un embarazo debe ser considerado como un estado fisiológico especial durante el cual la automedicación no es recomendable y por tanto debe ser atendido siempre por un médico.

La teratogénesis se define como el proceso por el cual se producen anomalías estructurales o funcionales durante el desarrollo embrionario debidas a la exposición a: agentes ambientales (rayos X o rayos gamma), padecimientos de enfermedades durante el embarazo (rubéola o sífilis), ingestión de fármacos contraindicados en el embarazo (como isotretinoína o ácido valproico), uso de sustancias de abuso (cocaína o alcohol) o por mutaciones de novo. Las investigaciones de las últimas dos décadas han señalado el origen prenatal de otras alteraciones que no son de índole morfológico, tales como defectos mentales, incapacidad reproductiva, disfunción metabólica, incoordinación motora, neoplasias (proliferación anormal de un tejido, puede ser benigno o maligno), disfunción inmunológica y otras alteraciones provocadas por defectos en sistemas u órganos (corazón, riñón, hígado, etc.) que puedan presentarse sin manifestar cambios morfológicos detectables.<sup>1</sup>

Durante la mitad del siglo XX la vitamina A se consideró “la vitamina de la piel”,<sup>2</sup> porque se le habían encontrado muchas propiedades benéficas por ejemplo antioxidante y como ayudante de la cicatrización,<sup>3</sup> en dermatología, los retinoides han demostrado tener efectos beneficiosos combatiendo el acné, la psoriasis, las queratosis actínicas y los signos de foto envejecimiento/envejecimiento cutáneo.<sup>4</sup> La vitamina A se debe administrar en casos de deficiencia previsible por mala alimentación o por interferencia en los mecanismos de absorción; 1 equivalente de retinol=1mg de retinol= 3.3 U de Vitamina A.<sup>5</sup>

Cuando son ingeridos por vía oral los carotenoides (vitamina A), son hidrolizados en la mucosa intestinal por la enzima  $\beta$ -caroteno deshidrogenasa y transformados en retinaldehído, pero otra parte es absorbida como tal e incorporada a los quilomicrones (lipoproteínas sintetizadas en el epitelio del intestino caracterizadas por poseer baja densidad y gran diámetro). Los carotenoides pueden depositarse en tejidos (p. ej. el adiposo) o pasar al hígado, donde serán biotransformados por la  $\beta$ -caroteno dioxigenasa; una molécula de  $\beta$ -caroteno origina dos moléculas de retinaldehído.<sup>6</sup>

El retinol puede sufrir  $\beta$ -glucoronidación y ser eliminado en la bilis; el retinaldehído se puede oxidar irreversiblemente en ácido retinoico y productos sucesivos que son eliminados por diversas vías. En conjunto, entre el 30% y el 60% de una dosis de Vitamina A se elimina en el transcurso de una semana; el resto se almacena en el organismo.<sup>5</sup>

Tradicionalmente los retinoides fueron considerados como compuestos derivados de la vitamina A. En los últimos tiempos se ha aplicado esta clasificación para incluir la serie de nuevos compuestos sintéticos que comparten mecanismos de acción similares a los retinoides naturales (isotretinoína, tretinoína, acitretina, etretionato, tazaroteno, entre otros).<sup>4</sup> Los compuestos derivados de la vitamina A desempeñan un papel esencial en procesos de los mamíferos superiores como el desarrollo (entre ellos el ocular), la angiogénesis y la homeostasis dermatológica.

Uno de los derivados de la Vitamina A, la tretinoína se emplea en la leucemia promielosítica aguda.<sup>5</sup> Otro derivado de la Vitamina A, la isotretinoína se emplea en el acné conglobata y el acné vulgar, también en otras alteraciones de la queratinización (ictiosis, queratosis palmar y plantar, enfermedad de Darier, eritroqueratodermia, queratoacantoma, dermatosis acantolítica, etc.).<sup>5</sup> La acitretina sirve como tratamiento contra la psoriasis y combate trastornos de la queratinización, y el bexaroteno sirve para tratar el linfoma cutáneo de células T.

La mayoría de los retinoides orales y tópicos son utilizados para combatir el acné, un padecimiento común en la adolescencia producido por varios factores:

Los cuatro factores etiopatógenos del acné vulgar.<sup>7-9</sup>

1- Hipersecreción sebácea inducida por la acción de los andrógenos. La glándula sebácea holocrina transforma gracias a la  $\alpha$  reductasa, la testosterona en metiltestosterona, que causa hipertrofia e hiperfusión de la glándula sebácea androgenodependiente.

2- Hiperqueratosis folicular. Debido a la disminución del ácido linoleico, el cual controla el depósito de queratina en el folículo piloso, se produce taponamiento folicular.

3- Flora microbiana folicular. *Propionibacterium acnes*, bacteria anaerobia flora habitual en los folículos pilosos, es lipofílica por lo cual aumenta cuando hay exceso de sebo e induce la inflamación.

4- Inflamación. Se realiza en el folículo de la piel y alrededor de

él, se debe a una quimiotaxis de polimorfos nucleares causada por el bacilo del acné y la activación de la cadena del complemento, pero también por la acción muy irritante de los ácidos grasos libres que derivan de los triglicéridos de sebo y por la actividad de una lipasa producida por el mismo bacilo.

La isotretinoína es un retinoide sintético que interactúa con los receptores específicos para el ácido retinoico. ayuda a combatir el acné reduciendo el tamaño de la glándula sebácea, disminuyendo en forma significativa la producción de sebo y también reduce la adhesividad celular eliminando el taponamiento folicular y por tanto la formación de comedones. Se acerca al medicamento ideal<sup>7-9</sup> porque tiene las siguientes acciones: antiseborreica, queratolítica y, en forma indirecta actúa en *Propionibacterium acnes* y sobre la inflamación.

Son teratógenas la isotretinoína, la tretinoína y el etretinato, por ello están contraindicadas en el embarazo y dada su persistencia en el organismo se recomienda evitar el embarazo durante 2 años después de interrumpir su administración.<sup>9</sup>

La isotretinoína se absorbe por vía oral con un tiempo máximo de 2 a 4 horas y se fija abundantemente a la albúmina plasmática, su tiempo de vida media es de 10 a 20 horas y no se produce acumulación con dosis repetidas.<sup>5</sup>

El trazaroteno en aplicación tópica sobre la piel tiene una biodisponibilidad de 0.1 a 5% según el modelo de aplicación. Se metaboliza en el principio activo ácido trazaroténico, el cual es inactivado en el hígado, su tiempo de vida media de eliminación es de 18 horas. La retención cutánea es prolongada (Tabla 1).<sup>5</sup>

Hay que recordar que antes de los veinte años de edad el acné se controla y las metas del tratamiento son reducir en lo posible las lesiones y evitar secuelas; después de esa edad ya se puede hablar de curación y el objetivo será corrección de las marcas que hayan quedado. La industria farmacéutica recomienda una prueba de embarazo al inicio de un tratamiento con retinoides y la firma de una carta de consentimiento informado por parte de una paciente en edad reproductiva. La vida media de isotretinoína es de 20 horas, de acitretina 50 horas y del etretionato 120 días, por lo que con éste último la anticoncepción recomendada después del tratamiento debe ser de dos años: Durante el tratamiento es conveniente evitar la exposición a la luz solar, así como las dermoexfoliaciones.<sup>7-9</sup>

## PROBLEMÁTICA INTERNACIONAL EN LA PRESCRIPCIÓN DE LOS RETINOIDES ORALES EN PACIENTES EN EDAD REPRODUCTIVA

El empleo de isotretinoína se ha extendido particularmente para tratar los tipos leves y moderados de acné, para el control de la

seborrea además del fotodaño, ha aumentado por tanto su riesgo. Más de 50% de los pacientes que reciben el fármaco son mujeres en edad reproductiva, en el año 2000 se triplicó el número de usuarias (70,000 a 210,000) ante las supuestas nuevas indicaciones para este fármaco.<sup>10</sup>

**Tabla 1. Relación de los principales retinoides con la dosis recomendada, tiempo de vida media de eliminación y sus reacciones adversas.**

Retinoides	Dosis	Vida media de eliminación	Reacciones adversas
Isotretinoína	0.5mg/kg al día	10-20 h	Teratogénesis, queilitis con epistaxis, alopecia, descamación de la piel, exfoliación de palmas y plantas, distrofia de uñas. En hombres aumento de triglicéridos y colesterol.
Acitretina	30-50mg al día	50-60 h	Leucocitosis y frecuentes alteraciones dérmica, teratogénesis.
Tretinoína	45mg/m <sup>2</sup> al día	10-20 h	Leucocitosis y frecuentes alteraciones dérmicas, síndrome del ácido retinoico (fiebre, distrés respiratorio, infiltrado pulmonar, efusión pericárdica/pleural), muy teratogénico.
Trazaroteno	Uso tópico al 0.1-0.5% al día	18 h	Alteraciones dermatológicas: prurito, eritema, irritación cutánea, descamación, dolor o piel seca. Teratogénesis.
Etretionato	0.75-1 mg/kg al día	80-100 días	Teratogénesis, queilitis con epistaxis, alopecia, descamación de la piel, exfoliación de palmas y plantas, distrofia de uñas. En hombres aumento de triglicéridos y colesterol.

El riesgo de embarazo durante la terapia con isotretinoína se estima en 8000 embarazos por año y el riesgo de malformaciones congénitas en mujeres expuestas a isotretinoína durante el primer trimestre del embarazo se estima en 30% comparado contra el riesgo basal en mujeres no expuestas de 3 a 5%.<sup>11</sup>

Una tendencia desafortunada, es administrar minidosis de isotretinoína para tratar el acné, en la cual la prescripción es correcta. Habrá que recordar que con 1mg/kg durante tres o cuatro meses, según la experiencia mundial de muchos años, desaparece el acné en 90% de los casos, también se ha observado que en 10% de los pacientes puede haber recaídas después de dos años.<sup>11</sup> Estudios recientes a largo plazo, donde se indican minidosis de isotretinoína para tratar el acné, revelan que a mayor tiempo de exposición, mayor es la probabilidad de tener un embarazo riesgoso.

Se conoce que tanto el exceso como la deficiencia de vitamina A pueden generar malformaciones congénitas, muerte fetal o signos de deficiencia de vitamina A en la descendencia, en el desarrollo embrionario la deficiencia de vitamina A genera defectos en el ojo, pulmón, sistema cardiovascular y sistema genitourinario.<sup>12</sup> En exceso los retinoides pueden producir embriopatía por ácido retinoico,<sup>13-15</sup> así se le denomina a una gran serie de malformaciones en el cuerpo del recién nacido que abarcan lo siguiente:

-Malformaciones craneofaciales incluyendo: microtia/anotia (orejas pequeñas/ausentes)<sup>16</sup> malformaciones en el hueso facial y anomalías craneales, micrognatia (mandíbula pequeña) y fisura palatina.

-Craneopatía congénita incluyendo: malformaciones conotruncales y anomalías del arco aórtico.

-Ectopía tímica, hipoplasia o aplasia (desarrollo incompleto o detenido del timo).

-Malformaciones del sistema nervioso central incluyendo: hidrocefalia, hipoplasia cerebelosa o agenesia del vermis, microcefalea y anomalías de las extremidades.

La vitamina A y los retinoides son teratógenos clásicos en varias especies animales. Las malformaciones que se generan dependen de las dosis que se emplean y el momento de la organogénesis en la cual se suministra.<sup>17</sup> Un tratamiento durante la organogénesis precoz del feto genera anomalías del sistema nervioso central y cardiovascular, mientras que un suministro más tardío da lugar a defectos genéticos en los miembros superiores e inferiores, en el tracto genitourinario y en el paladar.<sup>18</sup>

El uso tópico de derivados sintéticos como el ácido transretinoico, genera sólo una elevación en los niveles plasmáticos de 5 a 7% en el organismo humano, pero dosis de 6 mg/kg al día pueden elevar de 2 a 4 veces los niveles de retinoides normales circulantes en la sangre.<sup>16</sup> La dosis de ácido retinoico de las formulaciones para uso tópico cosmético o terapéutico que es absorbida por la piel es de 15 µg/Kg, valor casi 30 veces inferior que la más baja dosis terapéutica informada para la isotretinoína.

En general, se acepta que el uso tópico del ácidotransretinoico no altera sus niveles plasmáticos significativamente. La influencia de la alimentación y de las dosis de suplementación medicamentosa diaria de vitamina A posee un efecto considerablemente más importante que su uso tópico en afecciones dermatológicas.<sup>18</sup>

Por otro lado, existen varios casos de malformaciones congénitas que ocurrieron en la descendencia de madres que utilizaron tretinoína tópica durante su embarazo: La Food and Drug Administration de Estados Unidos de América (FDA) recibió informes de reacciones adversas en aproximadamente 17 recién nacidos de madres que utilizaron tretinoína tópica durante el embarazo, con una presentación de holoprosencefalia (constituye un amplio espectro de malformaciones del cráneo y la cara debidas a una anomalía compleja del desarrollo del cerebro que tienen en común la ausencia del desarrollo del prosencéfalo, que formará al lóbulo frontal del cerebro del embrión) más frecuente que la esperada.<sup>19</sup> Aunque no hubo muchos estudios epidemiológicos que involucren la tretinoína tópica, existen tres informes.

1. Base de datos del Medicaid de Michigan, donde se comparó la incidencia de defectos de nacimientos en 147 embarazos expuestos a la tretinoína tópica con la incidencia de defectos de nacimientos en 104,092 no expuestos: el riesgo relativo fue del 0.8 % en la población expuesta.<sup>19</sup>

2. Según los datos del Grupo de Salud Puget Sound, un riesgo relativo de 0.7 para los defectos de nacimiento fue determinado en 215 embarazos expuestos a tretinoína tópica en comparación con 430 madres no expuestas.<sup>20</sup>

3. De Wals y colaboradores evaluaron la asociación entre la ocurrencia de holoprosencefalia y la exposición a la tretinoína tópica. Entre 502,189 nacimientos, hubo 31 recién nacidos con holoprosencefalia. Ocho pacientes presentaban cariotipo anormal y 16 tenían un cariotipo normal. Ninguno de los que tenían cariotipo normal habían estado expuestos a la tretinoína tópica durante el embarazo.<sup>21</sup>

Boucher et al.<sup>22</sup> reportan un estudio acerca de la prevención del embarazo en mujeres que utilizan isotretinoína, encontrándose un alto grado de incumplimiento en el tratamiento a pesar de las alertas señaladas, los resultados fueron los siguientes:

-Los médicos informaron en forma oral al 93% de las pacientes los riesgos de teratogénesis durante el tratamiento de isotretinoína, pero solo a un 36% de ellas se les dio información en forma escrita.

-El 68% de las mujeres admitieron no usar 2 métodos anticonceptivos en todo momento durante el tratamiento y 3 mujeres de las 45 que conformaron el estudio, reportaron haber tenido relaciones sexuales sin ningún método anticonceptivo.

-Los médicos solo prescribieron una prueba de embarazo antes del tratamiento en 44% de las mujeres, mientras que solo el 18% de las mujeres esperaban su próximo periodo menstrual para empezar el tratamiento con isotretinoína.

Este estudio evidencia que aun cuando las mujeres hayan comprendido la información que reciben por parte de un profesional sanitario, no se asegura el pleno cumplimiento de las recomendaciones, por lo cual se deben proponer cambios en el control prenatal y en la forma de comunicar al paciente las indicaciones a su tratamiento, a fin de obtener el óptimo cumplimiento de las recomendaciones y lograr la seguridad en el uso de estos medicamentos.<sup>22</sup>

En Canadá,<sup>23</sup> Europa,<sup>24</sup> Alemania,<sup>25</sup> Nueva Zelanda<sup>26</sup> y China<sup>27</sup> grupos de investigadores empezaron a hacer bases de datos para ver la incidencia de malformaciones producidas por retinoides orales y tópicos durante la gestación, donde se concluye que los programas de prevención del embarazo durante el uso de isotretinoína han fracasado y que las pacientes con nivel socioeconómico bajo son más propensas a quedar embarazadas durante el tratamiento, por la falta de información.

En Alemania se recopiló información de embarazos durante el uso de retinoides y se encontró que de los 108 embarazos, en el 70% se tuvo que interrumpir la gestación debido a que los ultrasonidos revelaban serias malformaciones en los fetos u ocurrieron abortos espontáneos; de los 18 infantes nacidos vivos, el 70% de los padres no utilizaron ningún método anticonceptivo y el 30% restante el anticonceptivo falló por lo que existe la gran necesidad de mejorar las estrategias de prevención de embarazo.<sup>25</sup>

En la Unión Europea la información específica del uso de retinoides en el embarazo es muy limitada, donde la revisión de informes de casos de embarazos durante el uso de retinoides

arroja que entre el 67 y 87% de esos embarazos fueron interrumpidos por la presencia de malformaciones en el producto.<sup>24</sup>

En Nueva Zelanda se pretende dar como tratamiento contra el acné isotretinoína, a pacientes que viven en las zonas más desfavorables, por lo que se hizo un estudio previo de la incidencia de interrupción del embarazo a causa de este fármaco y se concluyó que será de vital importancia la atención primaria en las pacientes que los consumirán para informar el riesgo de este medicamento en el embarazo, a lo largo de todo el tratamiento.<sup>26</sup>

## **PROBLEMAS EN LA PRESCRIPCIÓN DE LOS RETINOIDES ORALES EN PACIENTES DURANTE LA EDAD REPRODUCTIVA EN MÉXICO**

Hernández y Castaneda (2008)<sup>11</sup> reportaron que una paciente mexicana que había utilizado isotretinoína para tratar su acné noduloquístico, se embarazó después de 45 días de iniciado el tratamiento, el embarazo se desarrolló sin incidentes, a las 34.8 semanas de gestación nació un bebé por parto natural, el cual presentaba varias malformaciones en sistema nervioso central, corazón, pulmones y oído, en el 2008 él bebé tenía casi 3 años de edad, pero desde los 4 meses había sufrido de complicaciones respiratorias y de problemas en corazón, así como retraso psicomotor que le imposibilitaba el contacto con su medio ambiente.

Moncada et al.,<sup>2</sup> describen que debido al uso irracional de retinoides orales y el alto número de demandas derivadas de malformaciones en niños, los laboratorios farmacéuticos que los comercializan podrían verse obligados a retirarlos del mercado, un ejemplo derivado de esta situación se observó en la segunda mitad de la década de los 80's donde se observó que por razones desconocidas hubo escasez de retinoides orales en México; si esto volviera a ocurrir no habría medicamentos necesarios para pacientes con casos de acné severo donde la indicación de retinoides se hace indispensable.

En México no se localizan bases de datos que permitan calcular la incidencia de malformaciones causadas por retinoides orales o tópicos en recién nacidos, la búsqueda para obtener información de lo que sucede en nuestro país se realizó en las siguientes bases de datos: NCBI, PubMed, Medline, EMBASE y Centro Nacional de Farmacovigilancia, con las palabras clave: Isotretinoína, embarazo (México), esta misma búsqueda se realizó en el idioma Inglés con las palabras clave: Isotretinoin, pregnancy (Mexico) y no se encontró ninguna información, por lo que se requirió ir a investigar directamente a los Institutos Nacionales de Salud. Actualmente en el Instituto



Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) el Dr. Osvaldo Mutchinick, Jefe del Departamento de Genética es director de la base de Datos de Malformaciones Congénitas en la Población Mexicana, él recopila toda la información de las malformaciones congénitas que se presentan en el Sector Salud Mexicano, pero no cuenta con información de teratogénesis por retinoides, comenta que estos medicamentos son muy caros por eso no se dan en el sector salud y que el único caso que supo de teratogénesis por isotretinoína procedía de una clínica privada, pero que se cuenta con información de otros medicamentos que causan malformaciones congénitas y se prescriben para el tratamiento de diversas enfermedades en el Sector Salud y de los cuales ya se está analizando la información.

La falta de base de datos en nuestro país se debe a múltiples factores. En muchas comunidades de nuestro país las mujeres no acuden al médico para la prevención de embarazos no deseados ó para un control prenatal adecuado, existe un alto índice de automedicación durante el embarazo, además de falta de adherencia terapéutica cuando un determinado tratamiento se indica, las políticas de venta de medicamentos con receta médica no son adecuadas a pesar de la exigencia de la misma en el marbete, estas situaciones aumentan el riesgo de teratogénesis en mujeres embarazadas que consumen retinoides. Esta problemática se observa aún mayor al no poder obtener información de las causas por las cuales en general, los recién nacidos en nuestro país presentan alguna malformación, percibiéndose la ausencia de reportes de sospechas de reacciones adversas por parte de los profesionales de salud al Centro Nacional de Farmacovigilancia, siendo estos reportes una responsabilidad de los mismos al momento de encontrarse una malformación en un paciente recién nacido que pudiera estar relacionada con la administración de un medicamento a la madre de éste.

### **INFLUENCIA DE LOS MULTIVITAMINICOS QUE CONTIENEN VITAMINA A CONSUMIDOS DURANTE EL EMBARAZO**

La suplementación de vitamina A antes de la gestación previene el desarrollo de los defectos del tubo neural en bioensayos con animales de laboratorio, por lo que a nivel internacional, el número de mujeres que lo ingieren ha crecido continuamente, sin embargo, estos beneficios en suplementos multivitaminicos para embarazadas con estos niveles de vitamina A, no han sido comprobados en estudios en seres humanos.

Datos de algunos estudios de casos y controles a largo plazo sugieren que la ingestión diaria de preparados multivitaminicos que incluyen niveles menores de 10,000 UI de vitamina A no eleva el riesgo relativo de que se presenten malformaciones

relacionadas con la exposición embrionaria a la isotretinoína.<sup>18</sup>

En las regiones donde la deficiencia de vitamina A sea endémica entre los niños preescolares y las dietas maternas sean bajas en vitamina A, se esperan ventajas con pequeño o mínimo riesgo para la madre y el feto siempre y cuando el suplemento diario no exceda las 10 000 UI en cualquier momento durante el embarazo.<sup>18</sup>

### **MECANISMOS POR LOS CUALES SE GENERAN MALFORMACIONES**

La patogenia de las anomalías congénitas es compleja y todavía poco comprendida, aunque algunos principios generales de la patología del desarrollo son relevantes independientemente del agente etiológico.<sup>12</sup>

El momento de la agresión teratogénica prenatal tiene un impacto importante sobre la aparición y el tipo de anomalía producida. El desarrollo intrauterino de los seres humanos se puede dividir en dos fases: primero el período embrionario, que ocupa las primeras 9 semanas del embarazo y después el período fetal que acaba con el nacimiento.<sup>28</sup>

En el período embrionario precoz (las primeras 3 semanas después de la fertilización) el agente lesivo daña a suficientes células para causar la muerte y el aborto o solo daña a algunas células lo que probablemente permite que el embrión se recupere sin presentar defectos. Entre la tercera y la novena semana, el embrión es extremadamente susceptible a la teratogénesis y la máxima sensibilidad ocurre entre la cuarta y quinta semana. Durante este período, los órganos están siendo creados a partir de las capas de células germinales. El período fetal que sigue a la organogénesis está marcado principalmente por el crecimiento y la maduración de los órganos, con una susceptibilidad muy reducida a los agentes teratogénicos, pero aún es susceptible al retraso en el crecimiento o la lesión de los órganos ya formados. Por lo tanto, es posible que un determinado agente produzca anomalías diferentes si la exposición tiene lugar en momentos diferentes de la gestación.<sup>12</sup>

El ácido retinoico es causante de defectos congénitos en el 23% de los casos (microtías, defectos cardíacos, del sistema nervioso central, pulmón y sistema genitourinario) y retraso mental en más de 50% de los niños expuestos.<sup>28</sup>

El retinol en la circulación materna se une a la proteína de unión del retinol (RBP) que es sintetizada por la placenta y entra en la circulación fetal, cuando se encuentra en las células fetales, el retinol se une a la proteína de unión del retinol plasmático (CRBP) que regula la conversión en ácido retinoico y sus metabolitos, el ácido retinoico permanece en el citoplasma

(unido a la proteína de unión del ácido retinoico citoplasmático celular (CRABPI)) o entra en el núcleo, donde se une a los receptores nucleares del ácido retinoico (RAR, RXR). El complejo ácido retinoico-receptor actúa como un regulador de la transcripción de diversos genes modeladores (p, ej HOX) que tienen el apropiado elemento respuesta al ácido retinoico (RARE). La expresión de las proteínas de unión y los receptores en diferentes tejidos, en diversos momentos durante la embriogénesis puede ser un mecanismo de modulación selectiva de la acción del ácido retinoico.<sup>29</sup> Esta expresión diferencial puede explicar también el patrón de anomalías que se observa en la deficiencia de vitamina A y la embriopatía por ácido retinoico.

La familia de los receptores nucleares de ácido retinoico (RAR) y los receptores X de los retinoides (RXR) tienen isoformas como  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$ . Cuando se unen al ácido retinoico, RAR y RXR, forman un heterodímero capaz de interactuar con secuencias importantes del DNA localizadas en regiones promotoras de genes selectos.

Estas secuencias se describen como elementos de respuesta del ácido retinoico (RARE). Recientemente se ha descubierto que el factor de transcripción AP-1 tiene un efecto importante, ya que regula la activación de los genes mediante su interacción en el sitio RARE, también existen estudios que informan cómo el metabolismo de la madre puede ayudar a controlar la disponibilidad del ácido retinoico y su señalización durante el desarrollo embrionario, donde se hace hincapié en la enzima catabólica CYP26 en la prevención de las consecuencias teratogénicas causadas por la distribución incontrolada de del ácido retinoico.<sup>30</sup>

El ácido retinoico puede influir en la función de una célula al alterar los patrones de expresión de genes, mediante su unión a la secuencia RARE cuando forma el complejo dimérico RAR/RXR. Parece ser que la mayor parte de los efectos biológicos que se producen por la aplicación tópica de los distintos retinoides están mediados por la interacción en el complejo RAR/RXR y en algunos casos es imprescindible la conversión metabólica a ácido retinoico.

Estudios recientes reportan que existe una compleja relación entre los teratógenos ambientales y los defectos genéticos intrínsecos ya que los signos de dismorfogénesis causados por agresiones ambientales pueden ser también reproducidos por determinados defectos genéticos, ejemplo de ello es la relación entre el ácido retinoico y dos factores de crecimiento: el Factor de Crecimiento Transformante (TGF) y Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF), ambos implicados en la teratogenia con ácido retinoico.<sup>16</sup> Se ha descrito la expresión normal de TGF y FGF en el paladar en desarrollo, por lo tanto, cabe esperar que

mutaciones morfogénicas raras en uno o más de estos factores de crecimiento también puedan causar anomalías palatinas.<sup>12</sup> Por ejemplo, existe una asociación entre mutaciones anormales del gen TGF- $\alpha$ , que pueden dar lugar a una palatogénesis anormal. Un cambio muy importante en el TGF- $\beta$  en ratones también causa fisura palatina. Muchas malformaciones congénitas reflejan un fallo de la morfogénesis normal durante el desarrollo, es razonable esperar que las alteraciones de los genes que controlan estos sucesos puedan causar defectos del nacimiento. Hay dos clases de genes que merecen una mención especial: los genes Homeosecuencia y los genes PAX.

Los Genes Homeosecuencia son varias clases de genes que se sabe son importantes en el modelado embrionario, contienen regiones conservadas implicadas en la regulación de la transcripción, una de estas clases, los genes HOX fueron identificados por primera vez después del estudio de *Drosophila mutante antennapedia*, la cual es una mutante de la mosca de fruta en la que los miembros aparecen en la posición ocupada normalmente por las antenas.

Los genes HOX tienen una serie de 180 nucleótidos, denominada homeosecuencia que presenta propiedades de unión al DNA y se conserva entre especies tan divergentes como los insectos y los seres humanos. En los vertebrados, estos genes han sido implicados en el modelado de los miembros, las vértebras y las estructuras craneofaciales. La evidencia reciente sugiere además que los genes HOX poseen elementos de respuesta al ácido retinoico (RARE) y que estos son necesarios para mediar los efectos tanto fisiológicos como patológicos de los retinoides durante el desarrollo. Finalmente la expresión del gen HOX puede estar modulada a través de familias de proteínas intermediarias, que son a su vez factores de transcripción, pero que también están reguladas por el ácido retinoico.<sup>12</sup>

Los genes PAX, otra familia de genes de malformaciones en el desarrollo de los seres humanos se caracterizan por una secuencia de 384 pares de bases (secuencia apareada). De forma similar a los genes HOX, los genes PAX están conservados a lo largo de la evolución, codifican proteínas de unión al DNA que se cree funcionan como factores de transcripción y no en una combinación temporal. Las mutaciones en varios de los genes PAX causan malformaciones en seres humanos.<sup>12</sup>

## Conclusiones

En general los retinoides orales combaten el acné ejerciendo una actividad antiséborreica, queratolítica y de forma indirecta actúan contra el bacilo *Propionibacterium acnes* y disminuyen la inflamación.

El ácido retinoico influye en la función de la células del embrión alterando los patrones de expresión de genes por ello causa malformaciones si es ingerido durante el embarazo.

Debido a que los derivados de la vitamina A son teratógenos, se recomienda que las mujeres que sufren acné y necesitan tratarse con estos medicamentos sigan una anticoncepción disciplinada.

La vitamina A puede ser ingerida en el embarazo en complementos vitamínicos, siempre y cuando la dosis diaria no rebase las 10,000 UI en cualquier etapa del embarazo.

Es recomendable no usar durante el embarazo cremas que contengan retinoides, la FDA reporta recién nacidos con holoprosencefalea producida por la aplicación constante de retinoides tópicos durante la gestación de los mismos.

Es indispensable brindar una adecuada dispensación a pacientes mujeres en edad reproductiva cuando un profesional de salud prescriba retinoides, además de concientizar de la necesidad de la adherencia terapéutica, a fin de evitar posibles efectos teratogénicos en recién nacidos en nuestra población.

En México se percibe la necesidad de crear en las Instituciones de Salud del sector público y privado un mecanismo adecuado para que los profesionales de salud notifiquen los eventos adversos que se presentan en los recién nacidos y de esta manera poder evaluar si estos eventos dependen o no de una sospecha de reacción adversa producida por retinoides.

## Agradecimientos

Al Dr. Osvaldo Mutchinick, Jefe del Departamento de Genética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ) director de la base de Datos de Malformaciones Congénitas en la Población Mexicana, por sus atenciones y por la información tan útil para la realización de este trabajo.

## Referencias

1. Bello J, López de Cerain A. Fundamentos de ciencia toxicológica. 2ed. Madrid: Díaz de Santos; 2001, p.194 – 201.
2. Moncada B, Retinoides Orales: Prescripción Incorrecta. *Dermatología Rev Mex.* 2008; 52(1):43-44.
3. Mancebo B, Sánchez L, Díaz S, Bulnes C, Regalado A, Escobar A, Cordero E. Efecto cicatrizante de la pasta de clorofila-caroteno de *Pinus caribaea* var. *caribaea* sobre heridas abiertas asépticas. *Rev Cubana Plant Med.* 2011; 16(1).
4. Oblong JE, Donald L B. Retinoides en Cosméticos. Draeos ZD editora. ELSEVIER. México; 2006, p.35-42.
5. Florez J. Murray PR, Opie L, Pies RW, Rodé J. *Farmacología Humana.* 5° Ed. Masson Barcelona; 2008, p.1116-1117.
6. Avendaño C. Retinoides en el Cuerpo en Introducción a la Química Farmacéutica. Avendaño C. 3a ed. McGraw-Hill Interamericana de España; 1996, p.519–521.
7. Silva-Siway JB. La isotretinoína oral en el paciente con acné. *Dermatología Rev Mex.* 1995; 39(3):154-158.
8. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR et al. Isotretinoin therapy for acné. Results of a multicenter dose-response study. *J Am AC Dermatol.* 1984; 10:490-496.
9. Saul A. Lecciones de dermatología. 14a ed. México: Méndez Editores, 2001, p. 515-543.
10. Bérard A, Azoulay L, Koren G, Blais L, Perreault S and Driss Oraichi. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective, *Br J Clin Pharmacol.* DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02837.
11. Hernández N, Castaneda J. Defectos Congénitos Secundarios Al Uso De Isotretinoína Oral- Comunicación de un Caso. *Dermatología Rev Mex.* 2008; 52(1): 29-30.
12. Maitra A, Kumar V. Enfermedades de la infancia en Patología Estructural y Funcional. Robbins SL, Cotran RS editores. 7° Edición, Mac Graw-Hill, Madrid: España; 1999, p.478-480.
13. Troncoso M, Rojas C, Bravo E. Embriopatía por isotretinoína: Un daño evitable. *Rev Med Chile.* 2008; 136:763-766.
14. Balliu P, Saus C, Pérez J, Alomar A, Mir G. Embriopatía por isotretinoína. A propósito de una observación. *An Esp Pediatr.* 1997; 46:397-398.
15. Malvasi A, Tinelli A, Buia A, De Luca G. Possible long term teratogenic effect of isotretinoin in pregnancy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009; 13:393-396.
16. Liu W, Levi G, Shanske A, Frenz DA. Retinoic acid-induced inner ear teratogenesis caused by defective Fgf3/Fgf10-dependent Dlx5 signaling. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2008 Apr; 83(2):134-44.
17. Zhang Y, Liu K, Gao Y, Li S. Modulation of Dishevelled and Vangl2 by all-trans-retinoic acid in the developing mouse central nervous system and its relationship to teratogenesis. *Acta Biochim Biophys Sin.* 2007; 39:701-707.
18. Hernández M, Porrata C y Jiménez S. Revisión. Toxicidad de la vitamina A en el embarazo. *RESUMED.* 1998; 11(3):153-60.
19. Avery GB, Fletcher MA, Macdonald MG. Neonatología. Fisiología y Manejo del Recién Nacido. PANAMERICANA. 5° Ed, México D.F; 1999, p.225.
20. Jicks S, Terris Bz, Jick H, Frist Trimester Topical Tretinoin and Congenital Disorders. *Lancet.* 1993; 341:1281-1182.



21. De Wals P, Bloch D, Calabro A, Calzolari E, Cornel M.C, Johnson Z, Ligutic I, Nevin N, Pexieder T, Stoll C, Tenconi R, Tilmont P. Association between holoprosencephaly and exposure to topical retinoids: results of the EUROCAT survey. DOI: 10.1111/j.1365-3016.1991.
22. Boucher N, Beaulac-Baillargeon L. Pregnancy prevention among women taking isotretinoin: failure to comply with the recommendations. *Can Fam Physician*. 2006 Mar; 52:338-9.
23. Bérard A, Azoulay L, Koren G, Blais L, Perreault S, Oraichi D. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *BJCP*. 2006; 10:1365-2125.
24. Crijns H, Straus S, Gispen-de Wied C, de Jong-van den Berg L. Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: a systematic review *Br J Dermatol*. 2011 Feb; 164(2):238-44.
25. Schaefer C, Meister R, Weber-Schoendorfer C. Isotretinoin exposure and pregnancy outcome: an observational study of the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Feb; 281(2):221-7.
26. Moodie P, Jaine R, Arnold J, Metcalfe S, Bignall M, Arroll B. Terminations of pregnancy associated with isotretinoin use in New Zealand. *New Zeal Med J*. 2011; 124(1339):59-66.
27. Lee S, Kim H, Lee J, Yoon C, Park M, Park K, 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 Med J*. 2009 June. 30; 50(3):445-447.
28. Carrera JM, Kurjak A. *Ecografía en Diagnóstico Prenatal*. Elsevier Masson, Barcelona; 2008, p.36-37.
29. Zeller R. The temporal dynamics of vertebrate limb development, teratogenesis and evolution. *Curr Opin Genet Dev*. 2010 Aug;20(4):384-90. Epub 2010 May 27.
30. Pennimpede T, Cameron DA, MacLean GA, Li H, Abu Abed-S, Petkovich M. The role of CYP26 enzymes in defining appropriate retinoic acid exposure during embryogenesis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010 Oct; 88(10):883-94.