Embriopatía por isotretinoína con microtia-anotia y cardiopatía. Presentación de un caso

Isotretinoin embryopathy with microtia-anotia and congenital heart disease. Case report

Harry Pachajoa, MD, PhDa y Adriana Ordoñez, MDb

RESUMEN

La isotretinoína es un retinoide derivado de la vitamina A utilizado para el tratamiento del acné noduloquístico y refractario, pero ha sido catalogado como un medicamento teratogénico. Se ha comunicado un espectro de defectos congénitos que incluyen malformaciones craneofaciales, defectos cardíacos y defectos en el sistema nervioso con la exposición prenatal a este medicamento.

Se presenta el caso de una recién nacida con antecedente de exposición prenatal a isotretinoína con defectos congénitos craneofaciales que incluyen parálisis facial, anotia derecha y microtia izquierda, y cardiopatía compleja.

Palabras clave: isotretinoína, anormalidades congénitas, teratología.

ABSTRACT

Isotretinoin is a retinoid that derivates from vitamin A. It is indicated for recalcitrant nodular acne treatment, but it has been classified as teratogenic. A wide spectrum of birth defects including craniofacial, heart and nervous system malformations have been described associated to prenatal exposure to this drug. We report the case of a newborn with a history of prenatal exposure to isotretinoin with craniofacial defects, including facial paralysis, right anotia, left microtia and complex heart disease. Key words: isotretinoin, congenital abnormalities, teratology.

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.e47

INTRODUCCIÓN

Un teratógeno es todo agente ambiental que llega al embrión o feto a través de la madre y es capaz de causar, en forma directa o indirecta, defectos congénitos o alteraciones funcionales (bioquímicas, metabólicas, hormonales, inmunológicas, del crecimiento y del comportamiento) en

a. Departamento de Ciencias Básicas Médicas.

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali. Fundación Clínica Valle del Lili. Cali, Colombia.

Correspondencia:

Harry Pachajoa: hmpachajoa@icesi.edu.co

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-11-2011 Aceptado: 16-01-2012 el embrión, el feto o, incluso, en el niño después del nacimiento.¹

La isotretinoína es un retinoide derivado de la vitamina A, aprobado en 1982 por la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento del acné noduloquístico y refractario; es el tratamiento antiacné más costo-eficaz, pero ha sido catalogado como un medicamento teratogénico.² Se ha comunicado un espectro de defectos congénitos que incluyen malformaciones craneofaciales, defectos cardíacos y del sistema nervioso, con la exposición prenatal a este medicamento.³

Se presenta el caso de una recién nacida con antecedente de exposición perinatal a isotretinoína, con defectos congénitos craneofaciales que incluyen parálisis facial, anotia derecha y microtia izquierda, y cardiopatía compleja.

CASO CLÍNICO

Recién nacida a término de un embarazo de 37,5 semanas de gestación, madre primigesta de 19 años, con antecedente de uso de isotretinoína (Isoface®) por indicación de un dermatólogo, a una dosis de 0,9 mg/kg/día para el tratamiento del acné, 6 meses previos y 6 semanas posteriores a la fecha de concepción. La madre también refiere haber utilizado durante el primer mes anticonceptivos orales, que suspendió con el diagnóstico de su embarazo.

Al nacimiento presentó un peso de 3128 g, talla de 50 cm, perímetro cefálico de 34 cm, parálisis facial bilateral, anotia derecha y microtia izquierda, 2 apéndices preauriculares bilaterales, paladar ojival, micrognatia, quiste branquial derecho, soplo de grado II/IV. El examen oftalmológico fue normal.

Como estudios complementarios se solicitaron un ecocardiograma, que evidenciaba situs solitus, comunicación auricular de tipo ostium secundum de 11 mm, comunicación interventricular perimembranosa de 8 mm (con cortocircuito bidireccional), cabalgamiento aórtico del 80% constituyendo doble tracto de salida del ventrículo derecho, hipertensión arterial pulmonar mo-

b. Residente de Pediatría.

derada, leve dilatación de cámaras auriculares y ventriculares con función conservada. La tomografía computada de oídos evidenció fusión de las cadenas osiculares a las placas atrésicas, con curso anómalo e hipoplasia de los nervios faciales. Otros estudios incluyeron tomografía computada cerebral, resonancia magnética nuclear cerebral y ecografía renal, que fueron normales.

DISCUSIÓN

Los retinoides son compuestos involucrados en muchos aspectos del desarrollo y son esenciales para la morfogénesis adecuada del cerebro, estructuras craneofaciales, corazón, extremidades y esqueleto axial, a través de mecanismos regulatorios locales a diferentes niveles. Los embriones humanos son más sensibles a la isotretinoína que los embriones de otras especies debido a la lenta eliminación del fármaco y a la isomerización continua del ácido retinoico.

La isotretinoína incrementa el riesgo de abortos espontáneos y mortinatos hasta un 40% en embarazos expuestos en el primer trimestre a este medicamento.⁶ En los hijos de mujeres que toman isotretinoína más allá de la segunda semana de la concepción se ha comunicado un riesgo de hasta el 35% de desarrollar embriopatía por este medicamento.⁷ La dosis de isotretinoína necesaria para generar teratogenicidad en seres humanos (1 mg/kg/día) es menor a la dosis mínima necesaria teratogénica en animales (mono 5 mg/kg/día, rata 75 mg/kg/día), que se explica por una diferente toxicocinética, transferencia placentaria y metabolismo.^{5,8}

Las malformaciones comunicadas en recién nacidos con embriopatía por isotretinoína incluyen defectos oculares, defectos cardíacos y de-

FIGURA 1. Anotia derecha (flecha superior) y quiste branquial (flecha inferior).



FIGURA 2. Microtia con ausencia de conducto auditivo externo (flecha).



La presentación de un embarazo durante el tratamiento con isotretinoína resulta de una falla en las estrategias para su prevención. Se debe indicar la utilización de dos métodos anticonceptivos simultáneos desde un mes antes de la administración de isotretinoína hasta un mes después de suspender su uso. Se recomienda crear programas de vigilancia de resultados adversos a teratógenos y de seguimiento a pacientes que hayan sido expuestos a dichos teratógenos con un enfoque multidisciplinario. De acuerdo con el programa iPLEGE y la Teratology Society, a las pacientes se les debe aconsejar tener una prueba de embarazo negativa antes de utilizar la isotretinoína, y repetirla todos los meses durante el tratamiento, al finalizarlo y un mes después de suspenderlo.9

BIBLIOGRAFÍA

- 1. Wilson RD, Johnson JA, Summers A, Wyatt P, et al. Principles of human teratology: drug, chemical, and infectious exposure. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29(11):911-26.
- 2. Holmes SC, Bankowska U, Mackie RM. The prescription of isotretinoin to women: is every precaution taken? *Br J Dermatol* 1998;138:450-5.
- 3. Obi an S, Scialli AR. Teratogenic exposures. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157(3):150-69.
- Liu W, Levi G, Shanske A, Frenz DA. Retinoic acid-induced inner ear teratogenesis caused by defective Fgf3/Fgf10dependent Dlx5 signaling. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2008;83(2):134-44.
- Nau H. Teratogenicity of isotretinoin revisited: Species variation and the role of all-trans-retinoic acid. J Am Acad Dermatol 2001;45:183-7.
- Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. J Am Acad Dermatol 1992;26(4):599-606.
- 7. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985:837-41.
- 8. Teelmann K. Retinoids: Toxicology and teratogenicity to date. *Pharmacol Ther* 1989;40:29-34.
- Lee SM, Kim HM, Lee JS, Yoon CS, et al. 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;30;50(3):445-7.