

# PROPOSITUS

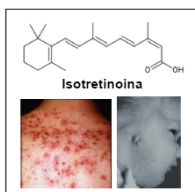
## Hoja informativa del ECEMC



Edita: Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas

Nº 31

Julio 2011



## PREVENCIÓN DE DEFECTOS CONGÉNITOS

### Retinoides sintéticos y embarazo



M<sup>a</sup> Luisa Martínez-Frías<sup>1,2,3</sup>, Paloma Fernández<sup>1,4</sup>, M<sup>a</sup> Regla García Benítez<sup>1,4</sup>, M<sup>a</sup> Montserrat Real Ferrero<sup>1,4</sup>, Eva Bermejo-Sánchez<sup>1,3,5</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) – Instituto de Salud Carlos III. Madrid

<sup>2</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

<sup>3</sup>Grupo U724 del CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)

<sup>4</sup>Servicios de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE)

<sup>5</sup>Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) - Instituto de Salud Carlos III. Madrid

E-mail: [mlmartinez.frias@isciii.es](mailto:mlmartinez.frias@isciii.es)

\* \* \* \* \*

Los retinoides sintéticos isotretinoína, etretinato y acitretina, son derivados de la vitamina A (retinol). En España, la isotretinoína está comercializada para su uso por vía oral, así como para su empleo por vía tópica cutánea. Su indicación clínica es el tratamiento del acné quístico (que se presenta con nódulos inflamatorios, pápulas y pústulas, abscesos indurados, quistes con costras...). Por otra parte, la indicación terapéutica por vía oral del etretinato y de la acitretina es el tratamiento de la psoriasis.

Como ocurre con otros medicamentos, la vida media de los retinoides varía dependiendo del fármaco de que se trate y de ciertas características individuales de la paciente. La isotretinoína puede detectarse en plasma hasta 4 ó 5 días después de haber suspendido su empleo, mientras que sus metabolitos pueden permanecer hasta 10 días después de administrar la última dosis. La acitretina es el metabolito activo del etretinato y, aunque son dos moléculas muy similares, tienen perfiles farmacocinéticos diferentes. El etretinato es muy lipofílico (carácter que comparte con los demás retinoides sintéticos, si bien en mayor grado en el caso del etretinato) por lo que se acumula en grasa y tiene una vida media mucho más larga que la acitretina (la de ésta es de unas 96 horas). Sin embargo, para el etretinato se han observado malformaciones similares a las descritas con la isotretinoína, en recién nacidos de mujeres que habían dejado de tomarlo dos años antes del nacimiento de su hijo afectado<sup>1</sup>.

En principio, y como ya se indicó en el Propositus 26<sup>2</sup>, los retinoides sintéticos se encuentran en el grupo de medicamentos que están **totalmente contraindicados** durante la gestación, en cualquiera de sus formulaciones farmacéuticas (isotretinoína, etretinato y acitretina), junto con la vitamina A en dosis superiores a 9.000 UI.

#### Retinoides sintéticos durante el embarazo

La isotretinoína es el retinoide sintético del que se tiene más información sobre exposiciones durante el embarazo, precisamente porque su indicación, el acné, es una afección frecuente en edades jóvenes. Estudios realizados sobre jóvenes embarazadas que tomaban isotretinoína, identificaron el efecto teratogénico y las alteraciones que produce sobre el embrión y el feto. Entre el 25% y el 35% de las mujeres embarazadas que utilizaron isotretinoína tuvieron un hijo con graves malformaciones y otros defectos congénitos. A partir de esos estudios se establecieron las medidas preventivas para evitar que las mujeres en edad reproductiva se expongan a estos fármacos durante el embarazo.

#### Efectos sobre el embrión.

a) **Cuando la exposición es muy precoz.** La isotretinoína al principio del embarazo, implica un alto riesgo, hasta del 40%, de que se produzca un aborto. Cabe pensar que ese riesgo puede ser similar para los otros retinoides.

- b) Cuando la exposición es durante el primer trimestre, la isotretinoína produce malformaciones graves del sistema nervioso central, incluyendo microcefalia e hidrocefalia; ausencia de pabellones auriculares y de conducto auditivo; micrognatia con fisura del paladar; malformaciones cardíacas, que suelen ser incompatibles con la vida y, más raramente, ausencia o hipoplasia del timo.

#### Efectos sobre el feto.

Los niños prenatalmente expuestos a isotretinoína que no mueren al nacer o en los primeros meses de vida, pueden presentar retraso mental moderado o grave, sordera, o problemas de audición si la afectación del conducto auditivo no es muy grave. Se ha comentado la posibilidad de que tengan otras alteraciones mentales a largo plazo, pero esto es aún desconocido.

#### **Medidas para evitar la exposición a retinoides durante el embarazo**

- a) Si una mujer en edad reproductiva padece una enfermedad susceptible de ser tratada con retinoides sintéticos, se debe tener en cuenta lo siguiente:

1. Lo más importante es determinar que no existe otra alternativa segura para la patología de la paciente, por si pudiera quedarse embarazada sin buscarlo.
2. Además, sólo se podría valorar el tratamiento con isotretinoína, ya que el etretinato, al tener una vida media tan larga, nunca se debe utilizar en mujeres en edad reproductiva.
3. Si se indica el uso de isotretinoína, hay que descartar que la mujer esté embarazada (tener en cuenta que una prueba de embarazo negativa no descarta un embarazo de pocos días) y, por lo tanto, es necesario hacer dos pruebas de embarazo con 7 días de diferencia antes de empezar el tratamiento y, además, iniciarlo siempre el segundo día de la regla, cuando haya una descamación abundante del endometrio.
4. Informar a la paciente que es totalmente necesario utilizar dos métodos anticonceptivos seguros de forma ininterrumpida, desde un mes antes de iniciar el tratamiento con isotretinoína hasta un mes después de finalizarlo.
5. Explicar a la paciente el riesgo que tendría si no sigue estas normas y se queda embarazada tomando el fármaco.
6. Si a pesar de todo se queda embarazada, nunca se le ha de decir que el hijo nacerá con malformaciones, porque eso no es cierto en todos los casos. Sólo comentarle que tiene más riesgo para que el hijo tenga esos problemas, y se deben responder todas sus dudas.
7. Explicarle lo que debe hacer si se quedara embarazada tomando el medicamento (se expone a continuación, en el apartado b).
8. Sería conveniente que (como se hace en otros países) las mujeres firmaran una hoja de consentimiento informado en la que se describan las advertencias sobre los riesgos de tomar isotretinoína u otro

retinoide, junto con las medidas preventivas a seguir, así como la afirmación de la paciente indicando que comprendió la explicación de los riesgos y de las medidas preventivas, y que se compromete a seguirlas.

- b) Si la mujer se quedó embarazada durante el tratamiento con isotretinoína.

1. Debe interrumpir el tratamiento en cuanto confirme el embarazo, y acudir al médico que se lo prescribió. Hay que datar la gestación para establecer lo más exactamente posible el momento del embarazo en el que tuvo lugar la exposición. Si fue durante las dos primeras semanas de embarazo (hasta la cuarta contando desde el primer día de la última regla), el riesgo sería fundamentalmente para aborto. Si son más semanas, el riesgo es para alguna de las malformaciones congénitas descritas más arriba.
2. Se debe explicar con claridad a la embarazada que, aunque el riesgo existe, eso no significa que va a ocurrir, sino que indica y cuantifica la probabilidad de que ocurra. Es decir, que si no hubiera tomado el fármaco, la probabilidad de que su hijo naciera con defectos sería de entre un 3 y un 6%, pero, al ingerirlo, esa probabilidad ha aumentado a entre un 25% y un 45%.
3. Se debe realizar un diagnóstico prenatal ecográfico, incluyendo eco-Doppler cardíaca para detectar si se produjeron malformaciones. No obstante, hay que tener presente que con estos estudios no se puede conocer si se han producido alteraciones funcionales del sistema nervioso central, incluyendo retraso mental.

- c) Si la mujer se queda embarazada antes de que pase un mes desde la interrupción del tratamiento con isotretinoína.

Es muy importante determinar el tiempo transcurrido entre la interrupción del tratamiento y la concepción porque, como ya se ha comentado, la isotretinoína y sus metabolitos pueden permanecer en sangre hasta 10 días después de la última dosis. Si el periodo fue menor de 10 días, el riesgo sería para aborto. Si el embarazo se produjo más de 10 días después de la interrupción del tratamiento ya no existe aumento del riesgo. No obstante si la mujer tiene un índice de masa corporal alto, dado que se acumulan en grasa, sería importante cuantificar los niveles plasmáticos del fármaco, para valorar el riesgo real en ese caso.

#### **Referencias**

1. Geiger JM, Baudin M, Saurat JH. 1994. Teratogenic risk with etretinate and acitretin treatment. *Dermatology* 189:109-116.
2. Martínez-Frías ML. 2011. Prevención Primaria de Defectos congénitos: ¿Qué medicamentos se pueden utilizar durante el embarazo? *Propositus. Hoja Informativa del ECEMC. N° 26.*

#### **Agradecimientos:**

Al Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. A las Consejerías de Sanidad de: Andalucía, Cantabria, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Galicia, Principado de Asturias y Región de Murcia. A la Fundación 1000, sobre defectos congénitos.

A la Dra. M.A. Fernández Galindo, por la revisión crítica del texto.

© ECEMC