

Seguridad de los derivados del ácido retinoico administrados por vía tópica durante el embarazo

Mónica Sabaté y Cristina Aguilera

Institut Català de Farmacologia. Servei de Farmacologia Clínica. Hospitals Vall d'Hebron. Barcelona.

Pregunta

¿La administración tópica de los derivados del ácido retinoico durante el embarazo comporta un aumento del riesgo teratogénico?

Respuesta

Los derivados del ácido retinoico están indicados para el tratamiento del acné y la psoriasis. A todos se les reconoce un riesgo teratogénico cuando se administran por vía sistémica. La malformación típica que pueden producir se conoce como la embriopatía por retinoides que se caracteriza por la presencia de malformaciones craneofaciales, cardíacas, del timo y del sistema nervioso central¹. El riesgo teratogénico potencial continúa incluso después de haber cesado su administración y, dependiendo de la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de cada uno de ellos, se recomienda un período determinado de espera hasta iniciar un embarazo. Así, se aconseja esperar un mes desde que se ha acabado el tratamiento con isotretinoína ($t_{1/2}$ =10-12 h) y 2 años si el fármaco empleado es el etretinato ($t_{1/2}$ =120 días) o su principal metabolito, la acitretina; ya que, aunque esta última tiene una semivida de eliminación más corta ($t_{1/2}$ =50 h), se han detectado concentraciones plasmáticas de etretinato en algunos pacientes que la tomaban.

El potencial teratogénico de los retinoides administrados por vía tópica es todavía controvertido. Están disponibles por esta vía e indicados para el tratamiento del acné, la isotretinoína, la tretinoína y desde 1996 el adapaleno, un derivado del ácido naftoico. El tazaroteno es un nuevo retinoide aprobado recientemente en nuestro país para el tratamiento tópico de la psoriasis.

Los resultados de algunos estudios farmacocinéticos indican que la absorción sistémica de los preparados tópicos administrados sobre piel no lesionada es mínima. En un estudio² realizado en 28 voluntarios sanos, la absorción percutánea de tretinoína al 0,05% tras su administración tópica en dosis única diaria y durante 28 días fue de un 2%. En los voluntarios tratados durante más de un año la absorción fue del 1,1%. Otro estudio³ se realizó en 18 mujeres a las que se les aplicó, diariamente por vía tópica y durante 42 días, 10 g de isotretinoína en crema al 0,1% (una dosis 10 veces superior a la habitualmente recomendada). En él se observó un incremento significativo de las concentraciones plasmáticas (determinadas mediante el área bajo la curva de 24 h) de isotretinoína y de 4-oxo-isotretinoína en un 48 y 77%, respectivamente, en comparación con las

concentraciones basales sin tratamiento. Este aumento es inferior al que se ha documentado tras la administración oral de 5.000 UI de vitamina A (el 141% de isotretinoína y el 171% de 4-oxo-isotretinoína), dosis no considerada de riesgo teratogénico.

Se han publicado 3 casos⁴⁻⁶ de niños con malformaciones congénitas compatibles con las descritas para los retinoides sistémicos y que habían estado expuestos a tretinoína al 0,05% por vía tópica durante el primer trimestre del embarazo. En una de estas publicaciones⁵ se sugiere que la administración en vehículo alcohólico y sobre piel lesionada podía haber contribuido a una mayor absorción de la tretinoína, y en otro de los casos⁶ se comenta que este mismo efecto podía haberse producido por la administración conjunta con peróxido de benzoilo (un agente queratolítico). También se ha publicado un caso⁷ de un feto expuesto hasta la semana 13 al adapaleno y que presentó retraso de crecimiento intrauterino, anoftalmía y agenesia del quiasma óptico.

En contraposición a la notificación de estos casos, los estudios publicados no han demostrado que exista un aumento del riesgo teratogénico por la exposición a los retinoides tópicos. En un estudio retrospectivo⁸ realizado a partir de una base de datos hospitalaria, se identificaron 215 mujeres expuestas durante el primer trimestre del embarazo a tretinoína tópica y 430 mujeres no expuestas, cuyos datos fueron apareados por edad. La prevalencia de las malformaciones mayores en los niños expuestos fue del 1,9 y del 2,6% en los no expuestos. El riesgo relativo estimado fue de 0,7 con un intervalo de confianza al 95% de 0,2-2,3. Ninguno de los niños presentó malformaciones cardíacas, del sistema nervioso central, del timo ni craneofaciales. Tampoco se observó un aumento de riesgo teratogénico en un estudio prospectivo⁹ realizado en mujeres que voluntariamente contactaron desde 1988 a 1996 con un servicio de información sobre teratogenia. Se recogió información sobre 94 mujeres expuestas a tretinoína durante el primer trimestre del embarazo y se comparó con la procedente de 133 mujeres con edad, exposición a tabaco y alcohol similares. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de recién nacidos vivos, abortos espontáneos o electivos o recién nacidos vivos con malformaciones.

Conclusión

Se considera que todos los derivados del ácido retinoico, administrados por vía sistémica, son potentes agentes teratogénicos y están contraindicados durante el embarazo. Algunos estudios farmacocinéticos sugieren que la absorción de algunos derivados del ácido retinoico administrados por vía tópica es escasa y en estudios observacionales no se ha podido demostrar que se asocian a un aumento del riesgo teratogénico. Sin embargo, el hecho de que se hayan publicado varios casos de recién nacidos con malformaciones cuyas madres habían sido tratadas con retinoides tópicos durante el primer trimestre de la gestación, hace que no se

Correspondencia: Dra. C. Aguilera.
Institut Català de Farmacologia. Servei de Farmacologia Clínica.
Hospitals Vall d'Hebron.
Passeig Vall d'Hebron 119-129. 08035 Barcelona.

Manuscrito aceptado el 17-11-1998

Med Clin (Barc) 1999; 112:595-596

pueda tener la certeza absoluta de la ausencia de riesgo. Éste podría ser tan pequeño que pudo no ser detectado en los citados estudios y se necesitarían más mujeres expuestas para poder hallarlo. Además, algunas circunstancias como el vehículo en el que se administren, el estado de la piel, la administración conjunta de otros fármacos u otras circunstancias no controladas podrían influir en una mayor absorción de estos fármacos.

Por tanto, y aunque los casos aislados no establecen necesariamente la causalidad, hasta que no se tengan nuevos datos se ha de continuar desaconsejando el uso de retinoides tópicos durante el embarazo. No obstante, la información que se ha de transmitir a una paciente que consulta porque los ha utilizado al principio del embarazo, siempre que no se den las circunstancias anteriormente mencionadas, no ha de ser alarmista sino más bien tranquilizadora. Además, se le ha de ofrecer siempre la posibilidad de un seguimiento exhaustivo de su embarazo con un diagnóstico ecográfico prenatal lo más fiable posible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malformaciones congénitas y otros efectos indeseables producidos por la vitamina A y sus derivados. *Butlletí Groc* 1988; 1: 9-10.
2. Latriano L, Tzimas G, Wong F, Wills R.J. The percutaneous absorption of topical applied tretinoin and its effect on endogenous concentrations of tretinoin and its metabolites after single doses or long-term use. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: S37-S46.
3. Chen Ch, Jensen BK, Mistry G, Wyss R, Zultak M, Patel IH et al. Negligible systemic absorption of topical isotretinoin cream: Implications for teratogenicity. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 279-284.
4. Camera G, Pregliasco P. Ear malformation in baby born to mother using tretinoin cream. *Lancet* 1992; 339: 687.
5. Lipson AH, Collins F, Webster WS. Multiple congenital defects associated with maternal use of topical tretinoin. *Lancet* 1993; 341: 1.352.
6. Navarre-Belhassen C. Multiple congenital malformations associated with topical tretinoin. *Ann Pharmacol* 1998; 32: 505.
7. Autret E, Berjot M, Jonville-Béra AP, Aubry MC, Moraine C. Anophthalmia and agenesis of optic chiasma associated with adapalene gel in early pregnancy. *Lancet* 1997; 350: 339.
8. Jick SS, Terris BZ, Jick H. First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *Lancet* 1993; 341: 1.181-1.182.
9. Shapiro L, Pastuszak A, Curto G, Koren G. Safety of first-trimester exposure to topical tretinoin: prospective cohort study. *Lancet* 1997; 350: 1.143-1.144.