

## CASOS CLÍNICOS

## Embriopatía asociada a la isotretinoína

L.C. Tejerizo-López<sup>a</sup>, A. Tejerizo-García<sup>a</sup>, E. Nava<sup>b</sup>, R.M. García-Robles<sup>a</sup>,  
 M.M. Sánchez Sánchez<sup>a</sup>, A. Leiva<sup>a</sup>, E. Morán<sup>a</sup>, F. Corredera<sup>a</sup>,  
 J.A. Pérez-Escanilla<sup>a</sup> y J.M. Benavente<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Virgen de la Vega Salamanca. España.

<sup>b</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Vega. Salamanca. España.

### SUMMARY

Retinoids are synthetic vitamin A derivatives used mainly in dermatology. Their use by women of child-bearing age, if pregnancy occurs, can cause a serious malformative embryopathy involving mainly external ear, brain and heart. An Isotretinoin associated neonatal case recalls the clinical and epidemiological data of this embryopathy. The aetiopathological hypothesis of an interaction between Isotretinoin and Hox genes is suggested. Lastly, to underline the difficulties of prevention, knowing that reported cases are rare does not conceal the spontaneous abortions and termination of pregnancies due to this strong teratogenic agent.

### INTRODUCCIÓN

El acné noduloquístico crónico grave, o acné noduloquístico grave, es la forma grave del acné en la que los elementos noduloquísticos constituidos alrededor de los comedones foliculares se relacionan entre sí formando en el seno de la dermis «abundantes túneles», comparados a las madrigueras de los conejos, que se abren a la superficie cutánea por múltiples orificios, generalmente pigmentados<sup>1-3</sup>. Cuando se reabsorben dejan extensas cicatrices, con frecuencia de naturaleza queloidea. Afecta, el proceso, más a varones que a mujeres, y se localiza en mayor grado en el tronco que en la cara, que no suele estar muy afectada<sup>2-4</sup>. Se localiza, también, en espalda, hombros, glúteos y brazos.

La remisión espontánea se demora mucho tiempo. Este tipo de acné se observa, a veces, en casos raros, en el genotipo XYY (varones altos con retraso mental ligero y comportamiento agresivo) o en el síndrome de ovarios poliquísticos<sup>3</sup>.

Aceptado para su publicación el 29 de marzo de 2001.

No infrecuentemente, sobre todo en varones jóvenes de 13 a 17 años, evoluciona hacia la forma «acné fulminans», considerado éste como acné agudo febril ulcerativo con supuración concomitante (sustancia de tipo gelatinoso)<sup>2,3</sup>. Este cuadro de «acné fulminans» se acompaña de malestar, fatiga, fiebre, artralgias, leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación globular<sup>3</sup>.

Las lesiones del acné noduloquístico grave son el resultado de la interacción compleja entre hormonas –andrógenos– y bacterias –*Propionibacterium acnes*– en las unidades pilosebáceas de los individuos con antecedentes genéticos apropiados<sup>3,5-7</sup>. Los andrógenos, cuya calidad y cantidad son normales, estimulan a que las glándulas sebáceas produzcan mayores cantidades de sebo, al tiempo que las bacterias que contienen lipasa transforman al lípido en ácidos grasos<sup>3,7</sup>.

El tratamiento específico es con isotretinoína, un retinoide sintético de excelente eficacia, en Dermatología, para la terapia de este proceso<sup>2,3,8-13</sup>.

La embriopatía malformativa por exposición a la isotretinoína fue descrita por vez primera en EE.UU. en 1983<sup>14-18</sup>. Aportamos un caso de embriopatía malformativa grave consecutiva al uso de isotretinoína, por una paciente afectada de acné noduloquístico crónico grave.

### CASO CLÍNICO

Mujer, estudiante de Filosofía y Letras, de 20 años de edad, en su primera gestación, sin antecedentes personales o familiares de interés, embarazo que cursó, al parecer, sin problemas, con normalidad, al haber sido controlada en otro Servicio.

En la semana 38<sup>+6</sup> de amenorrea comienza con trabajo de parto, parto que tiene lugar por vía vaginal a las 4 h de su ingreso, y que transcurrió sin incidentes. Nace varón vivo de 295 g de peso, talla de 50 cm y Agar de 9 al min y 10 a los 5 min del nacimiento.



Fig. 1. Perfil derecho.



Fig. 2. Perfil izquierdo.

En el momento del nacimiento, se constata en el neonato una agenesia bilateral del oído (pabellón y conducto auditivo externo) (figs. 1 y 2). El examen clínico del recién nacido pone de manifiesto, además, un soplo sistólico 3/6, un estado de hipotonía axial, una paresia facial periférica izquierda, una motilidad espontánea pobre y reflejos primarios mediocres (re-

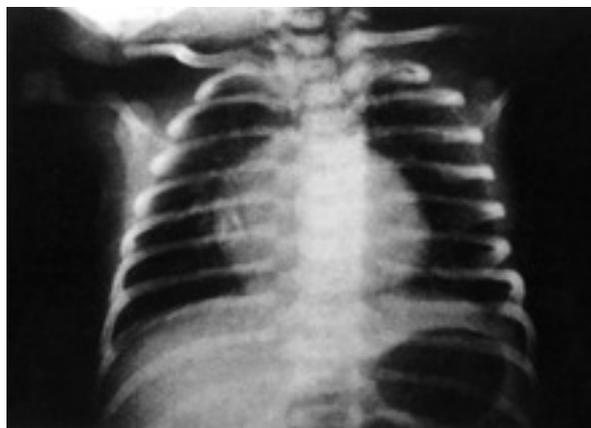


Fig. 3. Radiografía anteroposterior de tórax al nacimiento.

flejo de Moro incompleto, reflejo de succión débil). No se observa ninguna otra malformación o anomalía craneofacial. En la radiografía anteroposterior de tórax se observa una silueta cardíaca globulosa, con un índice cardiotorácico normal y ausencia de opacidad tímica visible (fig. 3). La calcemia era normal.

Se verifica anamnesis a la madre, descubriéndose que ha estado sometida a tratamiento con isotretinoína, a la dosis de 30 mg/día, por un acné noduloquístico crónico grave. Dicho tratamiento se había iniciado un año y medio antes del parto, y había sido debidamente informada por el dermatólogo de los riesgos teratogénos graves ligados al uso de este medicamento, según consta en documento extendido por dicho facultativo. Debido a ello, la paciente asoció al tratamiento con isotretinoína un contraceptivo oral. No obstante, por causa que la paciente no explica, interrumpió el tratamiento hormonal contraceptivo a los 5 meses de iniciado, continuando la terapia con isotretinoína. En una revisión dermatológica, el facultativo la advierte, de nuevo, de los peligros teratogénos del producto, por lo que la paciente deja de tomar isotretinoína. Casualmente, investigando las fechas, la joven ya estaba embarazada, aproximadamente, 5-6 semanas de amenorrea.

Durante el control de su embarazo, según refiere en la anamnesis, no consultó ninguna vez con el dermatólogo, y no informó al médico de familia que le controló el embarazo, ni al obstetra que lo hizo en el momento del parto, de su proceso y tratamiento con isotretinoína.

El balance malformativo realizado en el neonato conllevó un examen tomodensitométrico del aparato auditivo en cortes milimétricos, que confirmaron la agenesia completa de los oídos que afectó a los pabe-

llones y a los conductos auditivos externos, con displasia de la cadena de huesecillos derecha e integridad del oído medio izquierdo y del oído interno de ambos lados. La tomodensitometría cerebral era completamente normal. Se practicó ecografía cardíaca que reveló un ventrículo único con los grandes vasos bien ubicados, sin estenosis en la vía pulmonar, y un ductus arterial permeable. El examen oftalmológico, el electroencefalograma, las radiografías del esqueleto y la ecografía renal eran normales. Cariotipo normal: 46 XY. La calcemia, controlada con asiduidad en el curso de las primeras semanas, fue normal, así como la numeración y tipificación de las subpoblaciones linfocitarias T y B.

En resumen, el recién nacido presentaba la asociación de cardiopatía y malformaciones óticas, muy sugestiva y evocadora de una embriopatía por isotretinoína.

Debido a una marcada descompensación cardíaca, el niño fue remitido a un centro especializado donde se le practicó, en el día 17 de vida, una ligadura del canal arterial y un cerclaje de la arteria pulmonar. La revisión efectuada a los 3 meses no detectó la existencia de una eventual afectación encefálica, mediante exploración tomodensitométrica.

El handicap sensorial precisará una prótesis de conducción transósea, previa a las numerosas intervenciones correctoras sobre los pabellones auditivos y los conductos auditivos externos.

## DISCUSIÓN

Los retinoides naturales, vitamina A y sus derivados, son esenciales para el crecimiento celular en período de embriogenia e intervienen en los mecanismos de división y de diferenciación celular de los componentes epiteliales. La vitamina A es, pues, necesaria para el crecimiento, la reproducción y el mantenimiento de la vida<sup>19</sup>. El glucolípido retinolfosfolomana se encuentra en diversas membranas celulares, y la vitamina A desempeña un papel fundamental en la síntesis de las glucoproteínas. La importancia de estas últimas para todas las células implica que esta función de la vitamina es vital<sup>19</sup>. En todas sus funciones, se cree que la vitamina A actúa uniéndose a una proteína reguladora de la transcripción que controla la expresión de genes<sup>19</sup>.

Se conoce actualmente que la acción de diferenciación celular de la embriogenia es posible gracias a la unión de estos retinoides naturales con, al menos, una familia de receptores nucleares, que permiten una transcripción acumulativa de genes específicos del crecimiento celular<sup>17,20,21</sup>.

Además, estos retinoides inhiben el crecimiento de ciertas células cancerosas, y se utilizan en la prevención y el tratamiento de algunas leucemias. Los retinoides, los glucocorticoides y la hormona tiroidea inducen señales a través de la unión de una familia de receptores citoplasmáticos (superfamilia de receptores intracelulares o de receptores de hormonas esteroideas)<sup>22</sup>, que, en presencia del ligando, se desplazan al núcleo y se unen a secuencias específicas de ADN, denominadas elementos de respuesta, situadas dentro de las regiones promotoras o intensificadoras de la transcripción<sup>23</sup>. En algunos cánceres humanos se producen alteraciones en los receptores de hormonas esteroideas. Por ejemplo, la translocación t en la leucemia promielocítica aguda genera un receptor  $\alpha$  de ácido retinoico quimérico que tiene una distribución celular anormal y se asocia con una detención de la diferenciación de las células del tumor en la etapa promielocítica de desarrollo. Sin embargo, la administración de dosis farmacológicas de tretinoína (ácido todotretinoico), un ligando para el receptor  $\alpha$  de ácido retinoico, determina la localización nuclear normal del receptor e induce la diferenciación completa de las células del tumor<sup>23</sup>.

Los retinoides sintéticos, y en particular la isotretinoína, tienen una excelente eficacia, en Dermatología, para la terapia del acné noduloquístico crónico grave<sup>2,3,8-11,18</sup>, y, en Oncología, para el tratamiento de ciertos cánceres<sup>24,25</sup>. La isotretinoína, o ácido 13-*cis*-retinoico, o ácido (2 Z, 4 E, 6 E, 8 E)-3,7-dimetil-9-(2, 6, 6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2, 4, 6, 8-*n*-onatranoico, es un estereoisómero sintético del ácido todo-*trans*retinoico (tretinoína), metabolito natural del retinol (vitamina A), presente normalmente en muy pequeñas cantidades en el organismo<sup>26</sup>. Su mecanismo de acción, administrado por vía oral, no se ha aclarado en su totalidad. No obstante, ha podido establecerse que la mejora en el cuadro clínico del acné noduloquístico grave se relaciona con la supresión, dependiente de la dosis, de la actividad de las glándulas sebáceas, y una reducción, histológicamente demostrada, del tamaño de dichas glándulas. Además, ha podido constatarse un efecto antiinflamatorio de la isotretinoína en la piel.

La indicación, teóricamente exclusiva, de la isotretinoína, está en el tratamiento de los acnés graves noduloquísticos y conglobata, rebeldes a los tratamientos clásicos<sup>2,3,9,10,12-14,25-28</sup>. Su eficacia en esta indicación sería del 70-90%, con una remisión prolongada al cesar el tratamiento<sup>2,25,28</sup>.

La concentración plasmática de isotretinoína puede predecirse en base a una farmacocinética lineal, en función del tiempo<sup>28-30</sup>. La isotretinoína se absor-

be en el tracto gastrointestinal. Hacia las 3 h siguientes a la ingestión de una dosis consistente en dos tomas de 40 mg del producto, se obtienen las concentraciones plasmáticas máximas de 200-300 ng/ml. La constante de semieliminación terminal oscila entre 10 y 20 h. Con posologías a base de dos tomas diarias de 40 mg, las concentraciones propias del estado de equilibrio vienen a situarse en los 160 ng/ml, por promedio. El consumo de alimentos ricos en lípidos aumenta su biodisponibilidad. El principal metabolito de biotransformación en sangre es la 4-oxo-isotretinoína, cuya constante de semieliminación terminal es de 24 a 29 h. Tanto el fármaco inalterado como su principal metabolito se eliminan en forma conjugada, principalmente por la bilis. Otro metabolito, la tretinoína, ha sido detectada en sangre, en el hígado, en el riñón, corazón, cerebro y en la placenta de mujeres gestantes que habían tomado isotretinoína. La unión a proteínas de la isotretinoína es superior al 99%.

Se comienza con una dosis diaria de 0,5 mg/kg de peso. Cabe esperar que el acné se agrave transitoriamente al inicio del tratamiento. Tras 4 semanas deberá ajustarse la dosis de mantenimiento a las necesidades del paciente, fijándose entre 0,1 y 1,0 mg/1 kg de peso/día. El tratamiento dura, en general, 16 semanas. Armijo y Camacho<sup>2</sup> recomiendan la siguiente pauta: dos semanas a 2 mg/kg/día y 14 semanas de 0,5 mg/kg/día (total = 16 semanas). Swerlick y Lawley<sup>31</sup> señalan una dosis de 0,5 a 20 mg/kg/día, en una sola administración, durante 15 a 20 semanas.

Al evaluar los resultados de la terapia, deberá tenerse en cuenta con qué frecuencia continúa después de la interrupción del tratamiento. Por tanto, antes de reemprender éste, se dejará un intervalo de, al menos, 8 semanas.

Se deben cuantificar los lípidos sanguíneos antes del tratamiento<sup>3,31</sup>. En alrededor del 25% de los pacientes sometidos a terapia se incrementan significativamente los triglicéridos plasmáticos<sup>3,9,10,12</sup>. Se observa, también en el 15% de los pacientes, un aumento de las lipoproteínas de alta densidad y cerca del 7% manifiestan un aumento en las concentraciones de colesterol, lo que puede tener repercusiones sobre el riesgo cardíaco<sup>3</sup>. Los pacientes no deben tomar complejos vitamínicos que contengan vitamina A. Se han informado raros casos de hepatotoxicidad en forma de hepatitis clínica. Debe advertirse al paciente que se han informado casos de ceguera nocturna. También es posible que disminuya la tolerancia a las lentes de contacto durante y después del tratamiento. En la piel puede aparecer un exantema similar al eccema. Está contraindicado su uso simultáneo

con tetraciclinas, por el peligro de aumento de la presión intracraneal. No tiene interacciones con los anticonceptivos orales.

#### **Teratogenicidad: descripción de la embriopatía por isotretinoína**

Sin embargo, estos análogos de síntesis de la vitamina A son teratógenos<sup>2,3,9-12,18,27,28,30-33</sup>.

El efecto teratógeno de estos productos es bien conocido en experimentación animal<sup>34-41</sup>, en los que se asocian de manera constante a malformaciones auriculares, así como a malformaciones de la cara y, a veces, anomalías cardíacas y cerebrales. En la rana *Xenopus*, el ácido retinoico se ha identificado como un morfógeno, una molécula de señalamiento endógeno que especifica el eje anteroposterior durante el desarrollo de las extremidades, y puede que también especifique el eje anteroposterior del sistema nervioso central<sup>40</sup>. En el ratón, su acción es similar a la de los productos del gen *homeobox* en cuanto que puede actuar como un morfógeno potencial en el primordio de los miembros<sup>41</sup>.

Antes de ocuparnos de la teragenicidad específica de la isotretinoína, señalemos que el etretionato, derivado sintético de la vitamina A, utilizado para tratar la soriasis grave, fármaco que tiene una vida media extremadamente larga –permaneciendo en los tejidos adiposos durante varios meses y presumiblemente durante años–, asociado al embarazo produce un significativo incremento del riesgo de malformaciones, incluyendo defectos del tubo neural, dismorfismo craneofacial y anomalías en el esqueleto. El tiempo durante el cual debe evitarse el embarazo tras un tratamiento discontinuo con etretionato, sigue siendo desconocido, debido a la variable excreción. Por esta razón, este fármaco está contraindicado en las mujeres embarazadas y en aquellas que pueden estarlo<sup>18,24</sup>.

Por su parte la tretinoína, sólo utilizada de forma tópica en el acné agudo, no se asocia a malformaciones congénitas, debido presumiblemente a su bajo nivel de absorción<sup>18,42</sup>.

La embriopatía por isotretinoína comporta principalmente malformaciones del sistema nervioso central (hidro y microcefalia, malformación cerebelosa), del corazón (cardiopatías congénitas con predominio marcado de las lesiones de clase I)<sup>14,43-46</sup> (tabla I) y del área craneofacial. Éstas afectan al oído externo (micropina, ausencia o disminución del conducto auditivo externo), fisura palatina, microftalmia, dismorfia facial (hipoplasia mandibular –micrognatia–), paladar hendido, anomalías del timo, deficiencia de parathormona, etc.<sup>27,28,30,34-39, 46,47</sup>. Estas malformaciones, se

**TABLA I. Clasificación fisiológica de las cardiopatías congénitas**

<p>Clase I: Anomalías de migración celular</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tabicación conotruncular anormal: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tronco arterioso</li> <li>- Ventrículo derecho con doble salida, ± estenosis pulmonar</li> <li>- Tetralogía de Fallot, ± atresia pulmonar</li> <li>- Comunicación aórtico-pulmonar</li> <li>- Comunicación interventricular (de tipo I, subarterial, supracristal, de tipo mala alineación)</li> </ul> </li> <li>2. Aumento de la separación mitral-aórtica (forman fruste)</li> <li>3. Posición anormal del cojinete conotruncular: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Transposición D de las grandes arterias</li> </ul> </li> <li>4. Defectos del arco bronquial: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arco aórtico interrumpido, tipo B</li> <li>- Arco aórtico doble</li> <li>- Arco aórtico derecho con ramificación en espejo</li> <li>- Arteria subclavia aberrante</li> </ul> </li> </ol> <p>Clase II: Riesgo intracardíaco alterado  Clase III: Anomalía por muerte celular  Clase IV: Anomalía de matriz extracelular  Clase V: Anomalía dirigida del crecimiento celular  Clase VI: Defectos de sitio y flexión</p>
---

En la embriopatía por isotretinoína predominan las cardiopatías de clase I. Tomada de Lammer et al, Boughman et al<sup>43</sup>, Clark<sup>44,45</sup>, Lin<sup>46</sup>.

detallan junto a otras menos frecuentes, en la tabla II<sup>14,25-28,36,48-55</sup>.

Además, la isotretinoína puede inducir anomalías del comportamiento en ausencia de toda alteración malformativa. En niños de 5 años expuestos a isotretinoína durante el primer trimestre de vida intrauterina, e indemnes de toda malformación, se han encontrado hasta un 40% de déficit intelectuales<sup>26,28</sup>. El aspecto normal de la tomografía encefálica posnatal no permite eliminar una afectación del sistema nervioso central. En cuanto a la ausencia de timo

radiológicamente visible, ésta puede sugerir una afectación tímica sin consecuencia funcional detectable<sup>28</sup>.

Existe también un elevado riesgo, de hasta el 33%, de aborto espontáneo<sup>14,27,30,46</sup>. La mortalidad posnatal ligada a esta embriopatía es del 57%, esencialmente en razón de las alteraciones cerebrales y cardíacas<sup>14,28,30,46</sup>. El metabolito 4-oxo-isotretinoína parece ser más teratogénico que la isotretinoína<sup>28</sup>.

Para algunos este efecto teratogénico de la isotretinoína es dependiente de la dosis<sup>56</sup>, aunque según otros<sup>14,26,27</sup> no se ha podido establecer ninguna relación entre la duración de la exposición a la isotretinoína o la dosis ingerida y el riesgo malformativo, y otros, como Ayme et al<sup>57</sup> y Guzzo et al<sup>58</sup> destacan que la exposición a dosis teratogénico de la isotretinoína parece, pues, independiente de la dosis<sup>58</sup>, por lo que es preciso considerar que toda exposición a ésta durante el primer trimestre del embarazo, cualquiera que sea la dosis y la duración, puede ser asociada a la aparición de malformaciones congénitas<sup>27,30,57-59</sup>. El riesgo malformativo varía, según los autores, del 23 al 45%<sup>26,27,60</sup>. Se ha evaluado la sensibilidad y la especificidad de las principales malformaciones que constituyen la embriopatía por isotretinoína<sup>61</sup>. La sensibilidad (proporción de niños expuestos que presentan la anomalía demostrada) varía del 20 al 70%, según sean las malformaciones aisladas o asociadas. La especificidad (proporción de niños malformados, sin haber estado expuestos, y sin presentar la anomalía relacionada) sería del 99 al 100%<sup>27,61</sup>.

El efecto teratogénico de la isotretinoína parece ser, incluso, más importante en los seres humanos que en los animales<sup>28,35</sup>. Igualmente, pueden observarse malformaciones congénitas que afectan al sistema inmunitario después de la exposición a la isotretinoína, puesto que, como se ha observado, se han descrito hi-

**TABLA II. Principales anomalías observadas en la embriopatía ligada a isotretinoína**<sup>14,25-28,36,48,55</sup>

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	CORAZÓN	ÁREA CRÁNEO-FACIAL	OTRAS
Hidrocefalia*	Transposición de los grandes vasos*	Anotia*	Microftalmia
- Obstructiva	Tetralogía de Fallot*	Microtia*	Alteración tímica
- Comunicante	Interrupción del arco aórtico*	Agenesia del conducto auditivo externo*	- Agenesia
Microcefalia*	Tronco arterioso	Estenosis del conducto auditivo externo*	- Hipoplasia
Holoprosencefalia	Comunicación interventricular	Implantación baja de las orejas	- Ectopia
Anencefalia	Comunicación interauricular	Dismorfia facial:	Fisura palatina
Lisencefalia	Ventrículo derecho con doble salida*	- Micrognatia	Aplasia tiroidea
Quiste de la FCP*	Ventrículo único	- Microstomía	Nistagmo
Agenesia del vermis*	Canal atrioventricular	- Hipertelorismo	Espina bífida
Atrofia del cerebelo*	Displasia valvular	- Orientación anormal de hendiduras palpebrales	Lobulación pulmonar incompleta
Afectación de los pares craneales (II, III, VI, VII, VIII)	Arteria subclavicular retroesofágica*	- Ensilladura nasal marcada	Anomalías de las extremidades
Hipotonía axial			
Ectopia neuronal			

FCP: fosa cerebelosa posterior. \*Anomalías más frecuentes

TABLA III. Ejemplos de genes de control del desarrollo

GEN	EJEMPLO
Genes que contienen homeoboxes	Conjuntos <i>hox-1, 2, 3 y 4</i>
Genes de proteína <i>zinc finger</i>	ZFY
Genes para factores de crecimiento y sus receptores	Factor de crecimiento similar a la insulina
Receptores del ácido retinoico	
Protooncogenes	<i>Locus W</i>

Tomada de Thompson et al<sup>17</sup>.

poplasias tímica tanto en animales<sup>28,34-39,47</sup> como en el hombre<sup>27,28,47,49</sup>.

No existe período crítico de exposición a la isotretinoína; el de las anomalías conotroncales es diferente del de las alteraciones cerebelosas, y la hidrocefalia parece poder aparecer cualquiera que sea el momento de la exposición<sup>14,26,28</sup>. En razón de la lenta eliminación de la isotretinoína y de su metabolito 4-oxo-isotretinoína, existe un riesgo manifiesto de afectación embrionaria malformativa en caso de gestación que sobreviene durante 1-2 meses después de abandonar el tratamiento<sup>2,3,27,28,30,33,62</sup>.

### Embriogenia e isotretinoína

Dos posibles mecanismos pueden explicar la teratogenicidad de la isotretinoína<sup>28,30,56</sup>.

1. Por una parte, los derivados de la vitamina A serían responsables de una exageración del proceso de muerte celular durante la vida embrionaria, por aumento de la actividad enzimática lisosomal de las células.

2. Por otra parte, la vitamina A y sus derivados serían responsables de una disminución de la movilidad de las células mesenquimatosas, lo que conlleva una anomalía del tejido mesodérmico.

Las malformaciones descritas en la embriopatía por isotretinoína afecta o concierne a las estructuras que embriológicamente derivan de las crestas neurales del cerebro posterior o romboencéfalo<sup>14,25,27</sup>. La estructura metamérica de la placa ectodérmica, de la cual provienen las crestas neurales romboencefálicas, es actualmente conocida con el nombre de rombómeros. Éstos son igualmente las crestas neurales del romboencéfalo que proporcionan los cuatro arcos branquiales. Existe una verdadera fragmentación de la región cervicofacial embrionaria en 4 metamerías, constituida cada una por 2 rombómeros consecutivos, de un nervio branquial y del arco branquial correspondiente.

Es interesante observar que la embriopatía por isotretinoína, plural en malformaciones, constituyen una

serie de síndromes en los que las manifestaciones clínicas ponen de manifiesto una anomalía del desarrollo de uno o varios niveles romboméricos. Así, las malformaciones tímicas o cardíacas recuerdan el síndrome de Di George (síndrome del 3.<sup>er</sup> y 4.<sup>o</sup> arcos branquiales, por insuficiencia de los rombómeros 6, 7 y 8)<sup>46,63,64</sup>; las malformaciones del oído externo recuerdan los síndromes del primer arco branquial<sup>27</sup>. La organización segmentaria de la región cervicofacial embrionaria y de los arcos branquiales está probablemente bajo la dependencia de los *genes de desarrollo, los genes Hox*<sup>65</sup>.

La búsqueda de los genes que controlan la embriogenia de los mamíferos utiliza varios procedimientos. En la estrategia más frecuente, los supuestos *genes de desarrollo* se buscan sobre la base de homologías con genes que se sabe que regulan el desarrollo en *Drosophila*, ratones u otros organismos experimentales<sup>17</sup> (tabla III). Describiremos sólo, por interés en el tema, los *genes homeobox*, denominados así porque las mutaciones homeóticas en *Drosophila*, que cambian la identidad de segmentos corporales, se producen en genes que comparten una secuencia característica, el *homeobox*<sup>17</sup>.

Todos los *genes homeobox* contienen una región (el *homeobox*) que codifica un dominio de enlace de DNA de 60 aminoácidos. Las proteínas que contienen *homeobox* regulan la acción genética durante el desarrollo, o bien actúan como factores de transcripción específicos de tejido. Los *genes homeobox* se reconocieron por primera vez en los lugares de mutaciones en mutantes de desarrollo de *Drosophila*. La mutación de *Drosophila*, *Antennapedia*, que permite el desarrollo de una segunda pata, en lugar de una antena, es el prototipo de las mutaciones homeóticas<sup>17</sup>.

La mayor parte de los *genes homeobox* conocidos de ratón y seres humanos se organizan en cuatro conjuntos génicos en cromosomas diferentes, cada uno compuesto de una serie de genes ligados<sup>17,41,66,67</sup> (fig. 4). Se supone que han evolucionado, como los genes de la globina, por duplicación y divergencia genética repetida. Como se observa, este ordenamiento de genes resulta muy similar a la secuencia de genes ligados que se encuentra en *Drosophila*, lo cual favorece la

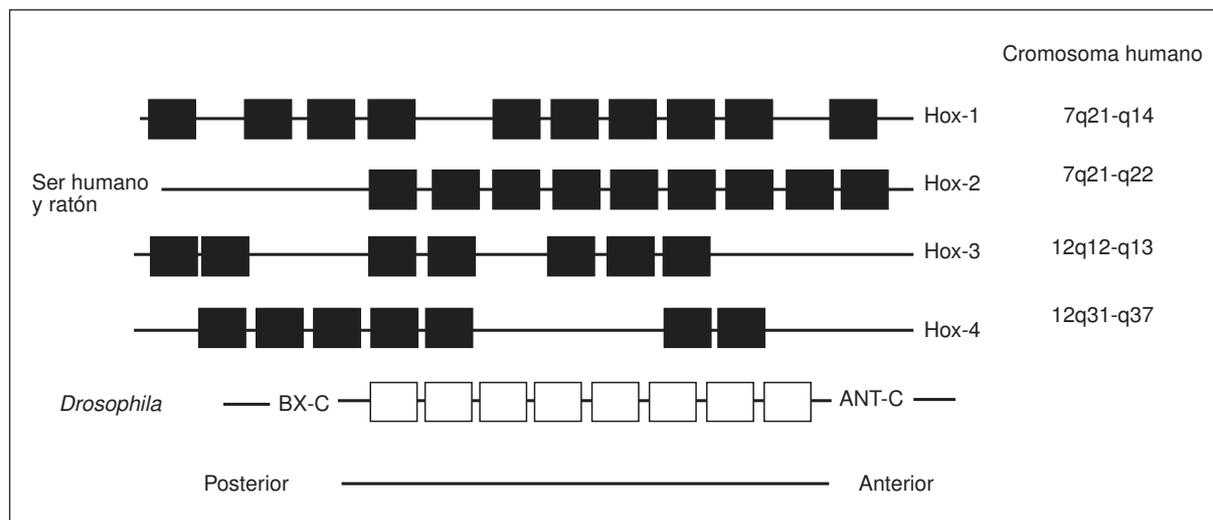


Fig. 4. Esquema de los conjuntos de gen *homeobox* en *Drosophila* y los genomas del ratón y ser humano. Los genomas de ratón y ser humano contienen estos cuatro conjuntos de genes *homeobox*. En *Drosophila* y mamíferos (al menos Hox-2-murina), existe una colinealidad estricta entre el origen génico en el cromosoma y la secuencia en la que los genes se expresan. Los genes en el extremo 5' (izquierda) del conjunto se expresan en la parte posterior del sistema nervioso y los del extremo 3' se expresan anteriormente. La organización molecular de los genes *homeobox* aún no está caracterizada por completo, y la nomenclatura está sujeta a cambio. (Thompson et al<sup>13</sup>, Kessel y Grus<sup>41</sup>, Grahma et al<sup>66</sup>, McKusick<sup>67</sup>).

impresión de que los genes *homeobox* en los seres humanos, como sus correspondientes en la mosca de la fruta, son fundamentales para el desarrollo normal<sup>17</sup>.

Muchos genes *homeobox* comienzan a transcribirse en la gastrulación temprana y continúan expresándose durante la mitad de la gestación en tejidos segmentados. La mayor parte se expresan en el sistema nervioso central; muchos lo hacen también en somitas y sus derivados, y algunos se expresan en los primordios de los miembros y otras partes. Al menos en el conjunto Hox-2 (fig. 4) y posiblemente en otros, el área de expresión de cada gen *homeobox* se correlaciona con su localización cromosómica, y cada gen sucesivo se expresa en una zona con una localización más cercana al extremo anterior del embrión en desarrollo<sup>17,41,66,67</sup>.

Como decimos, la organización segmentaria de la región cervicofacial embrionaria y de los arcos branquiales está, con toda probabilidad, bajo la dependencia de los genes de desarrollo o genes Hox<sup>17,41,65-67</sup> (fig. 4). Esta familia de genes ha sido identificada en numerosas especies animales, incluyendo los mamíferos. Las pruebas directas de la participación de los genes Hox en la organogénesis y en la segmentación de romboencéfalo han sido suministradas por la inactivación experimental de ciertos genes Hox en la ratona: ciertas deleciones inducidas en genes (*Hox-1-5*) (fig. 4) en una prole de embriones de ratona produjeron un fenotipo próximo al síndrome de Di George. Incluso, la inactivación del gen *Hox-1-6* provoca alte-

raciones en los derivados de las crestas neurales posteriores correspondientes a los rombómeros 6, 7 y 8 (parte posterior del cráneo, oído interno, medio y externo, alteraciones del 7.º al 10.º par craneal<sup>17,27</sup>).

La transcripción de los genes Hox está en sí misma sometida a una regulación (inducción-represión) reemplazada por el ácido retinoico. La transcripción de ciertos genes Hox está inducida por el ácido retinoico. La de otros genes Hox, de expresión más caudal sobre el romboencéfalo, puede por el contrario ser reprimida por esta misma sustancia. Una hipótesis sugestiva sería explicar el mecanismo de la embriopatía por isotretinoína por una interacción entre el ácido retinoico y los genes Hox, con la consecuencia de un fallo del desarrollo de una o varias unidades segmentarias consecutivas del romboencéfalo<sup>17,27,65</sup>.

In vivo, la inyección de vitamina A en el líquido amniótico, en el caso de las ratas, compromete la fusión normal del velo del paladar, participando así en la formación de fisura palatina<sup>68</sup>. La disminución del mesénquima después de la embriogénesis puede explicar las hipoplasias de los miembros y las numerosas fisuras palatinas observadas tras la exposición, al comienzo de la gestación, a la isotretinoína<sup>69</sup>.

Como señalamos, la isotretinoína tiene una semivida plasmática de 10-20 h. Tanto la isotretinoína, como sus dos metabolitos principales, 4-oxo-isotretinoína y tretinoína, atraviesan la barrera placentaria de forma importante, como han puesto de manifiesto

las dosificaciones efectuadas en extractos placentarios<sup>27,28,30,47,70</sup>. Estas dosificaciones son proporcionales o paralelas a las concentraciones sanguíneas de la madre. Algunos autores<sup>28,30,47</sup> comentan que la ausencia de isotretinoína en el hígado fetal, o en otros órganos estudiados, sugiere que en el feto existe un metabolismo incrementado de isotretinoína y, subsiguientemente, una acumulación de sus metabolitos. Además, la ausencia de isotretinoína en el tejido cerebral fetal hace suponer que esta sustancia no atraviesa la barrera hematomeningea, pero, por el contrario, los metabolitos sí son detectados en el cerebro<sup>28,30,47</sup>.

Un caso anterior presentado por nosotros<sup>3</sup>, de embriopatía por isotretinoína, era portador de una espina bífida con mielomeningocele, malformación descrita también por otros autores<sup>28,30,71-76</sup>, y parece que la apertura del tubo neural, aunque posible, no constituye una de las complicaciones habituales o clásicas a la exposición fetal a los retinoides<sup>14,28,35,47,48,51-56,76</sup>.

### Prevención de la embriopatía por isotretinoína

Es, pues, la teratogenicidad el efecto adverso más grave e importante de la isotretinoína<sup>2,3,11,27,28,30-39,51-58,76</sup>. Dicho efecto teratogénico se manifiesta no sólo si el tratamiento coincide con un embarazo, sino incluso si éste surge varios meses después de haberse suspendido. El embarazo, es preciso subrayarlo, es una contraindicación absoluta para el uso de la isotretinoína. Ninguna mujer en edad de procrear debe ser sometida a un tratamiento con este fármaco sin antes tomar las debidas medidas contraceptivas. Las mujeres con potencial de procreación deben iniciar su tratamiento al inicio de un período menstrual normal, después de dar consentimiento informado, y de la obtención de una prueba de embarazo con resultados negativos, además de utilizar un método contraceptivo eficaz. Las pruebas de embarazo deben repetirse con periodicidad, recomendándose que sean mensuales. Algunos autores<sup>58</sup> extreman sus recomendaciones hasta el punto de sugerir la práctica simultánea de dos formas de contracepción durante el tratamiento. Como quiera que un elevado número de pacientes con acné nodulocístico crónico grave, hasta el 40%, presentará una recaída<sup>2,3,13,27,77,78</sup>, es preciso extremar las precauciones y cuidados en los períodos de descanso, potencial e igualmente peligrosos, y repetir las mismas medidas cuando el tratamiento se reanude.

Autores franceses<sup>25-28,50</sup> comentan, en sus respectivos informes, sobre las estrictas medidas que se utilizan para la prescripción de la isotretinoína. En EE.UU., la prevalencia relativamente débil del acné nodulocístico grave en la mujer contrasta con el nú-

mero elevado de prescripciones de isotretinoína, lo que sugiere un respeto muy relativo a las indicaciones teóricas del fármaco<sup>26,27,48</sup>. La Federación de Dermatólogos Americanos ha constatado que más de dos tercios de las mujeres tomando isotretinoína durante el embarazo estaban ya gestantes en el momento del inicio del tratamiento, es decir, sin ninguna medida contraceptiva, y que, del tercio restante, un 50% utilizaba un método contraceptivo poco fiable<sup>14,16</sup>.

Es preciso, pues, insistir. Toda mujer en edad de procrear que precise isotretinoína, su uso debe ir precedido de una información precisa, clara y rigurosa sobre el poder teratogénico del medicamento, de un test de embarazo negativo, y, una vez iniciado el tratamiento, se debe acompañar de una contracepción rigurosa y fiable, incluso en caso de antecedente de esterilidad, contracepción que debe iniciarse un mes antes del tratamiento y continuar, al menos, 2 meses, o incluso más, después de la supresión de éste. La firma de un consentimiento informado, por ejemplo, se exige en EE.UU. y Canadá<sup>16,25-27</sup> y, como hemos señalado, la práctica de un test de embarazo mensual durante el tratamiento ha sido preconizado por el mismo laboratorio fabricante<sup>14,16,25,27</sup>. Por último, es importante señalar que el 30% de las mujeres que toman isotretinoína y están en edad de procrear tienen entre 13 y 19 años<sup>16,25,27,29</sup>; ¿se benefician todas ellas de una correcta y adecuada contracepción?

### CONCLUSIÓN

A pesar de todas estas medidas y precauciones, como vemos, las embriopatías por isotretinoína continúan observándose y publicándose, y la verdadera importancia del problema aún no es bien conocida. En efecto, si la incidencia de abortos espontáneos después de la exposición al fármaco se estima en un 20-30%, se ignora, por otra parte, el número de interrupciones voluntarias de embarazo motivadas por la exposición a este medicamento<sup>25,27,28,48,61</sup>. El diagnóstico prenatal de la embriopatía no es siempre posible (ceguera, sordera, afectación tímica, retraso mental, etc.). El diagnóstico prenatal, ciertamente, puede poner de manifiesto las anomalías cardíacas o encefálicas, pero, en opinión de algunos, no se puede considerar la interrupción del embarazo como una solución anodina y satisfactoria<sup>27,28</sup>.

La dosificación de las concentraciones plasmáticas en la mujer de isotretinoína y sus metabolitos, por el método de cromatografía líquida de alta sensibilidad<sup>29,80</sup>, parece extremadamente útil antes de autorizar un embarazo en una mujer con terapia previa con retinoides<sup>30</sup>.

**RESUMEN**

Los retinoides son derivados de síntesis de la vitamina A, utilizados principalmente en dermatología. Su administración a la mujer en edad de procrear puede entrañar, en caso de embarazo, una embriopatía malformativa grave que afecta esencialmente al oído externo, al encéfalo y al corazón. Se aporta una observación neonatal asociada a isotretinoína, que permite recordar los datos clínicos y epidemiológicos de esta embriopatía. Se sugiere la hipótesis etiopatogénica de una interacción entre la isotretinoína y los genes *Hox*. Por último, se subrayan las dificultades de la prevención, conociendo que la rareza de los casos comunicados no puede ocultar los abortos espontáneos o las interrupciones del embarazo asociadas a este potente agente teratógeno.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Shalita AR, Freinkel AK. Acne. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11:957-60.
- Armijo M, Camacho F. Acné. Erupciones acneiformes. Rosácea. En: Armijo M, Camacho F editores. *Dermatología*. I. 2.ª ed. Madrid, Grupo Aula Médica 1991:207-16.
- Fitzpatrick TB, Jonson RA, Wolf K, Polano MK, Suurmond D. Acné vulgar y acné quístico. En: Fitzpatrick TB, Jonson RA, Wolf K, Polano MK, Suurmond D editores. *Atlas de Dermatología Clínica*. México, McGrawHill Interamericana 1998;2-8.
- Fanta D. Hormone therapy of Acnes. New York, Springer-Verlag 1980.
- Schaefer S, Schalla W, Hägele W, Stüttgen G. Propionibacterium acnes and the chemistry of sebum. *Acta Dermatoven (Stockholm)* 1980;89 (suppl): 27-31.
- Förström L. The influence of Sex Hormones on Acné. *Acta Dermatovenes (Stockholm)* 1980;89(suppl):32-7.
- Held BL, Nader S, Rodríguez Rigaud LJ, Smith KD, Steinberg E. Acne and hyperandrogenism. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:223-6.
- Plewning G. Acne News Proceeding. XVI th International Congress of Dermatology. Tokyo, University of Tokio-Press De 1983;87-92.
- Dicken CH. Retinoids: A review. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:541-52.
- Leyden JJ. Retinoids and acne. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:164-8.
- Shear NH. Adverse reactions to drugs. *Semin Dermatol* 1989;8:135-226.
- Guerra Tapia A. Tratamiento del acné. *Piel* 1995;10:417-25.
- García Pérez A. Afecciones de los anejos cutáneos. En: García Pérez A editor. *Dermatología Clínica*. 5.ª ed. Salamanca, ed Autor 1997;893-410.
- Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braum JT, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985;313:837-41.
- Lammer EJ, Hayes AM, Schunior A. Risk for major malformation among human fetuses exposed to isotretinoin (13-cis-retinoic acid). *Teratology* 1987;35:68 (Abstract).
- Public Affairs Committee, Teratology Society position paper: Recommendations for isotretinoin use in women of childbearing potential. *Teratology* 1991;44:1-6.
- Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Aspectos genéticos del desarrollo. En: Thompson MW, McInnes RR, Willard HF editores. *Thompson and Thompson. Genética en Medicina*. 4.ª ed. Barcelona, Masson 1996:367-78.
- Kupke KG. Teratógenos humanos. En: Tausch HW, Ballard RA editores. *Tratado de Neonatología de Avery*. 7.ª ed. Madrid, Harcourt 2000:229-38.
- Wilson JD. Déficit y exceso de vitaminas. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, editores. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. I. 14.ª ed. Madrid, McGraw-Hill Interamericana 1998;546-56.
- Petkovich M, Brand NJ, Krust A, Cahmbon P. A human retinoic acid receptor which to the family of nuclear receptors. *Nature* 1987;330:444-5.
- Ciguere V, Ong ES, Segui P, Evans M. Identification of a receptor the morphogen retinoic acid. *Nature* 1987;330:624-5.
- Wilson JD. Estudio del paciente con trastornos endocrinos y metabólicos. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, editores. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. II. 14.ª ed. Madrid, McGraw-Hill Interamericana 1998;2223-41.
- Feuton RG, Longo DL. Biología celular del cáncer. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, editores. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. I. 14.ª ed. Madrid, McGraw-Hill Interamericana 1998;575-83.
- Lammer EJ, Schunior A, Hayes AM, Holmes LB. Isotretinoin dose and teratogenicity. *Lancet* 1988;1:503-4.
- Heckel S, Favre R, Weber P, Dellenbach P. Tératogénicité des rétinoïdes. Un cas et revue de la littérature. *J Gynecol Obstet Biol. Reprod* 1993;22:43-7.
- Elefant E. Tératogénese des rétinoïdes por voie orale. *Rev Precr* 1992;12:617-20.
- Pilorget H, Alessandri JL, Montbrum A, Ah-Hot M, Orvain E, Tilmont P. Embryopathie liée à l'isotrétinoïne (RoAccutame®). A propos d'une observation. *J Gynecol Obstet Biol. Reprod* 1995;24:511-5.
- Pons JC, Ville Y, Imbert MC, Thomas A, Frydman R, Benifla JL. Dosages maternelles et foetaux des retrinoïdes. A propos de cas di exposition à l'isotrétinoïne (Ro Accutame®). *J Gynecol Obstet Biol. Reprod* 1996;25:274-6.
- Kraft JC, Echhoff C, Kuhn W, Löfberg B, Nau H. Automated determination of 13-cis-ans, all-trans-retinoic acid, their 4-oxo metabolites and retinol in plasma, amniotic fluid and embryo by reserved-phase high-performance liquid chromatography with a precolum switching technique. *J Liq. Chromatog* 1988;11:2051-69.
- Tejerizo LC, Tejjelo AI, Sánchez MM, García RM, Moro J, Pérez Escanilla JA, et al. Niveles materno-fetales de isotretinoína y sus metabolitos en mujer con acné noduloquístico crónico severo. *Prog Obstet Ginecol* 1999;45:579-84.
- Swerlick RA, Lawley TJ, Eccema, psoriasis, infecciones cutáneas, acné y otros trastornos cutáneos frecuentes. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KL, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, editors. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. I. 14.ª ed. Madrid, McGraw-Hill Interamericana 1998;339-46.
- Stocktom DL, Paller AS. Drug administration to the pregnant of lactating women: a reference guide of dermatologist. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:87-103.
- García Pérez A. Reacciones cutáneas por medicamentos. En: García Pérez A editor. *Dermatología Clínica*. 5.ª ed. Salamanca, ed Autor 1997;231-48.
- Wilhite CC, Dawson MI, Williams KJ. Structure-activity relationships of retinoids in development toxicology. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;74:397-410.

35. Wilhite CC, Hill RM, Irving DW. Isotretinoin-induced craniofacial malformations in humans and hamster. *J Craniofacial Gente* 1986;2: (suppl):183-209.
36. Rosa FW, Wilk AL, Kelsey FO. Teratogen: vitamine A congeners. *Teratology* 1986;33:355-64.
37. Griffith CM, Wiley MJ. Directs effects of retinoides acid on the development of the tail bud in chick embryos. *Teratology* 1989;39:261-75.
38. Nole GA. Effect of a high systemic background level of vitamin A and the teratogenicity of all-trans-retinoic acid given either acutely or subacutely. *Teratology* 1989;39:333-9.
39. Sastre MA, Penner JD, Kochlar M. Pharmacokinetic: Assessment of teratologically effective concentrations of an endogenous retinoic acid metabolic. *Teratology* 1989;39: 341-8.
40. Durston AJ, Timunermans JP, Hage WJ. Retinoic acid causes and anteroposterior transformation in the developing nervous system. *Nature* 1989;340:140-4.
41. Kessel M, Gruss P. Murine development control genes. *Science* 1990;249:375-9.
42. Kligman AM. Question and answers: Is topical tretinoin teratogenic? *JAMA* 1988;259:2918 (letter).
43. Boughman JA, Berg KA, Astemborski JA. Familial risks of congenital heart defects assessed in a population-based epidemiologic study. *Am J Med Genet* 1987;26:839-44.
44. Clark EB. Mechanisms in the pathogenesis of congenital cardiac malformations. En: Pierpont MEM, Moller JH, editors. *Genetics of Cardiovascular Disease*. Boston, Martinus Nijhoff Publishing 1987;3-12.
45. Clark EB. Growth, morphogenesis, and function. The dynamics of cardiac development. En: Moller JH, Neal WA, editors. *Fetal, Neonatal, and Infant Cardiac Disease*. Nerwalk, Connecticut, Appleton an Lange 1990;3-23.
46. Lin AE. Cardiopatías congénitas en síndromes de malformación. *Clin Perinatol. México, Interamericana* 1990;17: 649-80.
47. Benifla JL, Ville MC, Frydman R, Thomas A, Pons. Fetal tissue dosages of retinoids. Experimental study concerning a case of isotretinoin (Roaccutame®) administration and pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 1995;10:189-91.
48. Stern RS, Rosa F, Braun C. Isotretinoin and pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:815-24.
49. Cohen M, Rubistein A, Li JK, Nathenson G. Thymic hypoplasia associated with isotretinoin embriopathy. *Am J Dis Child* 1987;141:263-6.
50. Ayme S, Gambarelli D, Mariotti B, Maurin N, Philip N. Tératogénicité de l'isotrétinoïne: à propos d'un foetus polymalformé. IV<sup>e</sup> Réunion de l'Association Française de Tératologie. *J Ginecol Obstet Biol. Reprod* 1988;17:599 (Abstract).
51. Rosa FW. Teratogenicity of isotretinoin. *Lancet* 1983; 2:513 (letter).
52. Benke PJ. The isotretinoin teratogen syndrome. *Jama* 1984;251:3267-9.
53. Braun JT, Francisco RA, Mastro AR, Drake RM, O'Neil BL. Isotretinoin dysmorphic syndrome. *Lancet* 1984;1:506-7.
54. Hill RM. Isotretinoin teratogenicity. *Lancet* 1984;1:1465 (letter).
55. Jant AF, Gauti K. Major auricular malformations due to Accutane-R-(Isotretinoin). *Laryngoscope* 1987;97:832-5.
56. Rosa FW. Isotretinoin dose and teratogenicity. *Lancet* 1987;2:1154(letter).
57. Ayme S, Julian C, Gambarelli D, Nariotti B, Maurin N. Isotretinoin dose and teratogenicity. *Lancet* 1988;1:655 (letter).
58. Guzzo CA, Lazarus GS, Werth VP. Farmacología Dermatología. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A editores. *Goodman and Guilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. II. 9.<sup>a</sup> ed. México, McGraw-Hill Interamericana 1996;1697-721.
59. Dai WS, Labraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:599-606.
60. Chen DT. Human pregnancy experience with the retinoids. En: Saurat E, editor. *Retinoids: new trends in research and therapy*. Retinoid Symp Genera 1984; Basel, Karger 1985:398-406.
61. Lynberg MC, Khoury MJ, Lammer EJ, Waller KO, Cordero JF, Erickson JD. Sensitivity, especificity and positive predictive value of multiple malformations in isotretinoin embriopathy surveillance. *Teratology* 1990;42:513-9.
62. Brazzell RK, Vane FM, Ehmann CW, Colburn WA. Pharmacokinetics of isotretinoin during repetitive dosing to patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:695-702.
63. Conley ME, Beckwith JB, Mancier JF. The spectrum of the DiGeorge syndrome. *J Pediatr* 1979;94:883-9.
64. Lammer EJ, Opitz JM. The DiGeorge anomaly as a developmental field defect. *Am J Med Genet* 1986;2(Suppl): 113-8.
65. Couly G, Coltey P, Cheron G, Abadie V, Martelli H, Le Dovarin NM. Rhombomères, code Hox, crête neurate et malformations de la face. *Med Sci* 1994;10:151-62.
66. Graham A, Papalopulu N, Krumlauf R. The Murine and Drosophila homeobox gene complexes have common features of organization and expression. *Cell* 1989; 57:367-78.
67. McKusick VA. Mendelian inheritance in man: Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes: 9th ed. Baltimore, John Hopkins University Press 1990.
68. Nanda R, May D. Influence of amniotic fluid on the in vivo palatal fusion in normal and vitamine A treated rat features. *Teratology* 1974;9:25-31.
69. Lammer EJ, Flannery DB, Barr M. Does isotretinoin cause limb reduction defects? *Lancet* 1985;2:328 (letter).
70. Kralf JC, Nav H, Lammer EJ, Olney A. Embrionic retinoid concentrations after maternal intake of isotretinoin. *N Engl J Med* 1989;10:262-3.
71. Fernhoff PM, Lammer EJ. Craniofacial features of isotretinoin embriopathy. *J Pediatr* 1984;105:594-6.
72. Lott IT, Bocian M, Bribam HW. Fetal hydrocefalus and ear anomalies associated with maternal use of isotritenoin. *J Pediatr* 1984;105:597-600.
73. De la Cruz E, Sun S, Vangvanichyorkorn K. Multiple congenital malformations associated with maternal isotirenoin therapy. *Pediatrics* 1984;74:428-32.
74. Alles AJ, Sulik KK. Retinoic acid-induced spina bifida: evidence for a pathogenetic mechanism. *Development* 1990; 108:73-9.
75. Rizzo R, Lammer EJ, Paramo E. Limb reduction defects in humans associated with prenatal isotretinoin exposure. *Teratology* 1991;44:599-604.
76. Goddard-Finegold J. El sistema nervioso central. En: Taesch HW, Ballard RA, editors. *Tratado de Neonatología de Avery*. 7.<sup>a</sup> ed. Madrid, Harcourt 2000;802-32.
77. Layton AM, Cunliffe WJ. Guidelines for optimar use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:52-7.
78. Layton AM, Knaggs H, Taylor E, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris-10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993;129:292-6.
79. Hall JG. Vitamin A: a newly recognized human teratogen. Harbinger of things to come? *J Pediatr* 1984; 105:583-4.
80. Bollang W, Geiger JM. The development of retinoids in dermatology. En: Cunliffe WJ, Miller AJ, editors. *Retinoid Therapy. A Review of Clinical and Laboratory Research*. Lancaster, MTP Press Limited 1984;1-7.