



Recién nacido con extrofia vesical y posible exposición intrauterina a finasterida

Sr. Editor:

La extrofia vesical (EV) es un defecto grave del cierre de la pared abdominal fetal de patogenia desconocida. En España se ha registrado una prevalencia de 1:35.597 nacidos vivos¹, similar a la descrita en todo el mundo², siendo más frecuente en los

varones. Forma parte de un espectro de defectos de cierre de la pared, que comprendería desde la epispadias como forma más leve hasta la extrofia de cloaca como forma más grave.

La EV se produce por un defecto de migración de las células del mesénquima infraumbilical que dará lugar a la pared abdominal inferior, los tubérculos genitales y las ramas púbicas. El mesodermo no logra interponerse entre el ectodermo superficial y la porción vesical de la cloaca (endodermo), produciéndose la fusión de la pared abdominal con la pared vesical anterior, quedando evertida la pared vesical posterior, y la mucosa queda expuesta. Está acompañada de inserción baja del cordón umbilical, separación de los huesos del pubis, y uretra rudimentaria y aplastada; el cuello vesical es hipoaplásico. En el varón, el pene es aplanado y pequeño, con cuerpos cavernosos divergentes, la uretra queda abierta dorsalmente, y así se conforma una epispadias grave, si bien se han descrito casos con pene normal³. Las niñas presentan un clítoris bifido acompañado o no de duplicación vaginal y útero bifido. Además es frecuente la asociación de malformaciones esqueléticas e intestinales⁴.

El ambiente hormonal tiene un papel fundamental en la migración y diferenciación celular embrionaria a todos los niveles. Por ejemplo, la dihidrotestosterona (DHT) es indispensable para el desarrollo completo de los genitales externos masculinos.

Se presenta a un recién nacido con extrofia vesical completa, cuyo desarrollo pudo verse influenciado por la presencia de un inhibidor de la 5 α -reductasa tipo II, que impide la conversión de testosterona a DHT.

Se trata de un recién nacido varón, fruto único de la tercera gestación de padres jóvenes, no consanguíneos. En la semana 30 de gestación se detectó un hipotiroidismo autoinmune materno que se controló con levotiroxina a 50 μ g/día. En las últimas semanas presentó diabetes gestacional tratada con medidas dietéticas, sin necesidad de medicación. El padre tomaba finasterida (5 mg/día) desde hacía 2 años por padecer prostatitis crónica. No se pudo precisar el tiempo durante el que persistieron las relaciones sexuales tras la concepción.

El parto, eutócico, ocurrió en la semana 40 de gestación. El peso del recién nacido fue de 2.730 g (P₁₀₋₂₅), y una longitud de 47,5 cm (P₂₅). Presentaba inserción baja del cordón umbilical; solución de continuidad de la piel infraumbilical, a través de la que se evertía la mucosa de la pared vesical; pene, aplanado y corto, con epispadias grave. El teste izquierdo se palpaba en la bolsa escrotal y el derecho en el canal inguinal. Asociaba hernias inguinales indirectas bilaterales, y en el rastreo de malformaciones asociadas únicamente se encontró una diástasis de pubis. El estudio ecográfico y funcional renal fue normal.

La finasterida es un inhibidor específico de la 5 α -reductasa tipo II, enzima que metaboliza la testosterona a DHT. Actúa compitiendo con la testosterona por la 5 α -reductasa, a la que se une formando un complejo estable de vida media prolongada (aproximadamente 30 días). Puesto que la DHT es el principal estímulo para el desarrollo de los genitales externos masculinos en la fase embrionaria, se han realizado numerosos ensayos de seguridad del fármaco dirigidos a comprobar los efectos que su administración a hembras gestantes de distintas especies animales pueda tener sobre el desarrollo de los fetos machos. En dichos estudios, con dosis muy elevadas, se han producido alteraciones dependientes de la dosis del desarrollo genital como hipospadias, disminución del tamaño de la próstata y las vesículas seminales, reducción de la distancia anogenital⁵, falos

planos no tubulares⁶, o de pequeño tamaño, escrotos hipoplásicos y adherencias balanoprepuciales⁷.

La ficha técnica del medicamento insiste en que está absolutamente contraindicado en la mujer gestante, o con posibilidades de quedar embarazada. Incluso advierte sobre el riesgo potencial para los fetos varones, por la absorción del compuesto por vía transcutánea si una gestante manipulase un comprimido con el recubrimiento dañado. La hoja antigua de información del medicamento advertía que una mujer embarazada, o que planease un embarazo, no debería tener contacto con el semen de un varón que estuviese recibiendo tratamiento, pues se pueden encontrar pequeñas concentraciones del compuesto en el semen de varones sanos tratados (hasta unos 20 ng de finasterida/ml de eyaculado), pero esta advertencia ya no aparece en las siguientes ediciones de la ficha de información.

En el caso presentado, es difícil estimar la concentración que el fármaco haya podido alcanzar en el embrión, pues no se conocen con precisión el tiempo de exposición, ni estudios sobre la cantidad que puede eliminar por vía seminal un paciente con prostatitis crónica, ni si dicha concentración sería suficiente para influir sobre los niveles de DHT del embrión. Por otra parte, la EV afecta a muchas estructuras de distinto origen embrionario, además de los genitales, por lo que no es posible establecer una relación de causalidad entre la malformación congénita y la finasterida, máxime teniendo en cuenta que en ninguno de los ensayos precomercialización del medicamento se han descrito alteraciones del cierre de la pared abdominal.

A pesar de la escasa probabilidad de que la malformación se deba a la finasterida, la sospecha de reacción adversa fue comunicada puntualmente al Sistema Español de Farmacovigilancia. Hasta la fecha, no ha sido comunicado caso alguno similar, si bien es cierto que podría pasar desapercibida la relación entre la EV y la exposición a finasterida, ya que en la historia clínica de los recién nacidos no se suele preguntar por los tratamientos que recibe el padre. En cualquier caso, al ser ésta la primera vez que se comunica esta coincidencia, será preciso tener en cuenta para el futuro y comunicarlo si se repitiera. Además, ante la sospecha de malformaciones congénitas, especialmente del desarrollo genital (incluyendo micropene, maldescenso testicular, hipo o epispadias, etc.), tanto los obstetras como los pediatras neonatólogos deberán comenzar a preguntar no sólo por la medicación que ha recibido la madre durante el embarazo, sino también por la que ha recibido el padre.

**A.M. Lechuga Sancho^a, R. Hernández Serrano^b,
I. González Casado^a y R. Gracia Bouthelie^a**

^aServicio de Endocrinología Pediátrica.

^bServicio de Neonatología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

Correspondencia: Dr. R. Gracia Bouthelie.
Servicio de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Infantil Universitario La Paz.
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: rgracia.hulp@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL. Extrophy of the cloaca and extrophy of the bladder: Two different expressions of a primary developmental field defect. *Am J Med Genet* 2001;99:261-9.

2. Badiola de F, González R. Conceptos actuales en el tratamiento de la extrofia vesical. En: Valoria Villa-Martín JM, editor. *Cirugía Pediátrica*. Madrid: Díaz de Santos, 1994; p. 504-10.
3. Kulshrestha S, Kulshrestha M, Yadav A. Complete bladder extrophy with a normal phallus: A variant of superior vesical fissure. *J Pediatr Surg* 2002;37:1354-6.
4. Muecke EC. The role of the cloacal membrane in extrophy: The first successful experimental study. *J Urol* 1964;92:659.
5. Imperato-McGinley J, Sánchez RS, Spencer JR, Yee B, Vaughan ED. Comparison of the effects of the 5 α -reductase inhibitor finasteride and the antiandrogen flutamide on prostate and genital differentiation: Dose-response studies. *Endocrinology* 1992; 131:1149-56.
6. Thorton JE, Irving S, Goy RW. Effects of prenatal antiandrogen treatment on masculinization and defeminization of guinea pigs. *Physiol Behav* 1991;50:471-5.
7. Prahalada S, Tarantal AF, Harris GS, Ellsworth KP, Clarke AP, Skiles GL, et al. Effects of finasteride, a type 2 5 α -reductase inhibitor, on fetal development in the rhesus monkey. *Teratology* 1997;55:119-31.