

Artículos de Revisión

Vitamina "A" y riesgos de teratogenicidad

Ramiro López P,^{1,2} Klever Sáenz,¹ Carlos Torres S.¹¹ Centro de Biomedicina, Unidad de Citogenética Humana, Facultad de Ciencias Médicas de la UC,² Ministerio de Salud Pública, Instituto de Investigaciones para el Desarrollo de la Salud (IIDES), Quito-Ecuador.

Resumen

Se realiza una revisión bibliográfica acerca de los posibles efectos indeseables y/o teratogénicos en general y del tubo neural en particular, que la Vitamina "A" y sus derivados retinoides sintéticos podrían producir, tanto a nivel experimental en animales, como hallazgos yatrogénicos en humanos, cuando mujeres en edad reproductiva o durante la gestación, ingieren altas dosis de vitamina A, debido a una mala prescripción médica o por automedicación.

Palabras Clave: Vitamina A, Anomalías Congénitas, Embarazo, Retinol.

Summary

A bibliographical revision was carried out dealing with the possible undesirable and/or teratogenic effects on the neural tube or on the hole system, that the Vitamin "A" and its derived synthetic retinoids could produce when ingested at high doses by women in reproductive age or during pregnancy, due to a bad medical prescription or for self-medication, as well in animals, at experimental level, as in humans, yatrogenical findings.

Key Words: Vitamin "A", Congenital Anomalies, Pregnancy, Retinol.

Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central 1997; 22(1): 8-10.

Introducción

La mayoría de médicos en su práctica diaria, tienen como rutina prescribir suplementos vitamínicos durante el embarazo, por lo que es importante conocer los efectos benéficos de estos compuestos, así como las reacciones indeseables (incluyendo riesgos de teratogénesis) que estos preparados vitamínicos podrían producir cuando son ingeridos en grandes dosis, ya sea por desconocimiento o por un problema de automedicación, práctica común en nuestro medio.

Las Vitaminas en cantidades suficientes son elementos esenciales para tener una buena salud, el consumo excesivo de estas puede producir toxicidad, particularmente la "A y D". Se ha comprobado que el déficit de ingesta dietética de Vitamina A, produce trastornos de la visión, como ceguera nocturna y xeroftalmía. La Vitamina A es esencial durante los períodos embrionario y fetal,

debido principalmente a su rol durante la diferenciación epitelial celular.

La Vitamina A preformada, es normalmente ingerida en la dieta a través de tejidos animales, alimentos fortificados con vitaminas, a partir de los beta carotenos y otros carotenoides que son sintetizados a partir de vegetales y que son parcialmente convertidos a retinol durante o después de la absorción.

Recomendaciones Dietéticas

En los Estados Unidos se recomienda para la mujer, la ingestión diaria de 800 equivalentes de retinol, lo que corresponde aproximadamente a 2700 UI de Vitamina A por día.¹ Normalmente los requerimientos dietéticos mínimos de una persona adulta es de 1800 UI y durante el embarazo se recomienda un ingreso extra de 333 UI.²

De acuerdo a la Sociedad de Teratología de los USA, se recomienda que durante el embarazo, en caso de realizarse suplementación vitamínica, esta no debe sobrepasar la ingesta de 5000 UI durante este periodo.³

Los principales alimentos que contienen grandes dosis de vitamina A son: hígado, aceites de pescado, pateé (podría tener efecto teratógeno);⁴ moderada cantidad: leche, queso, margarina, huevos, patatas, pollo, pizza, cereales.

Los servicios de Salud Pública de USA recomiendan que durante el embarazo se deberá consumir 0.4 mg/día de ácido fólico, principalmente durante las cuatro primeras semanas de gestación, para prevenir el apareamiento de defectos del tubo neural del tipo espina bífida y anencefalia,⁵⁻¹⁰ la dosis de 0.8 mg/día previene el apareamiento de quiebras y gaps cromosómicos,^{11,12} así como también del apareamiento de espina bífida,^{6,16} a la vez que aumenta la síntesis de hemoglobina¹⁴ y hace que la gestación se prolongue durante aproximadamente una semana de embarazo, logrando que el feto tenga un aumento considerable de peso,^{15,16} para de esta manera disminuir el riesgo de prematuridad.¹⁷

El término Vitamina A es generalmente usado para denominar al retinol y sus ésteres, sean estos metabolitos retinales, ácido retinoico y formas provitamínicas tipo beta caroteno.⁴

Acciones Embrío-Genéticas

El rol de la vitamina A es ampliamente conocido, participa principalmente en los mecanismos de reproducción de mamíferos, función visual, controla el crecimiento y diferenciación celular, regula la transcripción del número

Dirección para correspondencia: Dr. Ramiro López P, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central, Centro de Biomedicina, Unidad de Citogenética Humana, Iquique y Sodiro, Teléfono 528690-528810, Quito-Ecuador.

de genes y la expresión génica.^{4,11,18-20}

Reacciones Adversas

Por el consumo o la aplicación de altas dosis de Vitamina A se han reportado entre otras la presencia de: xerostomía, conjuntivitis, alopecia, hiperlipidemia, anomalías funcionales hepáticas, dolores músculo esqueléticos, pseudo tumores cerebrales, alteraciones espermáticas, náusea, vómito, papiledema y problemas visuales, abrasión de la piel, dermatitis atópicas, congestión pélvica, problemas visuales, alteraciones prostáticas, etc.^{11,21}

Vida Media

Se calcula que la vida media de los retinoides sintéticos utilizados en afecciones cutáneas es de aproximadamente 100 días y aún es posible encontrar niveles séricos elevados y metabolitos hasta por más de un año después de haber suspendido el tratamiento por varios meses,⁴ esto se debe a que los retinoides y sus derivados activos se depositan ampliamente a nivel de tejido hepático y adiposo y tienen como particularidad que se excretan lentamente. La vida media calculada para el acitretin es de aproximadamente 50 horas,²² isotretinoína 25 horas, para este último se recomienda realizar un programa de planificación familiar (anticoncepción) por lo menos durante un ciclo menstrual, es importante destacar que la isotretinoína posee un metabolito activo con vida media prolongada.²³

Teratogénesis

ANIMALES

Existen numerosas evidencias que demuestran que el uso de retinol, palmitato de retinol y ácido retinoico, en animales de experimentación, producen anomalías congénitas con 1/40 de la dosis del retinol y ésteres del retinol.²⁴ Entre las principales anomalías congénitas que la vitamina A y sus derivados pueden producir encontramos alteraciones de las células de la cresta neural, anencefalia, microcefalia, mielomeningocele, espina bífida, anoftalmía, paladar hendido, sordera, alteraciones del pabellón auricular, anomalías óseas, desórdenes circulatorios, alteración de los grandes vasos, hidrocefalia, hidronefrosis, etc.^{3,24-28}

HUMANA

Las principales anomalías congénitas reportadas y atribuidas al uso de vitamina A durante la gestación en humanos son principalmente alteraciones cardíacas, malformaciones craneofaciales, oculares, tímicas, esqueléticas, sordera y de sistema nervioso central tipo encefalocele y anencefalia.^{4,28,29}

Los primeros reportes que refieren un efecto teratogénico atribuido a la Vitamina A en humanos datan de 1953, pero fueron primeramente demostrados por el Instituto de Teratología de los estados Unidos en 1979 y confirma-

dos por Laner en 1982 y la FDA, debido al consumo de más de 25.000 UI diarias de retinoides, por mujeres embarazadas.²⁹⁻³¹ El uso de isotretinoína en dosis de 0.5-1.5 mg/Kg./día en una muestra de 154 gestantes produjo 21 anomalías congénitas menores, 26 anomalías mayores y 12 abortos, con un riesgo relativo del 25%.³⁰⁻³³ En un estudio realizado por Roche en 1986, en el que se evaluó a 25 embarazadas que referían haber ingerido vitamina A, incluso 17 semanas después de la última menstruación, se encontró que 11 presentaron abortos espontáneos, 4 defunciones al nacimiento y únicamente 10 recién nacidos fueron normales. Concluyendo que el tiempo que habían ingerido vitamina A era importante.³⁰ Rosa en 1986 reportó, en una serie de 14 embarazadas que refirieron estar sometidas al uso de etretinate 12 meses antes de embarazarse, en 4 observó la presencia de recién nacidos que presentaron anomalías congénitas mayores.³⁰

El beta caroteno ha sido considerado embriotóxico únicamente a dosis superiores a 100mg/kg./día, debido a que disminuye la síntesis de ARN, aminoácidos y albúmina.^{3,34}

La ingesta de 25000 UI de vitamina A en mujeres embarazadas, durante periodos cortos de tiempo, 7 a 8 días, ha demostrado ser teratogénica.^{21,30,31,35}

Está contraindicado el uso de tretinoína tópica al 0.05% durante el primer trimestre de la gestación debido a que puede producir anomalías congénitas.³⁶

Se han reportado anomalías congénitas producidas por el uso de etilésteres de retinol (etretinato), inclusive 12 meses después de haber sido suspendida la terapia materna, por lo que se recomienda realizar programas de anticoncepción por lo menos dos años después de suspender el tratamiento.³⁷

Epidemiología

No existen suficientes estudios de tipo epidemiológico que demuestren los efectos teratogénicos de la Vitamina A y sus derivados, pero los existentes llaman poderosamente la atención acerca de los riesgos que a nivel de salud puede producir. En un estudio realizado en España en 1990, de un total de 621.177 recién nacidos, se encontraron 11.293 casos de niños con anomalías congénitas, y de estos 16 tenían sus madres antecedentes de ingesta de 10.000 UI diarias de palmitato de retinol ($rr=1.1$) y para 40.000 UI diarias ($rr=2.7$).³⁸

En los USA en 1990 se encontraron un total de 2658 casos de anomalías de tubo neural atribuibles al uso de retinol durante el embarazo ($rr=1.95$).³⁹

Rothman en 1995, evaluó, entre octubre de 1984 y junio de 1987, un total de 22.748 mujeres embarazadas, en las cuales encontró que 339 recién nacidos presentaron anomalías congénitas, de estos 1.3% de recién nacidos, con una ingesta de 5.000 UI diarias ($rr=3.5$) y con 10.000 UI, 3.2% ($rr=4.8$).²⁸ Se estima que el riesgo de desarrollar anomalías congénitas en los hijos de mujeres que recibieron altas dosis de vitamina A es de 1 en 57 nacimientos. El riesgo es más elevado si esta sustancia se administra

durante las siete primeras semanas de la gestación.^{11,40}

Conclusiones

Existe un riesgo elevado de presencia de anomalías congénitas principalmente relacionadas con defectos de tubo neural en recién nacidos de madres quienes refieren una ingesta exagerada de Vitamina A o sus derivados sintéticos sobre las 10.000 UI diarias durante la gestación o meses antes del embarazo, sea esto debido a automedicación, ingesta accidental o por una mala prescripción médica. Por tanto se recomienda que en ausencia de una necesidad evidente de Vitamina A en mujeres en edad reproductiva o durante la gestación ésta debería ingerirse con mucha precaución.

Bibliografía

- National Research Council: "Recommended dietary allowances". 10th ed. Washington, DC. National Academy Press, 1989; 84.
- Underwood BA: "The safe use of vitamin A by women in the reproductive years. Report of the International Vitamin A Consultative group. April 1986. Washington the Group, 1986.
- Teratology Society: "Recommendations for Vitamin A use in pregnancy (position statement)". *Teratol*, 1987; 35: 269-275.
- Pinnock C, Alderman Ch P: "The potential for teratogenicity of vitamin A and its congeners". *The Medical Journal of Australia*, 1992; 157: 804-809.
- Laurence KM: "Prevention of Neural Tube Defects by Improvement in maternal diet and Preconceptional Folic Acid Supplementation". *Prevention of Physical and Mental Congenital Defects, Part B: Epydemiology, Early Detection and Therapy, and Environmental Factors*, 1985; 383-388.
- Laurence KM, Campbell H, James N: "The role of improvement in maternal diet and Preconceptional Folic Acid Supplementation in the Prevention of neural Defects. In Dobbing J, eds: "Prevention of Spina Bifida and other Neuronal Tube Defects" London: Academic Press, 1983; 85-106.
- Godfrey PO, Erickson JD: "Vitamin A and Birth Defects. Continuing Caution is Needed." *N. Engl J Med*, 1995; 21(333): 1414-1415.
- USA: Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWRB Morb Mortal Wkly Rep*, 1987; 36: 80-82.
- USA: Department of health and Human Services, Public Health Service, Center for Disease Control. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spine bifida and other neural tube defects. *MMWR*, 1992; 41: 1-7.
- Pérez-Escamilla R: "Periconceptional Folic Acid and Neural Tube Defects: Public Health Issues". *Bulletin od PAHO*, 1995; 29(3): 250-259.
- Rothman K, Moore L, Singer M, et al. "Teratogenicity of High Vitamin A Intake". *N Engl J Med*, 1995; 21(333): 1369-1373.
- Xui-Dao D, Chen A, Reidy J, et al: "Folic acid and chromosome breakage". *Mutation Res*, 1986; 174: 115-119.
- Wald NJ, Hackshaw AK, Stone R, Nefzertriti A: "Blood folic acid and vitamin B12 in relation to neural tube defects" *Br J Obstet Gynaecol*, 1996; 103: 319-324.
- Blot L, Rey A, Kaltwasser JP, et al: "Folate and Iron Deficiencies in Mothers and Their Newborn Children". *Materno-fetal Relations in Iron and Folate Deficiencies*. Springer-Verlag, 1982; 297-303.
- Gillberg Ch, Wahlstrom J, Johansson R, et al: "Folic Acid as an adjunct in the treatment of children with the autism fragile-X syndrome (AFRAX)". *Developmental Medicine and Child Neurology*, 1986; 28: 624-627.
- Blot L, Papiernik E, Kaltwasser JP, Werner E, Techernia G: "Influence of routine administration of folic acid and iron during pregnancy". *Gynecol Obstet Invest*, 1981; 12: 294.
- Baumslag N, Edelstein T, Metz J: "Reduction of incidence of prematurely by folic acid supplementation in pregnancy". *Br Med J*, 1970; 1: 16.
- Wolbach SB, Howe PR: "Tissue changes Following deprivation of fat soluble A vitamin". *J Exp Med*, 1925; 42: 753-777.
- Chytil F: "The lungs and vitamin A". *A. Am J Physiol*, 1992; 262: 517-527.
- Studer M, Poperl H, Marshall H, et al: "Role of a conserved retinoic acid response element in rhombomere restriction of Hoxb-1". *Science*, 1994; 265: 1728-1732.
- Bigby M, Stern RS: "Adverse reactions to isotretinoin". *J Am Acad Dermatol*, 1988; 18: 543-552.
- Warren EW, Kinandra U: "Use of retinoids in the treatment of psoriasis". *Clin Pharm*, 1989; 8: 344-351.
- Lucek RW, Colburn WA: "Clinical pharmacokinetics of the retinoids". *Clin Pharmacokinetic*, 1985; 10: 38-62.
- Geelen JA: "Hypervitaminosis A induced teratogenesis. CRC; *Crit Rev Toxicol*, 1979; 6: 351-375.
- Jarvis BL, Johnston MC, Sulick KK: "Congenital malformations of the external middle an inner ear produced by isotretinoin exposure in mouse embryos". *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1990; 102: 391-401.
- Da Costa D, de Faria G, Dias J, Bariani R: Acao Teratogena de Hipervitaminose A, com especial enfase sobre o globo ocular em fetos de ratos". *Revista Goiana de Medicina*, 1991; 37: 15-22.
- Brentegani L, Sala M, Lopes R: "Estudio morfométrico y estereológico de las alteraciones provocadas por hipervitaminosis A eb la glándula submandibular del hamster". *Rev Fac Farm Odont Rib Preto*, 1987; 144-147.
- ILADIBA: "Exceso de vitamina A se asocia con desarrollo de de defectos congénitos", 1995; 63.
- Vogt HJ, Ewers R: "13-cis-retinoic acid and spermatogenesis investigations by spermatology and impulse cytophotometry". *Hautartz*, 1985; 36: 281-286.
- Rosa FW: "Teratogenicity of Isotretinoin". *Lancet*, 1983; 2: 513.
- Lammer E, Chen D, Hoar R, et al: "Retinoic acid embryopathy". *N Engl J Med*, 1985; 313: 837-841.
- Doering PL, Araujo OE, Frohnapple DJ, et al: "Patterns of prescribing isotretinoin: focus on women of childbearing potential". *Ann Pharmacother*, 1992; 26: 155-161.
- Stern RS: "When a uniquely effective drug is teratogenic. The case of isotretinoin". *N Engl J Med*, 1989; 320: 1007-1009.
- Alarcon M, Jonckree M, Sanchez de Molina D, cols: "Modificaciones del Metabolismo proteico en la hipervitaminosis A aguda, en ratas". *Acta Cient*, 1986; 37(2): 162-169.
- Nelson M: (editorial). "Vitamina A liver consumption and risk of birth defects". *BMJ*, 1990; 301: 1176.
- Camera G, Pegñasco P: "Ear malformation in baby bornto mother using tretinoin cream (letter)". *Lancet*, 1982; 339: 687.
- Lammer EJ: "Embryopathy in an infant conserved one year after termination of maternal etretinate". *Lancet* 1988; 2: 1080-1081.
- Martinez-Frias ML, Salvador J: "Epidemiological aspects of prenatal exposure to high doses of Vitamin A in Spain". *Eur J Epidemiol*, 1990; 6: 118-123.
- Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg, L, Mitchel AA: "Maternal vitamin A supplementation in relation to selected birth defects". *Teratology*, 1990; 42: 497-503.
- Choo V: "High-dose retinol associated with birth defects". *Lancet*, 1995; 36: 1027.