

VITAMINA A Y EMBARAZO: REVISIÓN DE LA LITERATURA Y ESTIMACIÓN DEL RIESGO TERATOGÉNICO

C. Mejías Pavón¹, E. Rodríguez Pinilla^{1,2}, P. Fernández Martín¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2,3}.

¹ Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC).

Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información sobre Teratógenos. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

² Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

³ Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Summary

Title: Vitamin A and pregnancy: review of the literature and risk assessment.

Vitamin A plays a key role in many essential biological processes, such as the embryonic development, regulation of proliferation and differentiation of many cell types. The present article reviews the biochemistry, metabolism and mode of action of retinoids (including vitamin A), as well as their role in the embryo development and their teratogenic effect on animal and human beings.

Introducción

La preocupación sobre los posibles efectos teratogénicos de la utilización de dosis altas de vitamina A en el ser humano está basada fundamentalmente en tres hechos. Primero, en el efecto teratogénico tras la exposición a dosis altas de esta vitamina observado tanto en experimentación animal como en casos aislados de niños prenatalmente expuestos. Segundo, en el efecto teratogénico que en el ser humano han mostrado algunos retinoides sintéticos (como el 13-cis-retinoico o isotretinoína). Por último, en el hecho de que la administración de dosis altas de vitamina A en el hombre conlleva un incremento de los niveles plasmáticos de metabolitos relacionados con el ácido retinoico^{1,2}.

No obstante, hasta ahora no se ha podido identificar un cuadro clínico relacionado con la vitamina A tan claro como el observado en la embriopatía por retinoides, definida por la presencia de defectos del S.N.C., de pabellones auriculares, cardiovasculares y del timo. De igual modo, tampoco existe un acuerdo unánime sobre la dosis de vitamina A a partir de la cual pueda considerarse que hay un incremento del riesgo para malformaciones congénitas^{1,2}.

Estos hechos hacen que exista una cierta confusión tanto en las mujeres embarazadas como en los médicos, sobre el potencial efecto teratogénico de la exposición materna a compuestos farmacológicos que contengan esta vitamina a dosis elevadas.

El objetivo de este trabajo es revisar la literatura relativa al efecto teratogénico de esta vitamina y ofrecer unas pautas, o consideraciones generales, sobre la utilización de

suplementos con vitamina A en la mujer embarazada o que planea una gestación.

Terminología y requerimiento en el ser humano

La vitamina A es liposoluble y esencial para procesos biológicos tan importantes como la reproducción, el desarrollo embrionario, el crecimiento y la diferenciación de los tejidos epitelial y óseo y la función de la retina. Por otro lado, aumenta la función inmunitaria por lo que reduce las consecuencias de algunas enfermedades infecciosas y puede proteger contra la aparición de enfermedades malignas. En sentido estricto, la vitamina A es el *retinol*. Los metabolitos oxidativos del retinol son el **retinaldehído** y el **ácido retinoico** y también poseen actividad biológica³. Con el término *retinoides* se agrupan las moléculas químicamente relacionadas con el retinol. Dentro de esta definición están incluidos tanto compuestos endógenos como análogos sintéticos (Tabla 1).

El retinaldehído es la forma esencial de la vitamina A necesaria para la visión normal.

El ácido retinoico no interviene en la visión ni en la reproducción, pero es esencial para la morfogénesis, el crecimiento y la diferenciación celular normal³. Este compuesto es el que ha constituido el punto de partida para realizar las modificaciones estructurales que han conducido a la obtención de un gran número de derivados sintéticos. Existen diferentes isómeros cis-trans del ácido retinoico-

TABLA 1

RETINOIDES MÁS UTILIZADOS: ORIGEN Y UTILIDADES

COMPUESTO	ORIGEN	FUNCIÓN
Retinol	Natural o Sintético	Reproducción Visión Crecimiento y diferenciación de diversos tejidos Función inmunitaria
All-trans retinoico (Tretinoína)	Natural o Sintético	Morfogénesis Crecimiento y diferenciación celular Los compuestos de origen sintético se utilizan para el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda y el acné
13-cis retinoico (Isotretinoína)	Natural o Sintético	Las formas sintéticas para el tratamiento del acné.
Acitretina (profármaco del etretinato)	Sintético	Tratamiento de enfermedades cutáneas (Acné, Psoriasis, Ictiosis, Enfermedad Darier)
Etretinato	Sintético	Tratamiento de enfermedades cutáneas (Acné, Psoriasis, Ictiosis, Enfermedad Darier)

co (all-trans retinoico o tretinoína, 9-cis retinoico, el 11-cis retinoico y el 13-cis retinoico o isotretinoína). A través de isomerasas intracelulares, pueden transformarse unos en otros. Los isómeros más comunes del ácido retinoico son el ácido all-trans retinoico y el ácido 9-cis retinoico. Ambos pueden unirse a los receptores nucleares RAR (Receptor de Ácido Retinoico) y RXR (Receptor de Retinoide X). El ácido 13-cis retinoico es casi tan potente como el ácido all-trans retinoico en muchas de sus acciones sobre los tejidos epiteliales, pero tiene menos efectos tóxicos. El ácido all-trans retinoico y el 13-cis retinoico son constituyentes normales del suero materno, siendo los niveles normales de 1,5-3 µg/litro y de 0,8-2,4 µg/litro respectivamente⁴.

Las principales fuentes de vitamina A en los alimentos son el hígado, la mantequilla, el queso, la leche entera, la yema de huevo y el pescado.

Por otra parte, los beta-carotenos son precursores de la vitamina A que una vez absorbidos se transforman en ésta en el hígado o en el intestino. Se encuentran en diversas frutas y vegetales amarillos, naranjas y verdes, si bien estos alimentos también contienen otros carotenoides que no se transforman en retinol.

Las necesidades energéticas y proteicas varían en función de la edad, el peso, la talla y el sexo. Debido a la sobrecarga fisiológica que constituye la gestación, las mujeres embarazadas tienen mayores necesidades de vitaminas A, C, B1, B6 y B12 y de ácido fólico (vitamina B9), así como de minerales: hierro, calcio, zinc y magnesio. Los requerimientos diarios de vitamina A para hombres y mujeres adultos son 3.300 U.I. y 2.700 U.I. al día (lo que equivale a 1.000 y 800 µg/día) respectivamente. En condiciones normales se admite que un 50% de la vitamina A en la dieta se deriva

del retinol y el otro 50% de los beta-carotenos³. Según la RDA (Recommended Dietary Allowances-RDA) la dosis de vitamina A recomendada para la mujer embarazada es de 3.300 U.I. (1.000 µg/día), de forma que no sobrepase los 8.000 U.I./día en total.

Metabolismo de la vitamina A

Retinol

Al ser una vitamina liposoluble, su absorción está íntimamente relacionada con el metabolismo de los lípidos. Por tanto, cuando existen alteraciones en la digestión y absorción de grasas (enfermedad pancreática, enfermedad hepática, infecciones intestinales, fibrosis quística) disminuye su absorción. Cuando la dosis de retinol administrada se acerca a los requerimientos diarios, se absorbe por completo.

Más del 90% del retinol en la dieta se encuentra en forma de ésteres, fundamentalmente palmitato de retinilo, y para ser absorbidos en el intestino sufren un proceso de hidrolización. Ya en la luz intestinal se reesterifican con ácidos grasos para entrar a formar parte de los quilomicrones. Estos quilomicrones circulan a través del sistema linfático, de donde pasan posteriormente a la circulación general³. En la sangre suceden distintos procesos que originarán la formación de quilomicrones remanentes. Estos pueden seguir dos vías: la vía extrahepática y la vía intrahepática. En la vía extrahepática los quilomicrones remanentes aportan los ésteres de retinol a tejidos como la médula y el bazo, donde co-

laboran en diferentes procesos de proliferación y diferenciación celular. En la vía intrahepática, los ésteres de retinol son hidrolizados y reesterificados antes de ser almacenados. La administración de retinol conduce, pues, a su acumulación en el hígado más que en la sangre (al menos hasta que las reservas hepáticas de ésteres de retinilo quedan saturadas). Así, si un individuo ingiere una dieta sin retinol o sus precursores, las concentraciones plasmáticas se conservan estables durante muchos meses a expensas de las reservas hepáticas, disminuyendo éstas con una vida media de alrededor de 50 a 100 días. Por tanto, las cifras sanguíneas no constituyen una guía fiable del estado del individuo en cuanto a la vitamina A, si bien los valores plasmáticos bajos indican un posible agotamiento de las reservas hepáticas de la vitamina.

Otra vía metabólica del retinol es la conjugación para formar β -glucuronidos, que sufren circulación enterohepática y se oxidan hacia retinal y ácido retinoico. Algunos autores han señalado la posibilidad de que estos glucuronidos tuvieran cierta actividad fisiológica, ya que inducen diferenciación celular en varias líneas de células mediante mecanismos que aún no están claros. Los glucuronidos de retinilo no se unen a receptores de ácido retinoico y, a diferencia de otros retinoides, se ha descubierto que no tienen toxicidad, por lo que podrían ser una alternativa para la terapéutica con este tipo de fármacos.

Existen varias proteínas captadoras de retinol importantes en el metabolismo del retinol. Por un lado, en el hígado, el retinol se une a la proteína captadora de retinol, PCR ó *Retinol Binding Protein APO-RBP*, que se sintetiza también en el hígado. Este complejo, también denominado holo-RBP puede pasar a la circulación, donde se une en gran parte a la transtiretina (TTR). La formación de este complejo reduce la pérdida de retinol en el filtrado glomerular. En segundo lugar, dentro de los tejidos el retinol se une a la proteína fijadora de retinol o CRBP (*Cellular Retinol Binding Protein*). La CRBP, además de participar en la captación de retinol, actúa como reservorio para el mismo, liberando la vitamina hacia sitios adecuados para su conversión en compuestos activos. En la retina, el retinol se convierte en 11-cis-retinal que se incorpora a la rodopsina. En otros tejidos diana, donde el retinol se oxida a ácido retinoico, éste es transportado hacia receptores en el núcleo por medio de la proteína celular de unión a ácido retinoico (CRABP ó *Cellular Retinoic Acid-Binding Protein*). La distribución de la CRABP es similar a la de la CRBP, excepto en el hígado de adultos, donde no existe CRABP. Las CRABP son de dos tipos (CRABPI y CRABPII). Otras proteínas captadoras del retinol son los receptores nucleares, que forman parte de una superfamilia de receptores nucleares de los esteroides, hormonas tiroideas, vitamina D y de algunos ligandos no especificados.

Existen dos familias: el RAR (Receptor de Acido Retinoico) y el RXR (Receptor de Retinoide X)¹. Existen a su vez tres subfamilias de cada uno de ellos (α , β y γ). El RAR puede activarse tanto por ácido all-trans-retinoico como por el ácido 9-cis retinoico. Los RXR se activan exclusivamente por el ácido 9-cis retinoico. Para ejercer su acción forman heterodímeros de RAR/RXR u homodímeros RXR/RXR. Estos dímeros son factores de transcripción que se activan cuando están unidos a su ligando y modulan la transcripción de genes diana interaccionando con secuencias de ADN específicas ó elementos de respuesta (RARE y RXRE).

Carotenoides

Hay más de 600 carotenoides en la naturaleza, de los cuales 40 se consumen de forma habitual en la dieta y 6 pueden medirse en el suero del ser humano. Tres de estos 6 últimos, el β -caroteno, el α -caroteno y la criptoxantina se convierten en vitamina A³.

El β -caroteno y otros carotenoides se absorben en porcentajes inferiores al retinol (alrededor del 33%). Su absorción se realiza de una manera relativamente inespecífica y depende de la presencia de bilis y grasa absorbible en el tubo digestivo. Por tanto, la absorción está disminuida en los casos de diarrea crónica, dietas con muy bajo contenido en grasa y esteatorrea.

Parte del β -caroteno se convierte en retinol en el intestino delgado, desdoblándose inicialmente en dos moléculas de retinal. Parte del retinal se oxida a ácido retinoico. Sólo un 50% se reduce a retinol que, como se ha descrito antes, se reesterifica y se transporta en la linfa.

Una vez absorbidos, los carotenoides, unidos a lipoproteínas, circulan por medio de los vasos linfáticos y se localizan en hígado, suprarrenales, testículos y tejido adiposo. Pueden convertirse en vitamina A en muchos de estos tejidos, incluyendo el hígado. No obstante, cuando se ingieren cantidades muy grandes de caroteno pueden alcanzarse niveles plasmáticos elevados, pero no se observa hipervitaminosis A (quizá porque la conversión sea limitada).

Los carotenoides actúan de dos formas fundamentales: por un lado se metabolizan a retinoides y por otro actúan como antioxidantes de fase lipídica. Con relación a este último aspecto, se han publicado algunos trabajos en los que se encuentra mayor frecuencia de cáncer gástrico y pulmonar en pacientes con dietas pobres en frutas y vegetales (y por tanto, pobres en carotenoides), así como se ha señalado la posibilidad de que pudieran disminuir el riesgo para cardiopatía de origen isquémico. No obstante, los estudios con suplementos de carotenos no han mostrado resultados alentadores en ninguno de los dos campos.

Efecto teratogénico de la vitamina A

Estudios de experimentación animal

La importancia de la vitamina A para el desarrollo embrionario fue descrita por primera vez en los años 30, cuando se observó que la descendencia de cerdas preñadas con una dieta deficiente en vitamina A presentaba un alto riesgo para ceguera y malformaciones (como fisura del labio y del paladar)⁵. Asimismo, en ratas también se observó que la deficiencia grave de esta vitamina durante la gestación conllevaba un incremento de muertes embrionarias y de malformaciones afectando a los sistemas ocular, urogenital y respiratorio, así como al corazón y a los grandes vasos de la descendencia⁶.

A partir de los años 50 se empezó a analizar los posibles efectos de la administración de dosis altas de retinol durante la gestación⁷. En la descendencia de ratas preñadas se detectó un incremento tanto de la letalidad embrionaria como de diversas malformaciones en la descendencia (exencefalia, fisura del labio y del paladar y malformaciones oculares). Posteriormente, diferentes estudios corroboraron estas observaciones en mamíferos y en otras especies animales (aves, anfibios y peces)^{8,9}. Además de las malformaciones, otros autores han mostrado que la exposición a dosis altas de vitamina A (retinil acetato o palmitato) o uno de sus metabolitos (ácido retinoico, ácido 13-cis-retinoico) conlleva también un incremento del riesgo de reabsorciones fetales y nacidos muertos en diferentes animales, tales como ratones, ratas, conejos y monos².

Los estudios de experimentación animal han mostrado que los efectos de los retinoides varían dependiendo del momento del desarrollo embrionario en el que ocurre la exposición¹⁰. Así, cuando ocurre en momentos muy precoces (8-10 días postimplantación) conlleva un mayor riesgo para malformaciones craneofaciales y del S.N.C., mientras que exposiciones en momentos posteriores (12-14 días postconcepción) se han relacionado con anomalías de miembros y del sistema genitourinario. También se ha observado en animales que el efecto es dependiente de la dosis, que dentro de la misma especie el poder teratogénico de los diferentes retinoides es distinto (por ejemplo, en los ratones el 13-cis-retinoico y el retinol son menos potentes que el ácido retinoico) y que el poder teratogénico de los distintos retinoides varía dependiendo de la especie animal de la que se trate (los ratones y las ratas son relativamente insensibles a la acción del ácido 13-cis retinoico)¹.

Estudios en el ser humano

1. Efectos teratogénicos de la vitamina A

Hasta el momento actual, no se ha podido definir en el hombre un patrón malformativo característico de la exposición a dosis altas de vitamina A, ni se ha establecido una dosis a partir de la cual se pueda considerar que exista un incremento del riesgo para malformaciones congénitas. Esto es debido fundamentalmente a la escasez de datos publicados respecto a la exposición a dosis altas de vitamina A, a que las dosis estudiadas en los diferentes trabajos son distintas y a que no es posible realizar ensayos clínicos en mujeres embarazadas para intentar definir un patrón malformativo y una dosis teratogénica.

- *Casos aislados ("case reports") y series de casos*

Se han publicado al menos 22 casos de niños con malformaciones congénitas de mujeres expuestas a dosis altas de vitamina A durante la gestación¹¹⁻¹⁶. Debido a que en sólo uno de estos casos publicados la madre había estado expuesta a dosis inferiores a 25.000 U.I., se sugirió que el potencial efecto teratogénico de la vitamina A podría ocurrir a partir de 25.000 U.I./día. Aunque no se puede establecer un patrón malformativo de los casos aislados, muchos de los defectos que se han descrito afectan a los mismos órganos y/o aparatos que se han observado en experimentación animal y que se describieron posteriormente en la embriopatía por retinoides, si bien hay que tener en cuenta que las dosis empleadas en los experimentos con animales son muy superiores a las que se utilizan en la práctica clínica en el ser humano.

Las series de casos publicadas referentes a embarazadas expuestas a vitamina A contienen un escaso número de mujeres, o embarazos, son antiguas y, en algunas de ellas, no se conoce el resultado de todas las gestaciones, por lo que no aportan una información clara sobre el potencial efecto adverso de la vitamina A¹⁷.

- *Estudios con diseño casos y controles*

La primera publicación sobre un estudio epidemiológico de tipo caso-control con relación a la exposición a altas dosis de vitamina A durante el primer trimestre de la gestación, fue realizada en el año 1990, con datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)¹⁸. Los resultados de dicho estudio sugirieron un incremento del riesgo para defectos congénitos tras exposiciones maternas a partir de 40.000 U.I./día, de aproximadamente 2,7 veces más que el riesgo de las mujeres no

expuestas. Además, también mostraba una tendencia de descenso del riesgo a medida que el tratamiento se iniciaba en momentos más avanzados del embarazo; tendencia que era estadísticamente significativa.

Dado que una de las hipótesis más barajadas es que la vitamina A pudiera influir en la formación de las estructuras derivadas de la cresta neural, se han publicado diferentes estudios retrospectivos¹⁹⁻²² en los que se intentaba comparar el consumo de vitamina A entre niños con este tipo de defectos y niños tomados como control. Algunos de estos trabajos^{20,21} se publicaron a raíz de un estudio prospectivo que se detalla posteriormente²³, en el que se daba mayor riesgo para malformaciones congénitas y, en concreto para defectos congénitos relacionados con la cresta neural, a partir de una dosis de vitamina A >10.000 U.I. En la mayoría de estos estudios se investigó tanto el riesgo para este tipo específico de malformaciones como para defectos congénitos en general. Los resultados de estos estudios son contradictorios, mientras que en unos¹⁹ encuentran un mayor riesgo para malformaciones de la cresta neural sólo cuando la exposición a vitamina A ha tenido lugar durante el primer mes, otros²² sólo observaban un incremento del riesgo para una malformación cardíaca muy específica (los defectos cardíacos del tracto de salida), en otros dos^{20,21} no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ni en el riesgo para cualquier defecto congénito ni en el de los defectos relacionados con estructuras de la cresta neural.

Otros trabajos tratan de evaluar el posible riesgo para defectos del cierre del tubo neural y la utilización de dosis altas de vitamina A. En algunos de ellos^{24,25} no se encuentra un mayor riesgo para esos defectos tras la exposición a dosis ≥ 10.000 U.I. de vitamina A. Algunos de estos autores²⁵ concluyen que si la vitamina A es teratogénica, la dosis mínima de riesgo parece ser muy superior a la consumida durante la organogénesis por la mayoría de las mujeres.

- *Estudios prospectivos*

En el año 1995, se publicó un estudio²³ en el que se medía un pequeño incremento del riesgo para la aparición de defectos congénitos en embarazadas que habían estado expuestas a vitamina A, a dosis por encima de 10.000 U.I./día. Los datos incluían información sobre la dieta, medicación y enfermedades durante el primer trimestre del embarazo, así como exposiciones a agentes ambientales y antecedentes familiares. Dentro del grupo de niños que nacieron con defectos congénitos, la mayoría presentaba defectos relacionados con estructuras derivadas de la cresta neural. Tras realizar un análisis estratificado por dosis de vitamina A utilizadas, observaron que al comparar el riesgo para cualquier defecto congénito entre el grupo de mujeres que habían consumido 10.000 o más U.I./día con el grupo que había

consumido menos de 5.000 U.I./día, se obtenía un OR de 2,4 (con límites de confianza entre 1,3 y 4,4). Compararon también el riesgo para defectos de la cresta neural en ambos grupos, obteniendo un OR de 4,8 (2,2-10,5). Este trabajo ha sido criticado por algunos autores porque no se mostraron los resultados de forma estratificada, para saber qué porcentaje de niños de los expuestos a más de 10.000 U.I. habrían estado expuestos a dosis altas (más de 25.000 U.I./día).

En un estudio posterior publicado por los Servicios de Información sobre Teratógenos Europeos²⁶ se analizaba el resultado de los embarazos en aquellas mujeres expuestas a dosis de vitamina A de 10.000 U.I./día ó más durante las 9 primeras semanas de gestación. De los 120 niños expuestos a más de 50.000 U.I./día de retinol, ninguno de ellos presentaba malformaciones congénitas. Los tres casos de malformaciones congénitas que se observaron (estenosis pulmonar, estenosis de ano y fístula perineal, hernia inguinal) no se habían descrito anteriormente tras la exposición a dosis altas de vitamina A y habían estado expuestos a dosis entre 25.000 y 50.000 U.I./día. Se comparó el riesgo para malformaciones congénitas con el riesgo de otros dos grupos tomados como control: el primero de expuestos a dosis altas de vitamina A después de la semana 9ª del embarazo y el segundo de expuestos a agentes no teratogénicos, no observándose un incremento significativo del riesgo para malformaciones congénitas.

2. Efectos teratogénicos de la isotretinoína (Embriopatía por isotretinoína)

La exposición a isotretinoína (13-cis retinoico) durante el primer trimestre de la gestación conlleva un alto riesgo para aborto espontáneo y para malformaciones mayores, siendo en el ser humano el retinoide con mayor potencia teratogénica. Las malformaciones incluyen anomalías del oído, (fundamentalmente defectos auriculares como microtia o anotia y ausencia del conducto auditivo externo y con menor frecuencia defectos del oído interno), micrognatia, fisura del paladar, malformaciones encefálicas (hidrocefalia, microcefalia, ventriculomegalia, malformaciones del cerebelo y del tronco del encéfalo), defectos cardíacos conotruncales y del arco aórtico y ausencia o hipoplasia del timo²⁷. En niños expuestos prenatalmente en los que no se han descrito malformaciones mayores, se han observado déficits neurológicos. Con la excepción del cerebro, el resto de las estructuras implicadas derivan (al menos en parte) de la cresta neural. La formación, migración y diferenciación de la cresta neural tiene lugar entre la 2ª y la 5ª semana postconcepción, que coincide con el período de máxima susceptibilidad para el efecto teratogénico de la isotretinoína. Tras la exposición a isotretinoína durante este perio-

do, el riesgo para que se produzca la embriopatía se ha estimado en un 25%.

3. Vitamina A y prevención de defectos congénitos

Existen diferentes estudios donde se trata de analizar si la suplementación preconcepcional con multivitamínicos que incluyen vitamina A y ácido fólico pueden conllevar una disminución del riesgo para malformaciones congénitas. De esta manera existen estudios prospectivos²⁸, retrospectivos²⁹ y ensayos clínicos^{30,31} en los que se observa una disminución del riesgo para defectos del cierre del tubo neural tras la suplementación materna con multivitamínicos que contienen dosis bajas de vitamina A, además de otros elementos como ácido fólico.

Asimismo, se ha publicado algún estudio en el que se señala el papel protector de las dosis bajas o moderadas de vitamina A (<10.000 U.I./día) frente a los defectos congénitos en general³².

Se ha estudiado también el potencial efecto beneficioso de la suplementación con vitamina A en la recurrencia de determinados defectos congénitos. Así, teniendo en cuenta que la vitamina A podría participar en la formación de algunas estructuras derivadas de la cresta neural y dado que las fisuras orales constituyen uno de los tipos de malformaciones observadas en experimentación animal en casos de hipovitaminosis A, Conway³³ publicó una pequeña serie de mujeres suplementadas con multivitamínicos que incluían 12.500 U.I. de vitamina A, para valorar su efecto en la prevención de la recurrencia de labio leporino y fisura del paladar, no encontrando ningún caso de recurrencia. No obstante, es un trabajo muy antiguo y con un número muy escaso de datos, por lo que no se pueden extrapolar conclusiones.

Posibles mecanismos patogénicos

No existe un único mecanismo por el que se pueda explicar la acción del retinol en el desarrollo embrionario normal ni tampoco su potencial efecto teratogénico.

Para ayudar a explicar los efectos de las dosis elevadas de retinoides exógenos, se han realizado múltiples trabajos para aclarar cuáles son las funciones que cumplen los retinoides endógenos en el desarrollo embrionario normal. En diferentes estudios realizados en distintas especies animales y en momentos claves del desarrollo embrionario (entre los días 8 y 11), se ha observado un acúmulo de los mismos en el rombéncefalo, células de la cresta neural y en derivados de la cresta neural, que son los órganos diana de la acción teratogénica de algunos retinoides³⁴⁻³⁶. Por otro lado, en otros estudios³⁷⁻³⁹ se ha comprobado que la ad-

ministración de dosis altas de vitamina A, o de sus derivados, puede interferir en la formación normal de las estructuras derivadas de la cresta neural.

En segundo lugar, está demostrado que tras la ingestión de vitamina A se produce un incremento de las concentraciones de retinoides. Por tanto, uno de los posibles mecanismos que podría explicar el efecto teratogénico del retinol es el incremento que produce de los niveles de ácido retinoico y de otros retinoides. Se han realizado diferentes trabajos tanto en experimentación animal como en el ser humano (en pacientes no embarazadas) para estudiar qué retinoides se producen tras la administración de vitamina A en forma de suplementos y en forma de alimentos, así como las cantidades que se producen tras la administración de diferentes dosis de vitamina A⁴⁰⁻⁴², obteniéndose resultados diversos y poco concluyentes. Además, en otro trabajo publicado en el año 1998⁴³ se intentó definir la dosis a partir de la cual pudiera ser teratogénica en el ser humano, llegando a la conclusión de que este umbral podría establecerse en las 30.000 U.I./día.

También se ha intentado estudiar el posible papel de las diferentes moléculas implicadas en el transporte de retinol y retinoides. Teóricamente, las mutaciones de estas proteínas transportadoras podrían provocar un desarrollo embrionario anormal. Sin embargo, en algunas especies mutantes de animales, con deficiencia de estas proteínas, se ha producido un desarrollo embrionario normal^{44,45}.

En otro tipo de estudios se ha especulado sobre el posible papel en el desarrollo embrionario de las enzimas encargadas del paso irreversible del retinol al ácido retinoico (alcohol deshidrogenasas y deshidrogenasas reductasas). En algunos trabajos de experimentación animal con mutaciones en estas enzimas se han observado diferentes patrones malformativos^{46,47}. No obstante, teniendo en cuenta las diferencias entre las distintas especies nombradas, es difícil extrapolar conclusiones para el ser humano. Por otro lado, no se han realizado estudios sobre el posible papel que podrían cumplir estas mutaciones en la acción teratogénica de dosis altas.

Otros autores han intentado buscar un papel en la teratogénesis del retinol en los receptores nucleares de esta vitamina. En estudios de experimentación animal, se ha demostrado que tras la utilización de dosis elevadas de ácido retinoico, la expresión de algunas isoformas de estos receptores tiene diferente intensidad en las distintas zonas susceptibles a ser alteradas y que la intensidad de su expresión depende también del momento del desarrollo embrionario². Asimismo, en algunos trabajos se ha observado que la potencia teratogénica de los ligandos de los RAR α es mayor que la de los β y de los γ ⁴⁸. Además en otros estudios en los que se emplean antagonistas de los receptores, se ob-

serva una disminución de la frecuencia y/o gravedad de las malformaciones observadas con los retinoides⁴⁹.

Por último se ha hablado mucho sobre la posible interacción entre los retinoides y la expresión de los genes-hox. Éstos pertenecen a una subfamilia dentro de la familia homeobox y constituyen uno de los grupos de genes más implicados en el desarrollo estructural embrionario. Entre las funciones en las que se ven implicados estos genes está el desarrollo del eje anteroposterior, que determinará posteriormente la situación de los distintos órganos y sistemas del cuerpo. En experimentación animal se ha observado que algunos de los genes que responden a los retinoides podrían ser los *Hoxa1*, *Hoxb1* y *Hoxd4*². Los dos primeros se expresan en el rombéncefalo, nervios craneales y en el segundo arco faríngeo, mientras que los *Hoxd4* están relacionados con el desarrollo de los miembros. La alteración de la expresión de estos genes podría estar implicada en el mecanismo teratogénico de los retinoides. No obstante, esta alteración de la expresión puede estar mediada también por mutaciones en los receptores nucleares y de los sitios específicos de unión al DNA.

Conclusiones y uso de vitamina A en la mujer durante la gestación

Cuando hablamos de vitamina A y su potencial riesgo para el desarrollo embrionario/fetal humano, es muy importante que diferenciamos dos tipos de exposiciones: la **suplementación** con las dosis adecuadas y el **tratamiento** con dosis elevadas para el control de alguna patología o sintomatología materna.

La suplementación con dosis adecuadas no sólo no se considera una exposición de riesgo, sino que está recomendada para suplir la mayor demanda de esta importante vitamina durante la gestación, y por las evidencias de que podría prevenir la aparición de determinadas anomalías congénitas, como por ejemplo los defectos del cierre del tubo neural.

Sin embargo, las exposiciones a dosis superiores a las recomendadas como tratamiento de determinadas enfermedades (problemas de visión, dermatológicos...), sí podrían conllevar un riesgo para el desarrollo embrionario/fetal. Este riesgo muy posiblemente esté muy relacionado tanto con la dosis de exposición, como por el momento del embarazo en el que tenga lugar.

Una vez establecida esta diferencia, podemos hacer las siguientes recomendaciones dirigidas a un uso adecuado de esta vitamina durante la gestación, con el objetivo de promover la prevención primaria de defectos congénitos.

1. Las dosis recomendadas para la mujer embarazada son 1.000 µg/día (ó lo que es lo mismo 3.300 U.I./día).

Estas dosis de vitamina A parecen tener un papel preventivo, principalmente si va formando parte de complejos multivitamínicos. Por ello, sería conveniente la suplementación desde que se planea el embarazo con un producto multivitamínico, que contenga no sólo las dosis adecuadas de vitamina A, sino también de ácido fólico y del resto de las vitaminas incluidas, así como una dieta equilibrada.

2. La utilización de dosis elevadas de vitamina A por mujeres en edad fértil está CONTRAINDICADA. Esta recomendación está basada en tres hechos principales: a) los trabajos realizados en experimentación animal sobre la teratogenicidad de las dosis elevadas de vitamina A, b) la teratogenicidad en el ser humano del 13-cis retinoico y c) las evidencias de que en el ser humano el tratamiento con dosis elevadas de vitamina A conlleva un incremento de los niveles plasmáticos de 13-cis retinoico. De hecho, organismos como los CDC y la Sociedad de Teratología Americana recomiendan que no se consuma una cantidad de vitamina A superior a 8.000 U.I./día.
3. Tras exposiciones inadvertidas a dosis elevadas durante el primer trimestre de la gestación, no es posible estimar la magnitud del potencial incremento del riesgo para defectos congénitos. No obstante, este incremento parece ser pequeño, probablemente dependiente de la dosis y, desde luego, muy inferior a la exposición a isotretinoína u otros retinoides sintéticos. Tampoco existe una dosis de vitamina A a partir de la cual podamos decir que existe un incremento del riesgo para malformaciones congénitas, si bien los últimos trabajos han señalado que podría estar alrededor de las 30.000 U.I./día de promedio poblacional, pero de difícil cuantificación individual.
4. En los casos de exposiciones a dosis elevadas, sería conveniente interrumpir de inmediato el tratamiento. Asimismo, teniendo en cuenta que uno de los posibles mecanismos implicados en el potencial efecto teratogénico es la transformación del retinol en metabolitos del ácido retinoico claramente teratogénos (all-trans retinoico y fundamentalmente 13-cis retinoico), se podría medir, lo antes posible, los niveles de estos metabolitos en suero materno, con objeto de hacer una estimación del posible riesgo teratogénico. No obstante, aunque estas determinaciones fueran negativas, teniendo en cuenta que aún no se ha podido esclarecer totalmente el mecanismo de la acción teratogénica de la vitamina A a altas dosis, no se puede descartar un incremento del riesgo y se debería recomendar una ecografía de alta resolución para despistaje de defectos congénitos.

Referencias

1. Tzimas G, Nau H. The role of metabolism and toxicokinetics in retinoid teratogenesis. *Current Pharmaceutical Design* 2001; 7: 803-831.
2. Ross SA, McCaffery PJ, Drager UC, De Luca LM. Retinoids in embryonal development. *Physiol Rev* 2000; Vol 80 (3): 1021-1054.
3. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Décima edición. Editorial McGraw Hill, 2002.
4. Sepúlveda JC, Morales AM, Lucio FJ, Moreno V. Retinoides: conceptos generales y significado en fisiología renal. *Nefrología* 1999; Volumen XIX. Número 2: 104-110.
5. Hale F. Relation of maternal vitamin A deficiency to microphthalmia in pigs. *Texas State J Med* 1937; 33: 228-232.
6. Wilson JG, Roth CB, Warkany J. An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A deficiency. Effects of restoration of vitamin A at various times during gestation. *Am J Anat* 1953 Mar;92(2):189-217.
7. Cohlman SQ. Excessive intake of vitamin A as a cause of congenital anomalies in the rat. *Science* 1953 May 15;117(3046):535-536.
8. Shenefelt RE. Gross congenital malformations. Animal model: treatment of various species with a large dose of vitamin A at known stages in pregnancy. *Am J Pathol* 1972 Mar; 66(3): 589-592.
9. Krätke R, Rühl R, Kirschbaum F, Nau H. All-trans-retinoic acid and all-trans-retinoyl-beta-D-glucuronide alter the development of axolotl embryos (*Ambystoma mexicanum*) in vitro. *Arch Toxicol* 2000 May; 74(3): 173-180.
10. Kistler A. Teratogenesis of retinoid acid in rats: susceptible stages and suppression of retinoic acid-induced limb malformations by cycloheximide. *Teratology* 1981; 23: 25-31.
11. Rosa FW, Wilk AL, Kelsey FO. Teratogen update: vitamin A congeners. *Teratology* 1986; 33: 355-364.
12. Mounoud R, Klein D, Weber F. A propos d'un cas de syndrome de Goldenhar: intoxication aigue à la vitamine A chez la mère pendant la grossesse. *J Génét Hum* 1975; 23: 135-154.
13. Stange L, Carlstrom K, Eriksson M. Hypervitaminosis A in early human pregnancy and malformations of the central nervous system. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1978; 57: 289-291.
14. Von Lennep E, El Khazen N, De Pierreux G, Amy JJ, Rodesch F, Van Regemorter N. A case of partial sirenomelia and posible vitamin A teratogenesis. *Prenatal Diagn* 1985; 5: 35-40.
15. Bernhardt IB, Dorsey DJ. Hypervitaminous and congenital renal anomalies in a human infant. *Obstet Gynecol* 1974; 43: 750-755.
16. Pilotti G, Scorta A. Ipervitaminosi A gravidica e malformazioni neonatali dell'attarato urinario. *Min Gin* 1965; 87: 1103-1108.
17. Zuber C, Librizzi RJ, Vogt BL. Outcomes of pregnancies exposed of high dose of vitamin A. *Teratology* 1987; 35: 42A.
18. Martínez-Frías ML, Salvador J. Epidemiological aspects of prenatal exposure to high doses of vitamin A in Spain. *Eur J Epidemiol* 1990; 6(2):118-123.
19. Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg L, Mitchell AA. Maternal vitamin A supplementation in relation to selected birth defects. *Teratology* 1990; 42(5): 497-503.
20. Khoury MJ, Moore CA, Mulinare J. Vitamin A and birth defects. *Lancet* 1996; 347: 322.
21. Shaw GM, Wasserman CR, Block G, Lammer EJ. High maternal vitamin A intake and risk of anomalies of structures with a cranial neural crest cell contribution. *Lancet* 1996; 347: 899-900.
22. Botto LD, Loffredo C, Scanlon KS, Ferencz C, Khoury MJ, David Wilson P, Correa A. Vitamin A and cardiac outflow tract defects. *Epidemiology* 2001; 12 (5): 482-484.
23. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen UDT, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake. *New Engl J Med* 1995; 333: 1369-1373.
24. Shaw GM, Velie EM, Schaeffer D, Lammer EJ. Periconcepcional intake of vitamin A among women and risk of neural tube defect-affected pregnancies. *Teratology* 1997; 55: 132-133.
25. Mills JL, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Rhoads GG. Vitamin A and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177 (1): 31-36.
26. Mastroiacovo P, Mazzone T, Addis A, Elephant E, Carlier P, Vial T, Garbis H, Robert E, Bonati M, Ornoy A, Finardi A, Schaffer C, Caramelli E, Rodríguez-Pinilla E, Clementi M. High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multicenter prospective controlled study. *Teratology* 1999; 59: 7-11.
27. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, Curry CJ, Fernhoff PM, Grix AW, Lott IT, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985 Oct 3; 313(14): 837-841.
28. Milunsky A, Jick H, Jick SS, Burell CL, MacLaughlin DS, Rothman KJ, Willett W. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989; 262 (20): 2847-2852.
29. Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD y Berry RJ. Periconcepcional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 1988; 260: 3141-3145.
30. Medical Research Council. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC (Medical Research Council) vitamin A Study Research Group. *Lancet* 1991; 338: 131-137.
31. Schorah CJ, Smithells RW. A possible role for periconcepcional multivitamin supplementation in the prevention of the recurrence of neural tube defects. In: Bendich A, Butterworth F JR, eds. *Micro-nutrients in health in disease prevention*. New York: Marcel Dekker; 1991: 263-285.
32. Czeizel AE, Rockenbauer M. Prevention of congenital abnormalities by vitamin A. *Int J Vitam Nutr Res* 1998; 68 (4): 219-231.
33. Conway H. Effect of supplemental vitamin therapy on the limitation of incidence of cleft lip and cleft palate in humans. *Plast Reconstr Surg* 1958; 22: 450-453.
34. Dencker L, d'Argy R, Danielsson BR, Ghantous H, Sperber GO. Saturable accumulation of retinoic acid in neural and neural crest derived in early embryonic development. *Dev Pharmacol Ther*. 1987; 10 (3): 212-223.
35. Dencker L, Gustafson AL, Annerwall E, Busch C, Eriksson U. Retinoid-binding proteins in craniofacial development. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1991; 11(4): 303-314.
36. Ito K, Morita T. Role of retinoid acid in mouse neural crest cell development in vitro. *Dev Dyn* 1995; 204(2): 211-218.
37. Pratt RM, Goulding EH, Abbott BD. Retinoic acid inhibits migration of cranial neural crest cells in the cultured mouse embryo. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1987; 7(3): 205-217.
38. Morris-Kay G. Retinoid acid and craniofacial development: molecules and morphogenesis. *Bioessays* 1993; 15(1): 9-15.
39. Mulder GB, Manley N, Grant J, Schmidt K, Zeng W, Eckhoff C, Maggio-Price L. Effects of excess vitamin A on development of cranial neural crest-derived structures: a neonatal and embryologic study. *Teratology* 2000; 62: 214-226.

40. Buss NE, Tembe EA, Prendergast BD, Renwick AG, George CF. The teratogenic metabolites of vitamin A in women following supplements and liver. *Hum Exp Toxicol* 1994; 13(1): 33-43.
41. Hartmann S, Brors O, Bock J, Blomhoff R, Bausch J, Wiegand UW, Hartmann D, Hornig DH. Exposure to retinyl esters, retinol, and retinoic acids in non-pregnant women following increasing single and repeated oral doses of vitamin A. *Ann Nutr Metab* 2005; 49 (3):155-164.
42. Hartmann S, Brors O, Bock J, Blomhoff R, Bausch J, Wiegand UW, Hartmann D, Hornig DH. Exposure to retinoic acids in non-pregnant women following high vitamin A intake with a liver meal. *Int J Vitam Nutr Res* 2005; 75(3): 187-194.
43. Wiegand UW, Hartmann S, Hummler H. Safety of vitamin A: recent results. *Int J Vit Nutr Res* 1998; 68: 411-416.
44. Gorry P, Lufkin T, Dierich A, Rochette-Egly C, Décimo D, Dollé P, Mark M, Durand B, Chambon P. The cellular retinoic acid binding protein I is dispensable. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(19): 9032-9036.
45. De Bruijn DR, Oerlemans F, Hendriks W, Baats E, Ploemacher R, Wieringa B, Geurts van Kessel A. Normal development, growth and reproduction in cellular retinoic acid binding protein-I (CRAB-PI) null mutant mice. *Differentiation* 1994; 58(2): 141-148.
46. Sandell LL, Sanderson BW, Moiseyev G, Johnson T, Mushegian A, Young K, Rey JP, Ma JX, Staehling-Hampton K, Trainor PA. RDH10 is essential for synthesis of embryonic retinoic acid and is required for limb, craniofacial, and organ development. *Genes & Dev* 2007; 21(9): 1113-1124.
47. Duester G. Retinoids and the alcohol dehydrogenase gene family. *EXS* 1994; 71: 279-290.
48. Elmazar MM, Reichert U, Shroot B, Nau H. Pattern of retinoid-induced teratogenic effects: possible relationship with relative selectivity for nuclear retinoid receptors RAR alpha, RAR beta, and RAR gamma. *Teratology* 1996; 53(3): 158-167.
49. Eckhardt K, Schmitt G. A retinoic acid receptor alpha antagonist counteracts retinoid teratogenicity in vitro and reduce incidence and/or severity of malformations in vivo. *Toxicol Lett* 1994; 70(3): 299-308.