

Malformacions congènites i altres efectes indesitjables produïts per la vitamina A i els seus derivats

En els darrers anys s'han proposat alguns derivats de la vitamina A per al tractament de l'acne i de la psoriasi. Aquests productes han estat relacionats amb un risc de malformacions congènites. Aquest risc ha centrat l'atenció sobre els perills derivats de la ingesta de suplementes de vitamina A durant l'embaràs. En aquest número es revisen el potencial teratogènic i altres efectes indesitjables de la vitamina A i dels seus derivats.

Acció fisiològica i farmacològica i estructura química

La vitamina A és un nutrient essencial per al manteniment d'un creixement normal, per a la regulació de la proliferació i la diferenciació dels teixits epitelials i per al manteniment de les funcions visual i reproductora. S'utilitza des de fa temps en terapèutica per al tractament de quadres carencials i d'algunes dermatosis. Amb l'objectiu d'augmentar la relació entre eficàcia i toxicitat, recentment s'han introduït en terapèutica alguns anàlegs de la vitamina A. Concretament, la isotretinoïna (Roacutan®) s'ha utilitzat en el tractament de l'acne i l'etretinat (Tigason®) per al tractament de la psoriasi.

La vitamina A és un alcohol, el **retinol**. Quan es metabolitza dona lloc a un aldèhid, el **retinal**, i a una forma àcida, l'**àcid retinoic**. La forma natural de l'àcid retinoic és la **tretinoïna**. La **isotretinoïna** és un isòmer d'aquesta darrera. L'**etretinat** és un derivat aromàtic sintètic de l'àcid retinoic.

Isotretinoïna i malformacions

Tant la vitamina A a dosis altes com els seus anàlegs són teratogènics en l'animal d'experimen-

tació. Des de la primera publicació, fa vint-i-cinc anys, sobre el seu efecte teratogènic en animals,¹ s'han publicat nombrosos treballs que descriuen teratogènia de diferents anàlegs de la vitamina A en diverses espècies animals.

La isotretinoïna s'ha mostrat molt efectiva en el tractament de l'acne quística resistent a altres fàrmacs.

Abans de la seva comercialització als Estats Units l'any 1982, ja es coneixien els efectes teratogènics de la isotretinoïna en l'animal d'experimentació. Un any després es va notificar el primer cas de malformació congènita humana sospitosa d'haver estat produïda per la isotretinoïna. Des d'aleshores s'han identificat unes desenes de casos de malformacions i d'avortaments després de l'exposició a la isotretinoïna durant el primer trimestre de la gestació o fins i tot poc abans de la concepció.

Segons una recent revisió de 44 casos de malformacions associades a l'ús d'aquest fàrmac,² sembla que es pot configurar una síndrome que fins i tot ha estat anomenada "síndrome teratogènica de la isotretinoïna".³ Les seves manifestacions serien una o més de les següents: anomalies del sistema nerviós central, essent les més freqüents la hidrocefàlia i la microcefàlia; anomalies cardíco-vasculars, amb malformacions de l'aorta (interrupció i altres anomalies de l'arc aòrtic) i comunicació interventricular com a manifestacions més freqüents; anomalies dels pavellons auriculars, sobretot en forma de micròtia o anòtia, orelles rudimentàries d'implantació baixa, absència dels pavellons auriculars i/o dels canals auditius, i finalment anomalies facials dismòrfiques com fenedura palatina, micrognàtia i altres.

La freqüència d'avortaments espontanis precoços (2 a 4 mesos després de la data calculada de la concepció) és també relativament elevada.²

D'un total de 36 gestacions en les que hi va haver exposició a la isotretinoïna, 8 varen acabar amb un avortament espontani, 5 amb un nadó a terme amb malformacions congènites i en 23 els nadons varen ser normals.⁴

Aquestes dades obliguen a reservar la isotretinoïna per al tractament de l'acne greu recalcitrant que no respon al tractament convencional (vegeu el Butlletí d'Informació Terapèutica de l'ICS de novembre de 1988). Dues setmanes abans d'iniciar el tractament amb isotretinoïna, les dones s'han de fer una prova d'embaràs, que ha de ser negativa. A més a més, durant el tractament han d'emprar un contraceptiu eficaç i continuar-ne l'ús fins dos o tres mesos després d'interrompre l'administració de la isotretinoïna. Si aquest és un contraceptiu hormonal, s'ha d'iniciar la seva presa un mes abans.

A causa del seu potencial teratogènic, la isotretinoïna està sotmesa al règim d'“Especial Control Mèdic”, que suposa, entre altres: (a) la prescripció només per dermatòlegs; (b) la complimentació d'una fitxa terapèutica numerada per a cada pacient, en la qual constin la història clínica, el diagnòstic, la pauta de tractament i, per a les dones, una declaració escrita signada en la qual la pacient manifesta que ha estat degudament informada dels efectes teratogènics; (c) fer constar en la recepta, a més de les dades habituals, el número de fitxa, i (d) la prescripció per un màxim de 3 mesos. Les receptes de la Seguretat Social requereixen a més a més el visat de la Inspecció Mèdica corresponent (Circular de l'ICS n.º 21 de 30/7/85).

Etretinat i malformacions congènites

El potencial teratogènic de l'etretinat en l'animal d'experimentació també era conegut abans de la seva comercialització. L'any 1983 el laboratori fabricant va comunicar que d'un total de 14 embarassades exposades a l'etretinat, van néixer 4 nens malformats. Des d'aleshores s'han publicat alguns casos més de malformacions, sobretot d'anomalies del sistema nerviós central (mielomeningocele i encefalocele), crànio-facials (entre elles anoftàlmia) i esquelètiques.⁵

A diferència de la isotretinoïna, l'etretinat té un temps de vida mitjana molt llarg (80-100 dies); a més a més, es disposa en el teixit adipós subcutani i s'allibera lentament a la circulació general, on s'hi pot detectar fins al cap de 6 a 12 mesos de deixar el tractament.⁶ Això pot contribuir a què en alguns casos sigui difícil associar l'ús d'aquest medicament amb l'aparició de malformacions congènites. Per altra banda, no està del tot definit quant de temps ha de passar entre la retirada de l'etretinat i la concepció, encara que alguns autors suggereixen que el període mínim hauria de ser de 12 mesos.⁵

Entre 37 dones que varen quedar embarassades durant els dos anys següents a la suspensió d'un tractament amb etretinat, 3 varen tenir nens amb malformacions possiblement relacionades amb l'ús d'aquest medicament.⁴ Es coneixen també tres casos d'avortaments espontanis (un d'aquests fetus presentava malformacions múltiples de les extremitats) que es van produir després d'un tractament amb etretinat fins a 2, 3 i 4 mesos abans de la concepció.

L'etretinat s'ha de reservar per al tractament de les formes greus i extenses de psoriasi i altres dermatosis (ictiosi congènita, malaltia de Darier, etc.) resistents a altres teràpies farmacològiques.⁶

Atès que l'acne és una patologia més freqüent que la psoriasi greu, l'ús d'isotretinoïna és més ampli que el d'etretinat. Això explica que el nombre absolut de malformacions associades a l'ús d'isotretinoïna sigui superior al de les associades a l'ús d'etretinat. Per tant, en dones en edat fèrtil també és obligatori utilitzar mesures contraceptives eficaçes des d'un mes abans de començar el tractament amb etretinat i continuar-les fins al cap d'un o dos anys, com a mínim, després de suspendre'n l'administració. A causa dels seus possibles efectes teratogènics, l'etretinat també està sotmès al règim d'Especial Control Mèdic (vegeu l'apartat anterior).

Vitamina A (retinol) i malformacions congènites

Segons una recent revisió² s'han pogut detectar 18 casos de malformacions sospitoses d'estar relacionades amb l'ús de vitamina A, alguns d'ells notificats a la FDA nord-americana i altres publicats en revistes mèdiques. En tots aquests casos les dosis de vitamina A que havia pres la mare eren elevades (25.000 UI al dia o més) i, excepte en un d'ells, en què hi va haver una exposició accidental a 500.000 UI al dia durant el primer mes de la gestació, la durada del tractament va ser llarga (en alguns dels casos durant tot l'embaràs i en els altres només durant el primer trimestre). Algunes de les exposicions es van produir en combinació amb dosis elevades d'altres vitamines. Alguns dels nens varen presentar malformacions similars a les observades entre els exposats a la isotretinoïna, mentre que en els altres les malformacions eren ben diferents. Al nostre país s'han publicat els resultats d'un estudi de vigilància cas control, que suggereixen una associació causal entre l'ús de vitamina A a dosis baixes durant l'embaràs i el risc de malformacions congènites.⁷ No obstant, aquestes dades presenten importants problemes metodològics, que de moment resten fiabilitat a les seves conclusions.

En resum, l'estudi d'una sèrie de casos suggereix que les malformacions observades en alguns nens

Taula1. Especialitats farmacèutiques d'ús general que contenen vitamina A.^a

	Dosi diària recomanada (UI)	Principals indicacions
Auxina-A masiva®	50.000-75.000	Profilaxi o tractament del dèficit de vitamina A.
Biominal A®	50.000-75.000	Profilaxi o tractament del dèficit de vitamina A.
Dif Vitamin A masivo®	50.000-75.000	Profilaxi o tractament del dèficit de vitamina A.
Anovit®	50.000-75.000	Profilaxi o tractament del dèficit de vitamina A.
Complidermol®	40.000	Tractament d'afeccions de la pell.
Rochevit®	25.000	Profilaxi o tractament del dèficit de vitamina A i minerals: embaràs, lactància, creixement.
Calcinatal®	10.000-20.000	Profilaxi o tractament del dèficit de vitamina A en l'embaràs, lactància, desnutrició, etc.
Micebrina®	5.000	Profilaxi o tractament del dèficit de vitamina A.
Matrabec®	4.000 o més	Profilaxi o tractament del dèficit de vitamina A en l'embaràs, lactància, desnutrició, etc.
Vitagama Fluor®	4.000	Complement de la dieta en embarassades, lactants i nens. Profilaxi o tractament del dèficit de vitamina A.

^aA Espanya hi ha 120 especialitats que contenen vitamina A (Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 1988): AC-Crisina®, Actifrol A+ D₃®, Antomiopic®, Audione®, Auxina A + E®, Calcio 20®, Dayamineral®, Evitex A + E®, Hidropolivit®, Lacerdermol®, Pharmaton Complex®, Poli ABE®, Protovit®, Ravigona®, Rochevit®, Vicomin-AC®. Les indicacions d'algunes d'elles no són les pròpies de la vitamina A, sinó les d'un altre component de l'especialitat: afeccions de l'aparell respiratori (Broncomicin®, Bronquimar®, Edusan fuerte®, Hubergrip®), infeccions urinàries (Furantoina sedante®), etc.; en pacients tractats amb aquests productes la ingesta de vitamina A pot passar desapercebuda.

exposats *in utero* a la vitamina A coincideixen amb les observades entre els nens exposats *in utero* a la isotretinoïna i a l'etretinat. No obstant, no hi ha proves epidemiològiques convincents que indiquin l'existència d'un risc de malformacions associat a la ingesta de dosis baixes de vitamina A durant l'embaràs. Els estudis en altres espècies animals suggereixen que hi ha una relació entre la dosi de vitamina A i la freqüència de les malformacions congènites, que aquesta relació seria lineal i que el risc no és nul amb les dosis més baixes. Per altra banda, la ingesta d'una dieta equilibrada durant la gestació fa innecessària la ingesta de suplementos vitamínics. En conseqüència, durant la gestació és convenient evitar qualsevol preparat —fins i tot els que contenen dosis més baixes— que contingui vitamina A (vegeu la taula 1). A més a més, durant un tractament amb vitamina A les dones en edat fèrtil han d'utilitzar mesures eficaces per evitar un embaràs.

Altres efectes indesitjables

La freqüència i la intensitat de la patologia mucocutània varien considerablement, però només rarament necessiten la retirada del tractament. La

queilitis i la sequedat de llavis apareixen en la majoria dels pacients tractats i la seva aparició es pot utilitzar per ajustar la dosi i per avaluar el compliment de la prescripció per part del pacient. Altres efectes observats durant el tractament amb isotretinoïna i etretinat són sequedat de boca i nasal, epistaxi, dermatitis facials, descamació palmo-plantar, aprimament i fragilitat cutanis, fotosensibilitat, alopecia, conjuntivitis i pruija.⁶ Durant el tractament amb etretinat també s'ha enregistrat sordesa simptomàtica deguda a una producció excessiva de cera.

L'efecte central més freqüent és l'aparició d'un pseudotumor cerebral que es manifesta en forma d'augment de la pressió endocranial i de papil·ledema. L'ús concomitant de tetraciclins o de minociclina augmenta el risc de pseudotumor cerebral. És convenient evitar l'administració conjunta d'aquests productes.

L'afinitat dels retinoides sintètics pel fetge és menor que la de la vitamina A. No obstant, un 20 a 30 % de les persones tractades presenten **augmentos discrets dels enzims hepàtics** 15 dies a 2 mesos després de començar el tractament. En la majoria dels casos aquests augmentos són totalment reversibles quan es deixa el tractament o quan es disminueix la dosi.⁴ L'**hepatotoxicitat** greu

és rara i acostuma a aparèixer en un 1 % dels malalts tractats.

La **hiperlipidèmia** és una de les manifestacions més freqüents de toxicitat aguda dels retinoides sintètics. Els augments de triglicèrids i de colesterol són proporcionals a la dosi i retornen als valors normals 4-8 setmanes després de deixar el tractament.⁸ La freqüència d'aquest trastorn varia segons els estudis, però sembla que la isotretinoïna produeix **hipertrigliceridèmia** i **hipercolesterolèmia** (sobretot augment de la fracció LDLi disminució de la fracció HDL) en un 50 % i un 30-40 % respectivament dels malalts tractats.^{4,8} Sembla que l'etretinat produeix aquestes alteracions amb la mateixa freqüència, però els augments són més lleus. La freqüència d'aquestes alteracions i el possible risc de patologia coronària que comporten obliguen a vigilar aquests paràmetres en les persones tractades amb retinoides.

Els episodis de **miàlgies** i **artràlgies** són més freqüents amb dosis elevades, però la seva intensitat no depèn de la dosi. Apareixen sobretot en vells i són més freqüents amb la isotretinoïna (16 % dels malalts tractats) que amb l'etretinat. En molts casos desapareixen fins i tot sense que calgui deixar el tractament.⁶

La **toxicitat òssia** en nens, sobretot en forma de tancament prematur de les epífisis, s'ha observat després de tractaments llargs (de més de 5 anys), amb dosis elevades. Pel que fa als adults, els tractaments amb isotretinoïna i etretinat de més de 2 anys de durada poden produir hiperostosi i/o calcificacions de lligaments i tendons en molts malalts.

Conclusió

Els nous derivats de la vitamina A (retinol), isotretinoïna i etretinat, tenen un fort poder teratogènic. A més a més, produeixen altres efectes indesitjables sobre la pell i les mucoses, el sistema nerviós central, la funció hepàtica, el metabolisme dels lípids, els músculs i l'esquelet. La seva comercialització només es justifica per la seva eficàcia terapèutica en casos resistents a altres tractaments. La teratogènia d'aquests fàrmacs ha fet centrar l'atenció sobre el poder teratogènic del retinol. Atès que el risc associat al retinol seria real, bé que no tant alt, **és preferible evitar l'administració de preparats que contenen suplementes de vitamina A a la dona gestant.**

1. Cohlan SQ. *Science* 1953; 117: 535-6.
2. Rosa FW, Wilk AL, Kelsey FO. *Teratology* 1986; 33: 355-64.
3. Benke PJ. *JAMA* 1984; 251: 3267-9.
4. David M, Hodak E, Lowe NJ. *Med Toxicol* 1988; 3: 273-88.
5. de Groot AC, Nater JP. *A Side effects of drugs. Annual 10*, dir per MNG Dukes. Elsevier. Amsterdam, 1986; 122-34.
6. Orfanos CE, Ehlert R, Gollnick H. *Drugs* 1987; 34: 459-503.
7. Martínez Frías ML, Salvador J. *Inf Ter Segur Soc* 1987; 11: 177-82.
8. Vahlquist C, Michaelsson G, Vahlquist A, et al. *Br J Dermatol* 1985; 112: 69-76.

ISSN 0214-1992.

© Institut Català de Farmacologia. CS Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron sn, 08035 Barcelona. L'Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i persegueix la promoció d'un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altre promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

Subscripcions: Espanya, 1.000 ptes; estranger 10 \$. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo por escrito al Institut Català de Farmacologia.