

Malformaciones congénitas y otros efectos indeseables producidos por la vitamina A y sus derivados

Durante los últimos años se han propuesto algunos derivados de la vitamina A para el tratamiento del acné y de la psoriasis. Estos productos se han relacionado con un riesgo de malformaciones congénitas. Este riesgo ha centrado la atención sobre los peligros derivados de la ingesta de suplementos de vitamina A durante el embarazo. En este número se revisan el potencial teratogénico y otros efectos indeseables de la vitamina A y sus derivados.

Acción fisiológica y farmacológica y estructura química

La vitamina A es un nutriente esencial para el mantenimiento de un crecimiento normal, para la regulación de la proliferación y la diferenciación de los tejidos epiteliales y para el mantenimiento de las funciones visual y reproductora. Se utiliza desde hace tiempo en terapéutica para el tratamiento de cuadros carenciales y de algunas dermatosis. Con el objeto de aumentar la relación entre eficacia y toxicidad, recientemente se han introducido en terapéutica algunos análogos de la vitamina A. Concretamente, la isotretinoína (Roacutan®) se ha utilizado en el tratamiento del acné y el etretinato (Tigason®) para el tratamiento de la psoriasis.

La vitamina A es un alcohol, el **retinol**. Cuando se metaboliza da lugar a un aldehído, el **retinal**, y a una forma ácida, el **ácido retinoico**. La forma natural del ácido retinoico es la **retinoína**. La **isotretinoína** es un isómero de esta última. El **etretinato** es un derivado aromático sintético del ácido retinoico.

Isotretinoína y malformaciones

Tanto la vitamina A a dosis altas como sus análogos son teratogénicos en el animal de experimen-

tación. Desde la primera publicación, hace veinticinco años, sobre su efecto teratogénico en animales,¹ se ha publicado un número elevado de trabajos que describen teratogenia de diferentes análogos de la vitamina A en varias especies animales.

La isotretinoína se ha mostrado muy efectiva en el tratamiento del acné quístico resistente a otros fármacos.

Antes de su comercialización en Estados Unidos en 1982, ya se conocían los efectos teratogénicos de la isotretinoína en el animal de experimentación. Un año después se notificó el primer caso de malformación congénita humana sospechosa de haber sido producida por la isotretinoína. Desde entonces se han identificado unas decenas de casos de malformaciones y de abortos tras la exposición a la isotretinoína durante el primer trimestre de la gestación o incluso poco antes de la concepción.

Según una reciente revisión de 44 casos de malformaciones asociadas al uso de este fármaco,² parece que se puede configurar un síndrome que incluso ha sido llamado "síndrome teratogénico de la isotretinoína".³ Sus manifestaciones serían una o más de las siguientes: anomalías del sistema nervioso central, siendo las más frecuentes la hidrocefalia y la microcefalia; anomalías cardiovasculares, con malformaciones de la aorta (interrupción y otras anomalías del arco aórtico) y comunicación interventricular como manifestaciones más frecuentes; anomalías de los pabellones auriculares, sobre todo en forma de microtia o anotia, orejas rudimentarias de implantación baja, ausencia de los pabellones auriculares y/o de los canales auditivos, y finalmente anomalías faciales dismórficas como hendidura palatina, micrognatia y otros.

La frecuencia de abortos espontáneos precoces (2 a 4 meses después de la fecha calculada de la concepción) es también relativamente elevada.²

De un total de 36 gestaciones en las que hubo exposición a la isotretinoína, 8 acabaron en aborto espontáneo, 5 en un nacimiento a término con malformaciones congénitas y en 23 los recién nacidos fueron normales.⁴

Estos datos obligan a reservar la isotretinoína para el tratamiento del acné quístico recalcitrante que no responde al tratamiento convencional (véase el *Butlletí d'Informació Terapèutica* del ICS de noviembre de 1988). Dos semanas antes de iniciar el tratamiento las mujeres deben hacerse una prueba de embarazo, que debe ser negativa. Además, durante el tratamiento deben usar un contraceptivo eficaz y proseguir su empleo hasta dos o tres meses después de interrumpir la administración de la isotretinoína. Si es un contraceptivo hormonal, debe iniciarse su toma un mes antes.

A causa de su potencial teratogénico, la isotretinoína está sometida al régimen de “Especial Control Médico”, que supone, entre otros: (a) la prescripción solamente por dermatólogos; (b) la cumplimentación de una ficha terapéutica numerada para cada paciente, en la que consten la historia clínica, el diagnóstico, la pauta de tratamiento y, para las mujeres, una declaración escrita firmada en la que la paciente manifieste que ha sido debidamente informada de los efectos teratogénicos; (c) hacer constar en la receta, además de los datos habituales, el número de ficha, y (d) la prescripción por un máximo de 3 meses. Las recetas de la Seguridad Social requieren además el visado de la Inspección Médica correspondiente (Circular del ICS n.º 21 de 30/7/85).

Etretinato y malformaciones congénitas

El potencial teratogénico del etretinato en el animal de experimentación también era conocido antes de su comercialización. En 1983 el laboratorio fabricante comunicó que de un total de 14 embarazadas expuestas al etretinato, nacieron 4 niños malformados. Desde entonces se han publicado algunos casos más de malformaciones, sobre todo de anomalías del sistema nervioso central (mielomeningocele y encefalocele), craneofaciales (entre ellas anoftalmia) y esqueléticas.⁵

A diferencia de la isotretinoína, el etretinato tiene un tiempo de vida media muy largo (80-100 días); además, se deposita en el tejido adiposo subcutáneo y es liberado lentamente a la circulación general, donde se puede detectar hasta después de 6 a 12 meses de dejar el tratamiento.⁶ Esto puede contribuir a que en algunos casos sea difícil asociar el uso de este medicamento con la aparición de malformaciones congénitas. Por otro lado, no está del todo definido cuánto tiempo debe transcurrir entre la retirada del etretinato y la concepción, aunque algunos autores sugieren que el período mínimo debería ser de 12 meses.⁵

Entre 37 mujeres que quedaron embarazadas durante los dos años siguientes a la suspensión de un tratamiento con etretinato, 3 tuvieron niños con malformaciones posiblemente relacionadas con el uso de este medicamento.⁴ Se conocen también tres casos de abortos espontáneos (uno de estos fetos presentaba malformaciones múltiples de las extremidades) que se produjeron después de tratamiento con etretinato hasta 2, 3 y 4 meses antes de la concepción.

El etretinato se debe reservar para el tratamiento de las formas graves y extensas de psoriasis y otras dermatosis (ictiosis congénita, enfermedad de Darier, etc.) resistentes a otras terapias farmacológicas.⁶

Debido a que el acné es una patología más frecuente que la psoriasis grave, el uso de isotretinoína es más amplio que el de etretinato. Esto explica que el número absoluto de malformaciones asociadas al uso de isotretinoína sea superior al de las asociadas al uso de etretinato. En mujeres en edad fértil también es obligatorio usar medidas contraceptivas eficaces desde un mes antes de comenzar el tratamiento con etretinato y continuarlas hasta al cabo de uno o dos años, como mínimo, después de suspender su administración. Debido a sus posibles efectos teratogénicos, el etretinato también está sometido al régimen de Especial Control Médico (véase el apartado anterior).

Vitamina A (retinol) y malformaciones congénitas

Según una reciente revisión² se han podido detectar 18 casos de malformaciones sospechosas de estar relacionadas con el uso de vitamina A, algunos de ellos notificados a la FDA norteamericana y otros publicados en revistas médicas. En todos estos casos las dosis de vitamina A que había tomado la madre eran elevadas (25.000 UI al día o más) y, excepto en uno de ellos, en que hubo una exposición accidental a 500.000 UI al día durante el primer mes de la gestación, la duración del tratamiento fue larga (en algunos de los casos durante todo el embarazo y en los otros sólo durante el primer trimestre). Algunas de las exposiciones se produjeron en combinación con dosis elevadas de otras vitaminas. Algunos de los niños presentaron malformaciones similares a las observadas entre los expuestos a la isotretinoína, mientras que en los otros las malformaciones eran bastante diferentes. En nuestro país se han publicado los resultados de un estudio de vigilancia caso control, que sugieren una asociación causal entre el uso de vitamina A a dosis bajas durante el embarazo y el riesgo de malformaciones congénitas.⁷ No obstante, estos datos presentan importantes problemas metodológicos, que de momento restan fiabilidad a sus conclusiones.

Tabla1. Especialidades farmacéuticas de uso general que contienen vitamina A.^a

	Dosis diaria recomendada (UI)	Principales indicaciones
Auxina-A masiva®	50.000-75.000	Profilaxis o tratamiento del déficit de vitamina A.
Biominol A®	50.000-75.000	Profilaxis o tratamiento del déficit de vitamina A.
Dif Vitamin A masivo®	50.000-75.000	Profilaxis o tratamiento del déficit de vitamina A.
Anovit®	50.000-75.000	Profilaxis o tratamiento del déficit de vitamina A.
Complidermol®	40.000	Tratamiento de afecciones cutáneas.
Rochevit®	25.000	Profilaxis o tratamiento del déficit de vitamina A y minerales: embarazo, lactancia, crecimiento.
Calcinatal®	10.000-20.000	Profilaxis o tratamiento del déficit de vitamina A en el embarazo, lactancia, desnutrición, etc.
Micebrina®	5.000	Profilaxis o tratamiento del déficit de vitamina A.
Matrabec®	4.000 o más	Profilaxis o tratamiento del déficit de vitamina A en el embarazo, lactancia, desnutrición, etc.
Vitagama Fluor®	4.000	Complemento de la dieta en embarazadas, lactantes y niños. Profilaxis o tratamiento del déficit de vitamina A

^aEn España hay 120 especialidades que contienen 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®. Las indicaciones de algunas de ellas no son las propias de la vitamina A, sino las de otro componente de la especialidad: afecciones del aparato respiratorio (Broncomicin®, Bronquimar®, Edusan fuerte®, Hubergrip®), infecciones urinarias (Furantoína sedante®), etc.; en pacientes tratados con estos productos la ingesta de vitamina A puede pasar desapercibida.

En resumen, el estudio de una serie de casos sugiere que las malformaciones observadas en algunos niños expuestos *in utero* a la vitamina A coinciden con las observadas entre los niños expuestos *in utero* a la isotretinoína y al etretinato. No obstante, no hay pruebas epidemiológicas convincentes que indiquen la existencia de un riesgo de malformaciones asociado a la ingesta de dosis bajas de vitamina A durante el embarazo. Los estudios en otras especies animales sugieren que hay una relación entre la dosis de vitamina A y la frecuencia de las malformaciones congénitas, que esta relación sería lineal y que el riesgo no es nulo con las dosis más bajas. Por otro lado, la ingesta de una dieta equilibrada durante la gestación hace innecesaria la ingesta de suplementos vitamínicos. En consecuencia, durante la gestación es conveniente evitar cualquier preparado —incluso los que contienen dosis más bajas— que contenga vitamina A (véase la tabla 1). Además, durante un tratamiento con vitamina A las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas eficaces para evitar un embarazo.

Otros efectos indeseables

La frecuencia y la intensidad de la **patología mucocutánea** varían considerablemente, pero sólo raramente necesitan la retirada del tratamiento. La

queilitis y la sequedad de labios aparecen en la mayoría de los pacientes tratados y su aparición se puede utilizar para ajustar la dosis y para evaluar el cumplimiento de la prescripción por parte del paciente. Otros efectos registrados durante el tratamiento con isotretinoína y etretinato son sequedad de boca y nasal, epistaxis, dermatitis faciales, descamación palmoplantar, adelgazamiento y fragilidad cutáneos, fotosensibilidad, alopecia, conjuntivitis y prurito.⁶ Durante el tratamiento con etretinato también se ha registrado sordera sintomática debida a una producción excesiva de cera.

El **efecto central** más frecuente es la aparición de un pseudotumor cerebral que se manifiesta en forma de aumento de la presión endocraneal y de papiledema. El uso concomitante de tetraciclinas o de minociclina aumenta su riesgo. Es conveniente evitar la administración conjunta de estos productos.

La afinidad de los retinoides sintéticos por el hígado es menor que la de la vitamina A. No obstante, un 20 a 30 % de las personas tratadas presentan **aumentos discretos de los enzimas hepáticos** 15 días a 2 meses después de comenzar el tratamiento. En la mayoría de los casos estos aumentos son totalmente reversibles cuando se deja el tratamiento o cuando se disminuye la dosis.⁴

La **hepatotoxicidad** grave es rara y suele aparecer en un 1% de los enfermos tratados.

La **hiperlipidemia** es una de las manifestaciones más frecuentes de toxicidad aguda de los retinoides sintéticos. Los aumentos de triglicéridos y de colesterol son proporcionales a la dosis y regresan a los valores normales 4-8 semanas después de dejar el tratamiento.⁸ La frecuencia de este trastorno varía según los estudios, pero parece que la isotretinoína produce **hipertrigliceridemia** e **hipercolesterolemia** (sobre todo aumento de la fracción LDL y disminución de la fracción HDL) en un 50 % y un 30-40 % respectivamente de los enfermos tratados.^{4,8} Parece que el etretinato produce estas alteraciones con la misma frecuencia, pero los aumentos serían más leves. La frecuencia de estas alteraciones y el posible riesgo de patología coronaria que conllevan obligan a vigilar estos parámetros en las personas tratadas con retinoides.

Los episodios de **mialgias** y **artralgias** son más frecuentes con dosis elevadas, pero su intensidad no depende de la dosis. Aparecen sobre todo en ancianos y son más frecuentes con la isotretinoína (16 % de los enfermos tratados) que con el etretinato. En muchos casos desaparecen incluso sin que sea necesario dejar el tratamiento.⁶

La **toxicidad ósea** en niños, sobre todo en forma de cierre prematuro de las epífisis, se ha observado después de tratamientos largos (de más de 5 años), con dosis elevadas. Por lo que a los adultos se refiere, los tratamientos con isotretinoína y etretinato de más de 2 años de duración pueden producir hiperostosis y/o calcificaciones de ligamentos y tendones en muchos enfermos.

Conclusión

Los nuevos derivados de la vitamina A (retinol), isotretinoína y etretinato, tienen un fuerte poder teratogénico. Además, producen otros efectos indeseables sobre la piel y las mucosas, el sistema nervioso central, la función hepática, el metabolismo de los lípidos, los músculos y el esqueleto. Su comercialización sólo se justifica por su eficacia terapéutica en casos resistentes a otros tratamientos. La teratogenia de estos fármacos ha hecho centrar la atención sobre el poder teratogénico del retinol. Dado que el riesgo asociado al retinol sería real, aunque no tan elevado, **es preferible evitar la administración de preparados que contienen suplementos de vitamina A a la mujer gestante.**

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 por 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 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CS Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y persigue la promoción de un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones: España, 1.000 ptas; extranjero 10 \$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho per escrit a l'Institut Català de Farmacologia.