

## Revisiones

### Toxicidad de la vitamina A en el embarazo

*Manuel Hernández Triana,<sup>1</sup> Carmen Porrata Maury<sup>2</sup> y Santa Jiménez Acosta<sup>3</sup>*

La vitamina A es un micronutriente esencial para el crecimiento del organismo humano, el trofismo de los tejidos epiteliales, la organogénesis, la diferenciación epitelial y el desarrollo embrionario. La recomendación nutricional diaria del *Food Nutrition Board* de la Academia de Ciencias y el Consejo Nacional de Investigaciones de EE.UU. es de 800 µg de Equivalentes de Retinol (ER) (2 664 UI) durante todo el embarazo.<sup>1</sup> La recomendación para la población cubana es de 900 µg ER<sup>2</sup> (2 997 UI) (1 µg ER = 1 µg Retinol = 3,33 UI). Tanto el exceso como la deficiencia de esta vitamina pueden generar malformaciones congénitas, muerte fetal o signos de deficiencia de vitamina A en la descendencia.. Los receptores nucleares para el ácido retinoico funcionan como factores de transcripción que regulan la expresión genética y por esta vía ejercen su función, tanto en la organogénesis como en la teratogénesis.

La ingestión, aguda o crónica de elevadas cantidades de vitamina A puede generar diversas manifestaciones clínicas

como dolor de cabeza, vómitos, diplopia, alopecia, sequedad de las membranas mucosas, descamación cutánea, anormalidades óseas y daño hepático. Estos signos suelen aparecer con dosis sostenidas, farmacológicas o por vía alimentaria, de 15 000 µg de retinol (50 000 UI) en adultos o 6 000 µg (20 000 UI) en niños<sup>3</sup>. Estas cantidades representan más de 10 veces las recomendaciones nutricionales y no son alcanzables por la vía alimentaria.

Una dosis oral única de 60 mg de retinol en aceite (60 000 ER o 200 000 UI) es bien tolerada por niños y ha sido regularmente usada como procedimiento suplementario profiláctico en zonas de elevada incidencia de deficiencia de vitamina A.<sup>4</sup>

La vitamina A y los retinoides son teratógenos clásicos en una variedad de especies. Las malformaciones que se generan dependen de las dosis que se emplean y el momento de la organogénesis en el cual se suministran. El tratamiento durante la organogénesis precoz resulta en anomalías del sistema nervioso central y cardio-

<sup>1</sup> Médico Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Doctor en Ciencias Médicas. Investigador Titular. Departamento de Bioquímica y Fisiología

<sup>2</sup> Médico Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica Doctora en Ciencias Médicas. Investigador Titular. Vicedirección de Investigaciones y Docencia

<sup>3</sup> Médico Especialista de II Grado en Nutrición. Doctora en Ciencias Médicas. Investigador Auxiliar. Dirección del Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos

vascular, mientras que un suministro más tardío da lugar a defectos genéticos en los miembros superiores e inferiores, el tracto genitourinario y el paladar.

Los retinoides que se derivan del catabolismo de la vitamina A de la dieta materna, que aporta de 7 000 – 8 000 UI diarias de vitamina A en la alimentación normal, son transferibles al compartimiento embrio-fetal.

Por causa de su efecto teratogénico demostrado en bioensayos con diferentes razas de animales y estudios epidemiológicos en humanos, los retinoides *per se*, se encuentran contraindicados en el embarazo, a tal extremo que se debe valorar el decursar de la gestación posterior al tratamiento con etretinato (Tigason), acitretina (Soriatane),<sup>5,6</sup> tretinoína (ácido all-trans retinoico)<sup>7</sup> o Isotretinoína (Roaccutane),<sup>8</sup> retinoides de uso selectivo en el tratamiento del acné, la psoriasis y otras afecciones dérmicas. Estos retinoides aromáticos son derivados sintéticos de la vitamina A con un efecto regulador en la diferenciación epidérmica, un efecto modulador inmunológico sobre los granulocitos y adicionalmente, un efecto inhibitorio significativo sobre la gonadotropina coriónica.<sup>9</sup> Para algunos de ellos (Isotretinoína), se ha determinado un potencial teratogénico de hasta 45 % a la exposición intraútero. El riesgo es máximo en el primer trimestre de la gestación y persiste hasta 1 mes después de finalizado el tratamiento.<sup>10</sup> El riesgo de malformaciones posterior al suministro de isotretinoína se encuentra alrededor de 25 % en gestaciones que alcanzan la semana 20, comparable en magnitud al riesgo de la talidomida o a la infección rubeólica.<sup>11</sup>

La administración oral diaria durante la gestación de 50 mg/kg de peso corporal de retinol,<sup>12</sup> 10-27 mg/kg de ácido 13-cis retinoico<sup>13</sup> ó 5, 10 ó 20 mg/kg de ácido all-trans retinoico,<sup>14</sup> conduce a la formación de cantidades elevadas de ácido all-trans retinoico y ácido all-trans

oxoretinoico, ambos conocidos como potentes agentes teratogénicos. La presencia de grupos ácidos terminales en la molécula de ácido retinoico garantiza su unión a receptores nucleares, vía por la que es capaz de generar su efecto teratogénico.<sup>15</sup>

La pérdida de peso materno, la elevación de la letalidad fetal, el crecimiento fetal retardado, las malformaciones de las estructuras craneofaciales—como los defectos del oído externo y timo—, la hipoplasia mandibular, las anormalidades del hueso temporal, y las malformaciones de los miembros superiores e inferiores pertenecen a las malformaciones congénitas mas informadas en la literatura.<sup>16-19</sup> Su aparición alcanza 70 a 80 % de los fetos nacidos de ratas, ratones y monos tratados con altas dosis de estos compuestos,<sup>20</sup> y la frecuencia de aparición de malformaciones es de 32 % con respecto a los controles históricos de las cepas de animales utilizados.

Las dosis de 20 o 50 mg de retinol por kg de peso en animales equivalen a una ingestión en seres humanos de 3 000 mg de retinol para una embarazada de 60 kg de peso corporal, es decir 3 000 000 mg de vitamina A diarios, lo que representa más de 3 000 veces el valor de la ingestión de una dieta completa en vitamina A; cifras imposibles de alcanzar, aun con intensas suplementaciones farmacológicas regulares de vitamina A. Esto es intraducible a la práctica médica diaria y sólo se logra en estudios toxicológicos en los cuales se utilizan dosis irracionales para la práctica médica cotidiana.

Existe una amplia evidencia experimental que apoya el hecho de una comprobada teratogenicidad de retinoides, tanto naturales como sintéticos, en animales de laboratorio. Las evidencias de un efecto similar en seres humanos no son tan buenas. Algunos informes de casos y estudios epidemiológicos con respecto a la isotretinoína sugieren que los retinoides son

similarmenle potenciales teratogénicos en seres humanos.<sup>21</sup>

La tretinoína (ácido all-trans-retinoico) en el tratamiento tóxico del acné se inició en los años 60; en los años 70 se comenzó con su utilización por vía oral. La introducción de la isotretinoína (ácido 13-cis retinoico) para el tratamiento del acné se produjo a inicios de la década de los 80. La mayor preocupación desde entonces ha sido su posible efecto teratogénico.

El uso tóxico de derivados sintéticos, como el ácido all-trans-retinoico, genera sólo una elevación de 5 - 7 % en el organismo humano, pero dosis de 6 mg/kg/d (equivalentes a 360 000 µg para una gestante de 60 kg de peso corporal) pueden elevar de 2 a 4 veces los niveles normales circulantes en sangre. La dosis de ácido retinoico de las formulaciones para uso tóxico cosmético o terapéutico que es absorbida por la piel es de 15 µg/kg, valor casi 30 veces inferior que la más baja dosis teratogénica informada para la isotretinoína. En general se acepta que el uso tóxico del ácido all-trans retinoico no altera sus niveles plasmáticos significativamente.<sup>22</sup> La influencia de la alimentación y de las dosis de suplementación medicamentosa diaria de vitamina A tienen un efecto considerable más importante que su uso tóxico en afecciones dermatológicas.

El suplemento de vitamina A en forma de palmitato de retinol genera un mayor incremento en los niveles plasmáticos de sus catabolitos teratogénicos (ácido all-trans retinoico, ácido all-trans 4 oxo-retinoico, ácido 13-cis retinoico y ácido 13-cis 4-oxoretinoico) que cuando la vitamina A se consume por la vía alimentaria a partir de hígado, por ejemplo.<sup>23</sup>

El ácido retinoico como metabolito oxidativo del retinol es esencial para el desarrollo embrionario, pero también teratogénico a elevadas dosis. Su efecto teratogénico está relacionado con las reac-

ciones de oxidación del ácido retinoico<sup>24</sup> y la hidrólisis de los glucoconjugados, reacciones éstas que son necesarias para el proceso de activación. También está relacionado con las reacciones de isomerización de la configuración trans en cis y de glucuronización, que tienen que ver con los procesos de desactivación de los complejos receptor-ácido retinoico, involucrados, tanto en la embriogénesis, como en el efecto teratogénico.<sup>25</sup>

La suplementación de vitamina A antes de la gestación previene el desarrollo de los defectos del tubo neural en bioensayos con animales de laboratorio, por lo que el número de mujeres que en el nivel internacional ha aumentado su ingestión crece continuamente. Sin embargo, los beneficios de la suplementación, a los niveles que ésta se encuentra en los preparados vitamínicos para embarazadas, no han sido comprobados en estudios en seres humanos.<sup>26,27</sup> Datos de algunos estudios de casos y controles a largo plazo sugieren que la ingestión diaria de preparados multivitamínicos, que incluyen niveles de 6 000 a 8 000 UI de vitamina A, no elevan el riesgo relativo de muchas de las malformaciones relacionadas con la exposición embrionaria a isotretinoína (13-cis retinoico).<sup>28-30</sup>

La dosis diaria recomendada de vitamina A en los suplementos nutricionales farmacéuticos es de 8 000 UI. Se asume en general que esta dosis es incapaz de generar malformaciones congénitas, primero, porque no difiere de forma significativa de lo que puede obtenerse de una dieta regular y además, porque en estudios realizados con dosis prenatales de 6 000 a 8 000 UI/d, el riesgo de malformaciones congénitas generadas por el ácido 13-cis retinoico no es significativamente superior.<sup>31-33</sup>

Los beta-carotenos no suelen causar signos ni síntomas de hipervitaminosis en el ser humano<sup>34</sup> y no existe una razón biológica para pensar que puedan poseer

la capacidad de desarrollar toxicidad, aunque no existen estudios epidemiológicos que apoyen esta conclusión. Se ha brindado tal seguridad en este sentido, que la Sociedad de Teratología de EE.UU. ha recomendado a los productores de preparados farmacéuticos que elaboren los suplementos vitamínicos sólo con estos compuestos en lugar de retinol o sus ésteres.

La Sociedad de Teratología en sus "Recomendaciones para el uso de vitamina A durante la gestación"<sup>35</sup> ha revisado el pequeño número de informes existentes sobre las malformaciones asociadas con la ingestión diaria de 25 000 UI o más de vitamina A. Muchos de los niños mostraron malformaciones similares a las encontradas en los fetos expuestos a isotretinoína. La suplementación con vitamina A en dosis superiores a 25 000 UI eleva la concentración sérica de los retinoides en suero.<sup>36</sup> En el momento de presentarse esta publicación, no existían suficientes estudios epidemiológicos sistémicos sobre la suplementación con vitamina A.

En estudios posteriores realizados, ha podido comprobarse que el número de mujeres que toman suplementos vitamínicos por encima de las cantidades recomendadas durante el primer trimestre de la gestación es pequeño. El riesgo de aparición de malformaciones en estas mujeres fue detectado como discretamente elevado (*odds ratio*=2).<sup>28</sup> La interpretación de estos resultados resultó compleja por no conocerse de forma exacta la dimensión de las dosis que se discutían. En un estudio de casos y controles realizado en 1990 sobre la suplementación de vitamina A en la gestación,<sup>29</sup> en la cual se excluyó la suplementación prenatal de vitamina A y toda una serie de malformaciones no seleccionadas, también se concluyó que la exposición a altas dosis de vitamina A es poco común y que además un riesgo teratogénico puede existir (*odds ratio* = 2,7) con dosis diarias de vitamina A de 40 000 UI.

En seres humanos se ha detectado la formación de elevadas cantidades de ácido retinoico de configuración all-trans o 13-cis después de la administración de dosis farmacológicas de vitamina A, éstos se acumulan mucho más rápido que los que se originan en el nivel endógeno, pero esto se ha obtenido con el suministro de 50 000 UI diarias de vitamina A (palmitato de retinilo) durante 20 d.<sup>37,38</sup>

La realización de determinaciones de retinol sérico por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) no tiene sentido, porque los niveles en suero tienden a mantenerse constantes a pesar de que se elevan los niveles de todos estos catabolitos.

Generalmente, los estudios epidemiológicos sobre la exposición a vitamina A y malformaciones congénitas son escasos, pero ellos sugieren en general un pequeño incremento del riesgo de malformaciones congénitas ante dosis de vitamina A que excedan en mucho la dosis presente en la mayoría de las multivitaminas para uso prenatal. Evidencias recientes sobre la suplementación diaria por encima de 25 000 UI, que informan sobre un incremento en la concentración de retinoides en seres humanos,<sup>36-37</sup> que incluye a aquéllos con efecto teratogénico, han aumentado la preocupación con respecto a la posible potencialidad teratogénica. Por ello es que como línea general se ha aceptado que la suplementación con 8000 UI diarias debe ser considerada como la dosis máxima diaria admisible antes o durante la gestación.<sup>39,40</sup>

En 1995 se informó en la literatura sobre un estudio desarrollado en 22 748 gestantes entre los años 1984 y 1987, que fueron estudiadas por encuesta en cuanto al consumo de suplementos e ingestión dietética de vitamina A.<sup>35</sup> De estas mujeres, 339 tuvieron niños con defectos congénitos y de ellos 121 tenían defectos en sitios que se originaban de la cresta neurocraneal. En esos 121 niños, el riesgo

relativo de estas malformaciones entre los nacidos de madres que consumían más de 15 000 UI diarias de vitamina A preformada, a partir de alimentos y suplementos con respecto a la prevalencia en aquéllos que provenían de madres que consumían sólo 5000 UI por día fue de 3,5 (intervalo de confianza 95 %, 1,7 a 7,3). Cuando se analizaron los suplementos farmacológicos solamente, la razón de prevalencia de estas malformaciones entre los niños nacidos de madres que consumían 10 000 UI por día y aquéllos de madres que consumían 5 000 UI o menos fue de 4,8 (95 % intervalo confianza, 2,2 a 10,5). La mayor frecuencia de los defectos se concentró en los niños de madres que habían consumido elevados niveles antes de la semana 7 de gestación. En este estudio se concluyó que la ingestión elevada de vitamina A es teratogénica y que esto era más marcado en hijos de mujeres que habían consumido más de 10 000 UI diarias. Uno de cada 57 niños tenía una malformación atribuible al suplemento.

Los resultados de un Grupo Consultivo Internacional sobre las dosis tolerables de vitamina A durante el embarazo y la lactancia han sido publicados en abril de 1998 por *The Initiative Micronutrient* de la Organización Mundial de la Salud.<sup>41</sup> El estudio de Rothman *et al.*<sup>35</sup> recibió en este grupo de expertos numerosas críticas. Muchos de los estudios del efecto teratogénico de la vitamina A en seres humanos tienen serias limitaciones metodológicas y los datos no permiten inferir que 10 000 UI diarias sea el umbral para el establecimiento del efecto teratogénico. Estos efectos de la vitamina A son un resultado de los incrementos del ácido retinoico en la sangre materna. Sin embargo, resultados presentados por este grupo consultivo de estudios de farmacocinética con el uso de varias dosis de suplementación de vitamina A preformada y que oscilan entre 10 000 y 30 000 UI diarias, no mostraron incremen-

tos significativos de los niveles séricos de retinol o de ácido retinoico.

El grupo consultivo de la OMS ha establecido las recomendaciones que se señalan a continuación:

1. *Suplementación materna con vitamina A durante la gestación.* (Durante los primeros 60 d después de la concepción, cuando existe un riesgo teratogénico o después de estos primeros 60 d, para mujeres cuyas ingestiones habituales se encuentran por encima o por debajo de la recomendación diaria).

Para mujeres fértiles, independientemente de su estado nutricional con respecto a la vitamina A, 10 000 UI (3 000 µg ER) es el suplemento máximo diario recomendado en cualquier momento de la gestación.

En las regiones donde la deficiencia de vitamina A sea endémica entre los niños preescolares y las dietas maternas sean bajas en vitamina A, se esperan ventajas con pequeño riesgo o detrimento para la madre y el feto, a partir de:

- Un suplemento *diario* que no exceda las 10 000 UI (3 000 µg ER) en cualquier momento durante el embarazo.
- O un suplemento *semanal* que no exceda las 25 000 UI (8 500 µg ER) de vitamina A.

Con respecto a lo anterior:

- Una simple dosis de más de 25 000 UI no es recomendable, particularmente entre los días 15 y 60 después de la fertilización.
- Más allá de los 60 d después de la concepción, la recomendación del suministro de una dosis única es incierta. Cualquier riesgo para la toxicidad desarrollada que no sea teratogénica tiende a disminuir en la medida en que la gestación avanza.

Cuando la ingestión habitual de vitamina A excede al menos 3 veces la reco-

mendación diaria (cerca de 8 000 UI o 2 400 µg ER), no se informa sobre un beneficio por la ingestión de estos suplementos. Por el contrario, el riesgo potencial de efectos adversos aumenta en la medida en que se eleva la ingestión por encima de 10 000 UI si estos suplementos se ingieren rutinariamente.

*2. Suplementación de las madres durante los primeros 6 meses posparto.* (Dosis única elevada sobre 25 000 UI, y usualmente a un nivel de 200 000 UI durante el período seguro de infertilidad posparto para madres en áreas de deficiencia de vitamina A).

En el nivel poblacional: Las madres que no están lactando se benefician con una dosis única elevada durante los primeros 28 d (4 semanas o 1 mes) posparto. Después de las 6 semanas las madres que no lactan no deben recibir más de 10 000 UI diarias. La suplementación directa del niño, que no recibe lactancia materna y que recibe un sustituto de la leche que no se encuentra fortificado no debe ser superior a 50 000 UI (15 000 µg ER), que es la intervención única recomendada para mantener las necesidades de vitamina A de los lactantes.

Para los individuos: A las madres que no lactan, suministrarle un suplemento en los 28 d posteriores al parto o de lo contrario dar el suplemento directamente a los niños.

Madres que lactan:

- Si usan anticonceptivos, indicar el suplemento todo el tiempo.
- Si practican la abstinencia posparto, dar el suplemento todo el tiempo.
- Si están amenorreicas, suministrar el suplemento hasta 6 meses posparto.
- Si no están amenorreicas, dar el suplemento a la madre en el momento de la próxima menstruación (un indicador de que no ha ocurrido una nueva concepción) o suplementar al niño.

*3. Suplementación directa a los niños antes de los 6 meses de edad.* (En áreas de deficiencia de vitamina A endémica).

Son insuficientes las evidencias de los beneficios de la suplementación directa antes de los 6 meses de edad de lactantes que reciben lactancia materna. Se continúan los estudios para esclarecer los riesgos/beneficios de una dosis única de 50 000 UI (15 000 µg ER) al nacimiento o después, o la suplementación múltiple con 25 000 UI (7 500 µg ER).

Los niños que no reciben lactancia materna ni sustitutos fortificados de la leche materna deben tomar una dosis única de 50 000 UI, preferiblemente a los 2 meses de edad o de otra forma dentro de los 6 primeros meses de vida. Como una alternativa pueden suministrarse 2 dosis de 25 000 UI con un intervalo de 1 mes o más entre ellas.

El Instituto de Nutrición del Ministerio de Salud Pública de Cuba ha desarrollado y puesto en el mercado el suplemento “Prenatal” para embarazadas de todo el país. En este producto la dosis de vitamina A se ha fijado a un nivel de 2 000 UI (600 µg) en forma de palmitato de retinilo, cantidad 4 veces inferior al nivel permisible para suplementos nutricionales y que cubre sólo 67 % de la recomendación nutricional. La utilización regular de este suplemento por las embarazadas previene el uso de las dosis únicas elevadas.

Las evidencias del efecto teratogénico de las dosis elevadas de vitamina A tiene la tendencia a generar el clásico efecto de rebote de consumo nulo de este nutriente en el embarazo, cuando en realidad se trata de una necesidad urgente de satisfacer requerimientos que no se logran por la vía dietaria en Cuba, por causa de la actual situación económica. Encontrar el punto medio justo entre requerimientos y niveles tóxicos es una de las funciones que competen a los profesionales de la salud.

## Referencias bibliográficas

1. Commission on Life Sciences. National Research Council. Recommended dietary allowances. Food and nutrition board. 10 ed. Washington, D.C.: National Academy, 1989:18-25.
2. Porrata C, Hernández M, Arguelles JM. Recomendaciones nutricionales y guías de alimentación para la población cubana. La Habana: Editorial Pueblo y Educación, 1996:20.
3. Bauernfeind JC. The safe use of vitamin A. International Vitamin A Consultative Group. Washington, D.C.: The Nutrition Foundation, 1980:15-21.
4. Keith P, West J. Vitamin A deficiency: its epidemiology and relation to child mortality and morbidity. En: Blomhoff R, ed. Vitamin A in health and disease. New York: Marcel Dekker, 1994:585-614.
5. Berbis P. Treatment with retinoids. *Rev Prat* 1991; 41(22):2180-1.
6. Smulders CE, Sturkenboom MC, Veraart J, Katwijk C, van Sasstrowijoto P, Linden E. van der, Severe limb defects and craniofacial anomalies in a fetus conceived during acitretin therapy. *Teratology* 1995;52(4):215-9.
7. Camera G, Pregliasco P. Ear malformation in baby born to mother using tretinoin cream. *Lancet* 1992;339:687.
8. Yoshikawa K. Application of synthetic retinoids and active vitamin D analogues to the skin disorders. *Nippon Rinsho* 1993;51(4):1037-42.
9. Barnea ER, Diamant M, Maruo T, Shurtz-Swirski R. Gestational-age-dependent effects of retinoids on HCG secretion by placental explants. *Hum Reprod* 1994;9(6): 1166-9.
10. Heckel-S, Favre-R, Weber-P, Dellenbach-P. Teratogenicity of retinoids. A case and review of the literature. *J-Gynecol-Obstet-Biol-Reprod* 1993;22(1):43-7.
11. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT *et al.* Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985;313:837-41.
12. Collins MD, Eckhoff C, Chahoud I, Bochert G, Nau H. 4-Methylpyrazole partially ameliorated the teratogenicity of retinol and reduced the metabolic formation of all-trans-retinoic acid in the mouse. *Arch-Toxicol* 1992;66(9):652-9.
13. Hummler H. Teratology of retinoic acid. *Teratology* 1990;42:263-272.
14. Hendrickx AG, Hummler H. Teratogenicity of all-trans retinoic acid during early embryonic development in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *Teratology* 1992;45(1):65-74.
15. Kochhar DM, Shealy YF, Penner JD, Jiang H. Retinamides: hydrolytic conversion of retinoylglycine to retinoic acid in pregnant mice contributes to teratogenicity. *Teratology* 1992;45(2):175-85.
16. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PO, Braun JT *et al.* Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985;313:837-41.
17. Costas K, Davis R, Kim N, Stark AS, Tompson S, Vallet HL, *et al.* Use of supplements containing high-dose vitamin A-New York State, 1983-1984. *JAMA* 1987;257:1292-97.
18. Miller RK, Brown K, Cordero J, Dayton D, Hardin B, Greene M *et al.* Position paper by the Teratology Society: vitamin A during pregnancy. *Teratology* 1987;35:267-75.
19. Stange L, Carlstrom K, Erikson M. Hypervitaminosis A in early human pregnancy and malformations of the central nervous system. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1978;57:289-91.
20. Omoe K, Endo A. Susceptibility to teratogenicity of hypervitaminosis-A in X-monosomy mice. *Reprod-Toxicol* 1992;6(6):547-50.
21. Pinnock CB, Alderman CP. The potential for teratogenicity of vitamin A and its congeners. *Med J Aust* 1992;157(11-12):804-9.
22. Nau H. Teratogenesis, transplacental pharmacokinetics, and metabolism of some retinoids in the mouse, monkey, and human, retinoids: progress in research and clinical application, New York: Marcel Decker, 1993:599-616.
23. Buss EN, 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.
24. Datta K, Kulkarni AP. Co-oxidation of all-trans retinol acetate by human term placental lipoxygenase and soybean lipoxygenase. *Reprod-Toxicol* 1996;10(2):105-12.
25. Nau H. Chemical structure, teratogenicity relationships, toxicokinetics and metabolism in risk assessment of retinoids. *Toxicol Lett* 1995; 82-83: 975-9.
26. Lammer E. Are vitamin A supplements needed during pregnancy? *West J Med* 1990;152:68.
27. Underwood BA. The safe use of vitamin A by women during the reproductive years: report of the International Vitamin A Consultative Group, Washington, D.C.: Nutrition Foundation, 1984: 6-11.
28. Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg L, Mitchell AA. Maternal vitamin A supplementation in relation to selected birth defects. *Teratology* 1990;42:497-504.
29. Martínez-Frías ML, Salvador J. Epidemiological aspects of prenatal exposure to high doses of vitamin A in Spain. *Eur J Epidemiol* 1990;6: 118-125.
30. Dudas Y, Czeizel AE. Use of 6 000 UI vitamin A during early pregnancy without teratogenic effect. *Teratology* 1992;45:335-43.
31. Bryant SV, Gardiner M. Retinoic acid, local cell-cell interaction, and pattern formation in vertebrate limbs. *Dev Biol* 1992;152:1-25.

32. Wolf G. The intracellular vitamin A-binding proteins: an overview of their functions. *Nutr Rev* 1991;49:1-12.
33. Mendelsohn C, Ruberte E, Chambon P. Retinoid receptors in vertebrate limb development. *Dev Biol* 1992;152:50-61.
34. Bauernfeind JC. The safe use of vitamin A: a report of the International Vitamin A Consultative Group, Washington DC: Nutrition Foundation, 1980:8-12.
35. Rothmann KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen US, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995; 333 (21):1369-73.
36. Eckhoff CM, Collins D, Nau H. Human plasma all-trans, 13-cis, and 13-cis-4-oxoretinoic acid profiles during subchronic vitamin A supplementation: comparison to retinol and retinyl ester plasma levels 1,2,3. *J Nutr* 1991; 121: 1016-25.
37. Eckhoff Ch, Nau H. Vitamin A supplementation increases levels of retinoic acid compounds in human plasma: possible implications for teratogenesis. *Arch Toxicol* 1990;64:502-3.
38. Ruberte E, Dolle P, Chambon P, Morris-Kay G. Retinoic acid receptors and cellular retinoid binding proteins. II Their differential pattern of transcription during early morphogenesis in mouse embryos. *Development* 1991;111: 45-60.
39. Izpisua-Belmonte JC, Duboule D. Homeobox genes and pattern formation in the vertebrate limb. *Dev Biol* 1992;156:26-36.
40. Gal Y, Parkinson CE. Effects of nutrition and other factors on pregnant women's serum vitamin A levels. *Am J Clin Nutr* 1974;27:688-95.
41. World Health Organization. The Micronutrient Initiative. Safe vitamin A dosage during pregnancy and lactation. WHO/ NUT/1998;98:4.

Recibido: 3 de junio de 1998. Aprobado: 10 de junio de 1998.

Dr. *Manuel Hernández Triana*. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Infanta No. 1158, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10800.