

11726  
201  
24



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 21

REVISION DE LOS FARMACOS CON POTENCIAL  
TERATOGENO ADMINISTRADOS DURANTE LA  
GESTACION.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL POSTGRADO  
ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA FAMILIAR  
P R E S E N T A:  
DR. FORTINO AGUILAR VALDEZ

MEXICO, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE CREDITO**

1985.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

PAGS.

INTRODUCCION .....	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
HIPOTESIS.....	14
OBJETIVOS.....	15
MATERIAL Y METODO.....	16
CONCLUSIONES.....	48
BIBLIOGRAFIA.....	50

## I N T R O D U C C I O N

La reproducción humana es un proceso natural influenciado por fenómenos biológicos y sociales que condicionan su resultado.

Un objetivo primario del ser humano es el de crecer y desarrollarse en las mejores condiciones, para lo cual necesita conservar su salud, entendida como el completo estado de bienestar físico, social y mental y no solo la ausencia de enfermedad. (O.M.S.)

Así el concepto actual de considerar a la embarazada como una unidad indivisible, que involucra tanto el bienestar de la madre como el del feto, hace necesario considerar todos los factores que interfieren con la salud de ambos.

Siendo el desarrollo embrionario un proceso evolutivo, dinámico y continuo en el que las características bio-psicosociales de cada ser humano, son la resultante del potencial genético heredado, que configura su medio interno y de las influencias que ejerce el ambiente que le rodea y en el cual se desarrolla. Este devenir es particularmente importante durante la etapa de crecimiento somático y de

sarrollo funcional, desde que se inicia en la vida intrauterina.

El armónico equilibrio entre el medio interno y - las influencias del ambiente son determinantes para la sa - lud y normalidad del producto cuando ocurren situaciones - propicias, o de enfermedad, malformaciones y muerte cuando - son adversas.

Hoy está claro que las malformaciones congénitas - se originan en la embriogénesis y provocan alteraciones y - daños que en forma general han sido agrupados en: cambios - genéticos, alteraciones cromosómicas, y daños ocasionados - por el ambiente, señalándose en este último grupo a los a - gentes químicos o farmacológicos, a las infecciones y a o - tros varios agentes causales mal definidos.(3)

Además de que los defectos al nacimiento contri - buyen importantemente a la mortalidad durante la vida intrauterina en el período perinatal y en las etapas tempranas - de la vida.

No siendo siempre fácil de establecer a pesar de - estudios, la relación causal entre las alteraciones nuclea - res del cigoto y los factores ambientales.

Siendo el motivo de este estudio, la revisión de los fármacos con potencial teratogéno, que puedan provocar alguna malformación congénita, ya que es el médico familiar, el primer contacto con la embarazada y esta puede requerir medicamentos para tratar un padecimiento que sufra desde antes de la concepción o una enfermedad que aparezca durante el embarazo, y ya que el desarrollo embrionario es un proceso evolutivo, dinámico y continuo en el que la diferencia de sensibilidad, según el momento de desarrollo del producto, a los agentes externos potencialmente teratogénos estos pueden afectar al producto de la concepción y provocar alguna malformación congénita, como ocurrió con la talidomida en los primeros años de la década de los sesenta, en que se presentó, el nacimiento de cientos de niños con focomelia, de madres que habían tomado ese tranquilizante, al parecer inocuo, despertando esto la atención sobre el posible peligro de prescribir cualquier medicamento durante el embarazo.

### ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

Las malformaciones congénitas, que siempre han impresionado a la humanidad y que incluso han recibido el nombre de monstruosidades, han sido explicadas en diferentes épocas de acuerdo a los conceptos mágicos, religiosos, filosóficos o académicos prevalentes.

En la época de los pueblos primitivos, el nacimiento de niños con deformidades aparentes se consideraba como presagio o consecuencia de eventos cósmicos o terrestres o bien, como castigos de los dioses a los pecados o faltas de hombres y mujeres.

Más adelante cuando los magos, curanderos o brujos dominaron la mentalidad colectiva, se hablaba de efectos de maldiciones, embrujamiento o "mal de ojo" sobre el neonato intrauterino causándole deformidades. Se pensaba que los eventos externos alcanzaban al feto a través de los ojos o mente de la madre. (4)

Sin embargo, entre los aztecas, las deformidades eran consideradas como un signo distintivo, una marca selectiva reveladora de predestinación del afectado para llegar a ser sacerdote, o médico o cuando menos poseedor de poder

res sobrenaturales y mágicos, y por lo tanto era respetado pero también temido. (4)

En nuestros días, la concepción de teratogenicidad revela el pensamiento científico y tecnológico de la época, si bien aún contiene muchas creencias producto de observaciones milenarias de la humanidad, que los científicos no han sido capaces de desechar o explicar satisfactoriamente. El pensamiento moderno al respecto comparte lo poco que se sabe de los determinantes del desarrollo y crecimiento prenatal, cuyas alteraciones se consideran responsables de las malformaciones congénitas.



LABIO LEPORINO INFERIOR

CIVILIZACION ZAPOTECA

## GENERALIDADES DE LA EMBRIOGENESIS.

La vida de un ser humano es un proceso continuo que se inicia con la fertilización del óvulo por el espermatozoides y la formación del cigoto en cuyo núcleo resultante se encuentran ya predeterminadas la mayor parte de las características físicas y mentales del nuevo ser (factores genéticos).

El desarrollo del huevo, primera célula de un individuo, cuyo peso es apenas de 5 nanogramos y su tamaño de unos 250 a 300 nanómetros, hasta el organismo altamente diferenciado de un recién nacido de 3,500 gramos y 52 centímetros, que requiere aproximadamente de 44 generaciones de divisiones celulares, todo ello resultante de un proceso evolutivo de alta división y diferenciación que transforma el cigoto, célula única, en un ser humano adulto pluricelular, coordinada esta información genética por el cigoto y limitada por el ambiente en sus tres aspectos fundamentales (microambiente, macroambiente y matroambiente).

Considerando al microambiente como el conjunto de las condiciones determinadas por el aparato reproductor de la mujer, el macroambiente, los hábitos higiénicos y dieté-

ticos, la situación económica, cultural, social y la ocupación, y el matroambiente, al conjunto de las condiciones físicas del organismo materno en general, que incluyen edad, talla, constitución, estado de salud, nutrición, número de embarazos previos y antecedentes obstétricos.

De acuerdo con la etapa del desarrollo humano en la que actúan los factores determinantes o predisponentes de las condiciones de la normalidad o anormalidad se pueden distinguir los siguientes períodos de desarrollo.

División esquemática del desarrollo intrauterino:

Estadio Embrionario	Día de evolución	Fisiología	Fisiopatología
Gametos	0 - 1	Gametogénesis	Gametopatías
Huevo	1 - 15	Blastogénesis	Blastopatías
Embrión	16 - 72	Organogénesis	Embriopatías
Feto	73 - 280	Maduración	Fetopatías

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se ha claculado la incidencia de las malformaciones congénitas en numerosas poblaciones y los valores observados son del orden del 1 al 3 %. (4)

Se estima que en México nacen 2,300,000 niños al año y que aproximadamente el 10% tienen un defecto al nacimiento, es decir que 230,000 niños al año presentan un defecto, así mismo de los 6850 niños que nacen al día 700 de ellos presentan un defecto al nacimiento (5).

En México se han realizado estudios colaborativos, denominados con el nombre de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas ( R.Y.V.E.M.C. E.).

Como puede verse en la siguiente tabla para la detección de malformaciones congénitas en seis hospitales:

ESTUDIO ELABORADO DE NACIMIENTOS EN 1979.

<u>Hospitales</u>	<u>Nacimientos Anuales</u>
M. Avila Canacho (S.S.A.)	3,500
Gea González (S.S.A.)	1,500
I.N. Perinatología (DIF)	1,000
General (S.S.A.)	8,000
De la Mujer (S.S.A.)	8,000
Gin. Obst. Puebla (IMSS.)	11,000
<u>Total</u>	<u>33,000</u>

FRECUENCIA DE MALFORMACIONES EN 15,399 RECIEN NACIDOS VIVOS EXAMINADOS.\*

Hospital	Número de Nacimientos			Total	Malformaciones	
	Masc.	Femen.	Intersexos		No.	%
M. Avila Camacho	2,241	2,177	1	4,419	52	1.18
Gea González	866	810	0	1 676	30	1.79
I.N. Perinatología	326	266	0	592	14	2.36
General	2,736	2,606	2	5,344	83	1.55
De la Mujer	820	752	0	1,572	40	2.54
Gineco-Obstetricia	919	876	1	1,796	22	1.22
<b>Total</b>	<b>7,908</b>	<b>7,487</b>	<b>4</b>	<b>15,399</b>	<b>241</b>	<b>10.64</b>

(\*) Estudio colaborativo realizado por ( R.Y.V.E.M.C.E. ) 1979.

INCIDENCIA POR 1,000 NACIMIENTOS, SOBRE 199,156 RECIEN NACIDOS VIVOS EXAMINADOS DE 1978-1983.

MALFORMACIONES	FRECUENCIA x 1000
Anencefalia	.53
Espina Bífida	1.21
Hidrocefalia	.53
Paladar Hendido	.30
Labio con o sin Paladar Hendido	1.22
Atresia Esófago	.17
Ano Imperforado	.37
Hipospadias	.43
Anomalías en Reducción de Miembros	.83
Luxación de Cadera	1.66
Síndrome Down	1.31
Pie Equino Varo	2.22
Polidactilia	1.11
Malformaciones Múltiples	4.10

Estudio realizado por Osvaldo Mutchinick,\* Ruben Lisker y Victoria Babinsky, en 18 Hospitales de México, de Enero 1978 a Diciembre 1983 (Comunicación Personal).

(\* ) Depto. de Genética, Instituto Nacional de Nutrición.

EN EL CASO DE LAS MALFORMACIONES AL NACIMIENTO SE SABE QUE-  
LAS PRINCIPALES CAUSAS SON:

Alteraciones cromosómicas	3-5	%
Mutaciones Genéticas	20	%
Agentes Ambientales:		
- radiaciones	1	%
- infecciones	2-3	%
- alteración metabólica materna	1-3	%
- drogas y agentes químicos	2-3	%
Desconocida ( incluye herencia multifac- torial).	60-70	%

La trascendencia del problema no solo es por su frecuencia, sino también en términos personales, familiares y de costo.

Ya que una gran parte de estos defectos van a significar un sufrimiento físico y psicológico para el afectado y consecuentemente alteraciones dentro de la dinámica familiar.

#### HIPOTESIS.

Contando con el conocimiento de los fármacos potencialmente teratógenos administrados durante la gravidez, se podrá disminuir la incidencia de malformaciones congénitas producidas por estos.

**OBJETIVOS.**

- 1.- Obtener información de los fármacos con potencial teratógico administrados durante la gestación, el período de máxima susceptibilidad dentro de la organogénesis, - así como el tipo de malformación consecutiva.
- 2.- Promover en el médico familiar el efecto de los fármacos administrados durante la gravides.
- 3.- Lograr que la unidad cuente con una clasificación de los medicamentos considerados como teratógenos.

## MATERIAL Y METODOS.

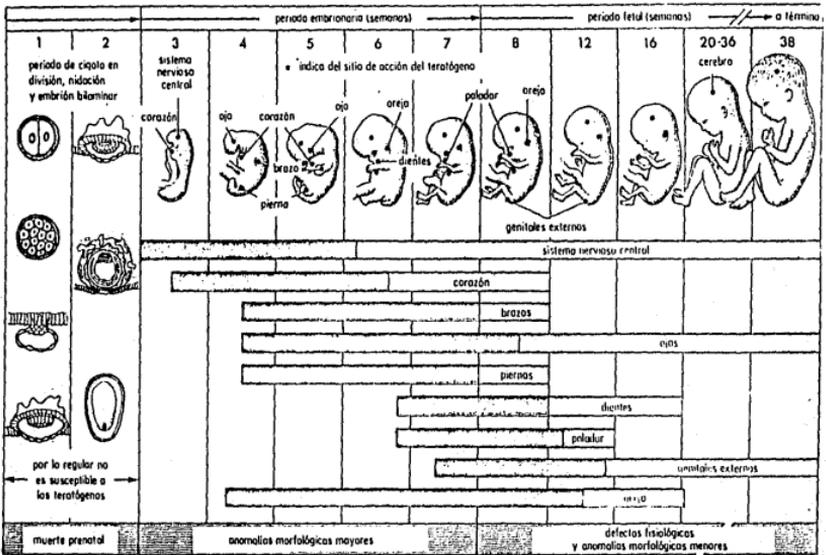
Se realizará una revisión bibliográfica sobre fármacos con potencial teratógeno administrados durante la gestación, con documentos de 5 años hasta la fecha, así como la frecuencia de malformaciones congénitas y el período de máxima susceptibilidad dentro de la organogénesis.

## PERIODOS SUCEPTIBLES A MALFORMACIONES CONGENITAS.

El desarrollo del embrión se perturba más fácilmente en el período de organogénesis. En la primera semana después de la concepción, antes que ocurra la implantación, es probable que los fármacos potencialmente peligrosos tengan un efecto total o nulo, ya que el embrión muere o las células dañadas son sustituidas por células indiferenciadas que se desarrollan normalmente. La diferenciación del embrión se inicia durante la segunda semana y continúa a las ocho siguientes. En este período de organogénesis los fármacos pueden producir malformaciones congénitas (teratogenicidad) y los daños graves suelen causar el aborto. Entre las estructuras, el sistema esquelético, el ojo, el corazón, el oído, el sistema nervioso central y un poco después los dientes, el paladar y los genitales externos.

La mayor parte de los órganos y miembros del feto se forman principalmente hacia el final del primer trimestre, de tal forma que los medicamentos que se administran después ya no causan deformaciones importantes. En el segundo y tercer trimestre no pueden producirse malformaciones importantes pero los fármacos afectarían el crecimiento y desarrollo funcional del feto. El sistema nervioso central-

en particular continúa desarrollándose en el embarazo y cualquier daño después del primer trimestre puede producir retraso mental o microcefalia.



ESQUEMA DE LOS PERIODOS SUCEPTIBLES DEL DESARROLLO HUMANO

## TERATOGENICIDAD Y FARMACOS

La falta de conocimientos de los mecanismos de la teratogenicidad dificulta preveer en bases farmacológicas si un fármaco producirá malformaciones congénitas. En general, la facultad para pasar a través de la placenta no es un factor que determine o limite la toxicidad fetal. Los fármacos pasan de la madre al feto por difusión pasiva y aunque el ritmio depende del tamaño molecular y la liposolubilidad del fármaco incluso los relativamente insolubles en lípidos a travesarían la placenta si se proporcionan a la madre en dosis suficientes por bastante tiempo. Las excepciones son de peso molecular alto de los cuales el único de uso común es- la heparina.

La susceptibilidad fetal de los teratógenos externos depende probablemente de muchos factores, y la caracterís- tica genética, la edad de la madre, el estado nutricional - y las enfermedades son importantes para una valoración in- tegral.

En consecuencia, un fármaco con efecto teratogéno débil puede producir anomalías sólo en una pequeña proporción de las mujeres expuestas.

Los fármacos rara vez producen anomalías absolutamente específicas. Aunque la mayor parte de los teratogénos conocidos, al parecer afectan de preferencia aspectos particulares del desarrollo, las malformaciones dependen de los órganos que se desarrollan en la época en que se administra el fármaco y no suelen ser diferentes de las que ocurren cuando no se proporcionan, una droga puede producir diferentes malformaciones y distintos fármacos la misma malformación.

La utilidad del estudio de la teratogenicidad de los fármacos en animales es limitada por las diferencias de susceptibilidad de las especies. Muchos fármacos que producen defectos en animales al parecer no son perjudiciales para el embrión humano, y la falta de teratogenicidad en animales no garantiza su seguridad en el humano. No obstante, si una droga es teratogéna en varias especies y a dosis bastante menores de las tóxicas para la madre, debe considerarse como posible teratogéna. Hoy en día, en muchos países, que incluyen la Gran Bretaña y los Estados Unidos, se nece-

sitan pruebas de teratogenicidad en animales antes de lanzar al mercado un fármaco, esta reglamentación da cierta seguridad contra la introducción de fármacos teratogénos.

Los informes de la teratogenicidad en el humano provienen de casos individuales o de estudios epidemiológicos. Los primeros pueden servir para llamar la atención sobre un posible riesgo, en especial si se publican varios similares, la malformación observada es muy poco común y la época de administración del fármaco corresponde a la malformación señalada. Sin embargo, el uso extenso de fármacos y el índice total elevado de malformaciones congénitas significa que el nacimiento de un niño anormal puede relacionarse con frecuencia, por azar, con la administración de un fármaco a la madre, y, los informes de casos individuales sólo dan lugar a hipótesis que deben comprobarse con métodos epidemiológicos.

Los estudios epidemiológicos son de 2 tipos. En los de control de casos los embarazos en que hay un niño anormal se comparan con testigos similares en busca de diferencias en la exposición al fármaco entre los dos grupos. En los estudios de conjuntos se compara un grupo expuesto a un fármaco en particular con otro no expuesto, con la idea de-

buscar diferencias en el resultado final del embarazo entre los dos grupos. En los dos tipos hay muchos problemas de metodología. Los estudios de casos testigo siempre son retrospectivos y adolecen de la falta de seguridad y lo incompleto de los datos que se reúnen retrospectivamente. Los estudios de conjuntos pueden ser retrospectivos o en curso, pero tienen la desventaja de que es necesario estudiar un gran número de embarazos para obtener suficientes niños deformados para análisis estadístico. Por lo tanto, los estudios pequeños tienen poco valor. Demostrar una relación no implica casualidad; en cualquier estudio grande las relaciones estadísticamente importantes pueden provenir en ocasiones del azar y ningún tipo de estudio diferenciará con seguridad entre la coincidencia y una relación causal con riesgo bajo. Ello implica que es muy poco probable que descubran fármacos teratógenos sólo en presencia de otros factores que aumentan la susceptibilidad. Más aún, muchos factores de confusión dificultan el incriminar a un fármaco en particular como causa de malformaciones congénitas: puede usarse sólo para tratar una enfermedad que causa por sí misma malformaciones; es posible que una anomalía fetal produzca síntomas que determinan la prescripción de un fármaco.

co en particular; puede prevenir el aborto espontáneo de un feto ya deformado, y quizá se use con otro que causa malformaciones.

A continuación se describen los fármacos con potencial teratógeno, así como las malformaciones consecutivas reportadas por su administración durante la gestación.

## FARMACOS TERATOGENOS

TERATOGENOS	MALFORMACIONES
<b>TERATOGENOS COMPROBADOS</b>	
<b>Fármacos citotóxicos:</b>	
-Antagonista del ácido fólico (metotrexato).	Malformaciones múltiples espe - cialmente óseas.
-Alquilantes: Busulfán, ciclo fosfamida.	Anomalías esqueléticas, opaci - dades corneales, paladar hendi - do e hipoplasia de diversos ór - ganos.
Azatioprina	Anormalidades cromosómicas en - linfocitos periféricos.
Aminopterina	Defectos esqueléticos, malfor - maciones del S.N.C. principal - mente anencefalia.
Radiación	Nistagmo, amaurosis, microftal - mia, coloboma, cataratas, reti - nitis, estrabismo, deficiencia - mental, deficiencia de coordina - ción, hidrocefalia, microcefa - lia, paladar hendido, espina bi - fida, pie zambo, deformidades de las extremidades.

## TERATOGENOS

## MALFORMACIONES

Talidomida

Amelia, focomelia, micromelia, y -  
otras malformaciones cardiacas y -  
del aparato gastrointestinal.

## TERATOGENOS PROBABLES

Alcohol

Provoca anomalidades fetales cono -  
cido como "Síndrome fetal por alco -  
hol, consiste en anomalidades cra -  
neofaciales, retraso mental, dete -  
rioro en el crecimiento intrauteri -  
no.

Anticonvulsivos:

Difenilhidantoína

Anormalidades craneofaciales, mi -  
crocefalia, hipoplasia de uñas y -  
dedos deficiencia mental y retraso  
del crecimiento.

Fenobarbital

Labio leporino, paladar hendido, -  
anomalías cardiacas, microcefalia -  
y defectos esqueléticos.

Litio

Tetralogía de Fallot, transposi -  
ción de grandes vasos y defectos -  
septales.

Anticoagulantes:

Warfarina

Hipoplasia nasal, condrodiasplasia  
punctata, atrofia óptica, micro -  
cefalia retraso mental y otras a -  
nomalias del S.N.C.

TERATOGENOS	MALFORMACIONES
Cloroquina	Abortos espontáneos, Lesiones retinianas y sordera congénita.
Quinina	Abortos espontáneos, hipoplasia del nervio óptico, sordera congénita.
Antimicrobianos:	
Trimetoprim y	Teratógenos en ratas.
Sulfametoxazol	
Estraptomicina, Kanamicina	Lesión vestibular del VIII par.
Gentamicina, Tobramicina	Además son nefrotóxicos.
Tetraciclina	Hipoplasia del marfil.
Hormonas sexuales:	
Estrógenos y Progesterona	Sd. VACTERE (Malformaciones vertebrales, anales, cardiacas traqueo-esofágicas, renales, y de extremidades).
Progesterona, (estisterona y noretisterona)	Virilización de fetos femeninos
Diethylstilbestrol	Carcinógeno (Adenocarcinoma vagina).
TERATOGENOS POSIBLES	
Antiaméticos:	
Ciclicina, meclizina, dicloclomina (Debendox).	Teratógenos en ratas.

---

 TERATOGENOS
 

---



---

 MALFORMACIONES
 

---

Oxido nitroso	Teratógenos en animales.
Fenotiacinas	Teratógenos en animales.
Antidepresivos triciclicos	Teratógenos en animales.
Haloperidol	Focomegalia.
Corticosteroides	Teratógenos en animales.
Antihistaminicos:	
Clorfeniramina, doxilamina, bromfeniramina.	Teratógenos en animales.
Antiparasitarios:	
Mebendazol	Teratógenico en animales.
Metronidazol	Teratógenico en animales.
Diacepam	Paladar hendido.
Clordiazepoxido	Teratógenico en animales.
Salicilatos	Teratógenico en animales.
LSD Y Marihuana.	Anomalias del S.N.C.
Griseofulvina	Teratógenico en animales.
Xantinas	Teratógenico en animales.

---

## FARMACOS CITOTOXICOS.

Los agentes antineoplásicos son más eficaces contra las células en rápida división, características no sólo de las neoplasias sino también del feto. Por lo tanto, no es sorprendente que estos compuestos figuren entre los más potentes teratógenos conocidos, que pueden afectar el desarrollo fetal o causar aborto si se administran durante los primeros tres meses de embarazo. El peligro es mayor con los antagonistas de ácido fólico como el metrotexate y los alquilantes como el bufulfán y la ciclofosfamida, estos últimos producen sustituciones en las proteínas y los ácidos nucleicos y forman enlaces con el ADN, causando su inactivación. Entre las malformaciones por estas sustancias se encuentran defectos mayores especialmente del sistema nervioso central, malformaciones esqueléticas múltiples y muerte intrauterina.

Se han encontrado en estudios, anomalías cromosómicas en los linfocitos periféricos de niños nacidos de mujeres que ingirieron azatriopina en el embarazo y efectos similares en los cromosomas de las células germinativas tal vez

pueden causar malformaciones congénitas en las siguientes generaciones ( Lancet 1978).

Con la aminopterina se han reportado defectos esquelé -  
ticos y malformaciones del sistema nervioso central princi -  
palmente anencefalia. ( Shaw y Steinback 1968).

## RADIACIONES.

Las radiaciones a las cuales está más expuesto el hombre son los rayos alfa, beta y gamma emitidos por sustancias radiactivas, y los rayos X generados por aparatos de diversos tipos. Estos son capaces de interferir con el crecimiento, producir muerte embrionaria y déficit funcional postnatal. Lo observado en la especie humana, veremos que los hallazgos en niños irradiados in útero han sido bien documentados. La lista de lesiones descritas es bastante extensa: nistagmo, amaurosis, microftalmía, coloboma, cataratas, retinitis, anquiblefaron, estrabismo, defectos de coordinación y deficiencia mental, defectos de osificación craneana, hidrocefalia, microcefalia, hendidura de paladar, espina bifida, pie zambo y deformidades de los antebrazos.

De la investigación animal y observaciones sobre seres humanos puede concluirse que:

1.- El período crítico, es entre las dos a seis semanas de vida. 2) No se han observado malformaciones con dosis menores de 25 rads. 3) La lesión embrionaria no produce fatalmente el aborto, sólo dosis por arriba de 360 r. pueden ase-

gurar el aborto en el 90% de los casos 4) La única dosis genéticamente segura es cero. La posibilidad de producir mutaciones no tiene umbral. El efecto es acumulativo y aún la dosis más pequeña tiene una probabilidad de producir una o varias mutaciones.

## TALIDOMIDA.

Se han recopilado muchos datos de que este fármaco es teratógeno. ( Lenz 1966 ), calculó que 7000 niños experimentaron deformaciones por la talidomida. El síndrome de talidomida se caracteriza por producir múltiples malformaciones en el embrión: aplasia de pulgar, focomelia, amelia, ectromelia, cardiopatía, aplasia de pabellones auriculares.

La talidomida produce anomalías limitadas fundamentalmente a los tejidos mesodérmicos. Puede observarse ausencia total de miembros superiores e inferiores (amelia); manos y pies normales con ausencia del resto de las extremidades (focomelia); acortamiento de las extremidades (micromelia) y un sinnúmero de variantes.

Lo habitual es que en el miembro superior se afecten en primer lugar el pulgar y luego el radio, húmero y cúbito en ese orden, observándose toda una gama de variaciones entre el miembro superior normal y la amelia total.

Por el contrario, los defectos del miembro inferior responden más a la ley del todo o nada, es decir, que aquí son raras las pequeñas anomalías.

También se han observado alteraciones en la formación -

del oído externo en el 20 % de los casos, anomalías oculares y defectos viscerales. Entre estos últimos predominan las malformaciones cardíacas, consistentes en tetralogía de Fallot, estenosis pulmonar, transposición de grandes vasos, defectos septales e hipoplasia de aorta, que en conjunto se presentan en el 10% de los casos.

Otros defectos viscerales de importancia son las anomalías urogenitales y especialmente las digestivas, con mayor frecuencia, estenosis de duodeno, esófago y ano.

#### ALCOHOL.

Provoca un patrón característico de anomalías fetales conocido como " síndrome fetal por alcohol " (Jones y Col. 1974). Consistente en anomalías craneofaciales, retraso mental, deterioro del crecimiento intrauterino y postnatal y un grupo variable de malformaciones mayores y menores. Se ha estimado un riesgo del 10% en mujeres que beben de 30 a 60 ml. diarios que aumenta a 40% en alcohólicas crónicas ( Smit 1978). En mujeres que beben en forma regular durante el embarazo puede ser más frecuente el aborto espontáneo, en particular en el segundo trimestre (Shiono 1980). Se ha sugerido que el agente tóxico puede ser el acetaldehído -

derivado del catabolismo del alcohol. Si fuera así, durante el embarazo sería importante evitar el uso de fármacos que inhiben la aldehidodeshidrogenasa, ya que incluso pequeñas cantidades de alcohol producirían concentraciones tóxicas de acetaldehído. Entre ellos se incluyen no sólo el disulfiram sino también el metronidazol, la furazolidona y la ptocarbazona (Dunn, Stewart Brown y Peel, 1979).

## ANTICONVULSIVANTES.

En niños de mujeres epilépticas que reciben anticonvulsivantes en el embarazo, las anomalías más comunes fueron paladar hendido, anomalías cardíacas, defectos esqueléticos menores, la mayor parte relacionándose con la fenitoína, el fenobarbital y la primidona, solas o en combinaciones.

Los estudios de fármacos individuales se ha reportado:- El "síndrome fetal por hidantoína" que consiste en anomalías craneofaciales, microcefalia, hipoplasia de uñas y dedos, deficiencia mental y retraso del crecimiento.

La trimetadiona también produce un síndrome específico y las pruebas sugieren que es más teratógena que otros.

No se conoce el riesgo en humanos de la carbamacepina pero se ha reportado como teratógena en el ratón.

La mayor parte de los estudios han incluido como testigos madres no epilépticas y han dejado la duda de si las malformaciones son causadas por los fármacos o dependen de la epilepsia.

Se ha sugerido que la teratogenicidad de los anticonvulsivantes podría relacionarse con su efecto en el metabolismo del folato, cuya deficiencia se encuentra en pacientes

que reciban fenitoína, fenobarbital, y primidona, y algunas pruebas sugieren que las malformaciones congénitas son más comunes en la descendencia de mujeres con valores bajos de folato en los glóbulos rojos durante el embarazo (Lancet, 1977). No se sabe si los suplementos de folato tienen algún efecto protector, pero sería razonable que todas las mujeres epilépticas reciban ácido fólico en el embarazo.

La primera consideración cuando nos enfrentamos con el problema del tratamiento de mujeres epilépticas embarazadas debe ser controlar bien la enfermedad, pero si puede lograrse sin utilizar fenitoína es posible que se reduzca el riesgo para el niño. La fenitoína no debe suprimirse en una epiléptica bien controlada que se embaraza, pero las mujeres en edad de la gestación que pretenden tener niños deben tratarse, si es posible, con otros anticonvulsivantes que no sean fenitoína.

#### LITIO.

Hay un registro internacional de niños nacidos de mujeres que han recibido litio en el primer trimestre del embarazo (Weinstein 1976), encontrándose malformaciones en el corazón y los grandes vasos.

### ANTICODAGULANTES.

La exposición durante el primer trimestre se acompaña - de hipoplasia nasal y condrodisplasia punctata, atrofia óptica microcefalia, retraso mental y otras anomalías del S.N.C. en el segundo y tercer trimestre.

Además estos compuestos atraviesan con rapidez la barra placentaria y provocan anticoagulación en el feto que da lugar a hemorragias fetales en el segundo o tercer trimestre, causando el nacimiento de niños muertos.

La warfarina pasa a la leche materna, pero no existen informes de hemorragias en lactantes.

### CLOROQUINA.

La administración de cloroquina a dosis elevadas ha dado como resultado abortos espontáneos, lesiones retinianas y sordera congénita por lesiones vestibulares. Sin embargo, a dosis antipalúdicas se ha reportado como inocuo,

### QUININA.

En una época se utilizó ampliamente la quinina a altas dosis como abortificante y en casos en que fracasó se obser-

varon hipoplasia del nervio óptico y sordera congénita (Nishimura y Tanimura 1976).

#### ANTIMICROBIANOS.

#### TRIMETOPRIM Y SULFAMETOXAZOL.

El trimetoprim es un antagonista del folato, sabiéndose que otros antagonistas del folato son teratógenos y que esta combinación puede ser teratógena en humanos, como se ha visto en estudios experimentales con ratas.

#### AMINOGLUCOSIDOS.

Sólo deben administrarse durante la gestación si se sospecha una infección grave por microorganismos gran negativos que pongan en peligro la vida.

#### ESTREPTOMICINA Y KANAMICINA.

Pueden producir una lesión vestibular permanente del octavo par, la alteración auditiva fue más común que los defectos vestibulares y varió desde pérdidas leves de la frecuencia alta hasta sordera grave bilateral (Snider y col. 1980).

### GENTAMICINA Y TOBRAMICINA.

Son menos tóxicas sin embargo, pueden provocar una lesión vestibular del octavo par.

### TETRACICLINA.

Las tetraciclinas se unen al calcio y se depositan en los huesos y dientes en desarrollo. Sus efectos en los primeros al parecer son mínimos, pero en los dientes pueden haber cambios de color e hipoplasia del marfil desde fines del primer trimestre y durante el último afectará a los permanentes.

### HORMONAS SEXUALES.

En los primeros meses del embarazo pueden utilizarse hormonas sexuales con fines diagnósticos, como la prueba hormonal del embarazo, terapéuticos, para prevenir el aborto espontáneo, o en forma inadvertida por mujeres que se embarazan accidentalmente mientras ingieren anticonceptivos.

Los andrógenos, algunos progestágenos que influyen etisterona y noretisterona, y el dietilestilbestrol pueden virilizar un feto femenino si se administran a la madre en el inicio del embarazo (Wilkins 1960).

Los esteroides sexuales pueden provocar malformaciones conocidas con el síndrome VACTERM (anomalías de vértebras, - ano, cardiovasculares, tráquea, esófago, renales y de los - miembros). Las hormonas sexuales que se administran para prevenir el aborto pueden conservar un embarazo anormal que de otra forma se hubiera abortado, y es posible que quienes reciben tratamiento por aborto habitual y pudieran tener mayor riesgo de niños anormales y las mujeres que se embarazan accidentalmente mientras toman anticonceptivos compartan algunas características que aumentan el riesgo de malformaciones congénitas.

No hay duda de que la exposición intrauterina al dietil estilbestrol durante el primer trimestre del embarazo predispone al desarrollo del adenocarcinoma de células claras de - la vagina en mujeres jóvenes (Rabboy y col. 1977).

Las pruebas hormonales del embarazo están prohibidas en EEUU. y Gran Bretaña por la probabilidad de anomalías - congénitas. De igual forma, se ha dudado del valor de los - progestágenos para prevenir el aborto recurrente (Lancet - 1974) y quizá no deben utilizarse más.

## ANTIEMETICOS

La frecuencia de náuseas y vómitos en el embarazo es mayor durante el período de máximo peligro de efectos teratógenos y los fármacos antieméticos se utilizan ampliamente. Por tanto, es importante establecer la seguridad de los que usan las mujeres embarazadas.

La ciclicina, la meclizina, y la diciclomina con doxilamina y piridoxina-Debendox, Bendectina son antieméticos en los cuales se han encontrado efectos teratógenos en las ratas, sin embargo en estudios retrospectivos que incluyen cientos de mujeres embarazadas no han sido posible comprobar un aumento de la frecuencia de malformaciones congénitas relacionadas con los antieméticos en general.

Siendo hasta el momento el Bendectin, el fármaco de elección para la eliminación de las náuseas y el vómito asociados al embarazo.

## ANESTESICOS.

En años recientes diversos estudios han comprobado que en mujeres que trabajan en quirófanos es mayor el riesgo de aborto espontáneo y de niños con malformaciones congénitas.

(Vessey y Nun 1980). Aunque no se ha comprobado, parece probable que los efectos se deban directamente a la exposición a los gases anestésicos y se ha sugerido firmemente que el óxido nitroso puede ser el factor causal. Este gas inhibe la actividad de la vitamina B12 para controlar el metabolismo del folato ( Hanárin y col. 1980) y es interesante pensar que podría tener cierta relación con sus efectos perjudiciales en el embarazo.

Basándose en las pruebas disponibles, parece razonable sugerir que a las anestesistas, dentistas que utilizan anestésicos por inhalación y a las enfermeras de quirófanos que planean embarazarse o se embarazan se les advierta que no trabajen en los que no hay sistemas de eliminación de gases.

#### PSICOTROPICOS.

#### FENOTIACINAS.

Se han encontrado resultados contradictorios, en un estudio se encontró una frecuencia notable de malformaciones en los niños expuestos ( Rumeau 1977) y en otro no se encontró incremento alguno (Slone 1977).

#### ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS.

Su utilización se ha asociado a malformaciones congénitas aunque no ha podido establecerse la relación de causalidad.

#### HALOPERIDOL.

Se informa de anomalías congénitas e incluso focomegalia en niños nacidos de madres tratadas durante el embarazo con haloperidol. No obstante, los datos son insuficientes para señalar este fármaco como el único factor causante de las malformaciones.

#### CORTICOSTEROIDES.

Los corticosteroides suprarrenales son potentes teratógenos palatinos en los roedores, lo que ha hecho desconfiar de estos medicamentos de uso tan difundido. La exhaustiva revisión de la literatura sobre 688 fetos expuestos in utero a corticosteroides o ACTH, reveló que hubo 20 recién nacidos con anomalías congénitas, una frecuencia que no difiere de los datos de control.

#### ANTI-HISTAMINICOS.

De los siguientes antihistamínicos clorfeniramina, do -

xilamina, feniramina y bromfeniramina. De éstos, sólo el último presentó un aumento del riesgo de teratogenicidad estadísticamente significativo.

#### ANTIPARASITARIOS.

##### MEBENDAZOL.

Resulta embriotóxico y teratogénico en la rata, por lo que no se aconseja su utilización en el embarazo.

##### METRONIDAZOL.

El uso del metronidazol durante el embarazo es tema de discusión, ya que se ha reportado carcinogénico en roedores y mutagénicos en bacterias por lo que no debe utilizarse en mujeres gestantes. Dado que el metronidazol se excreta en la leche, deben considerarse las mismas precauciones en las madres lactantes que en las embarazadas.

#### SEDANTES E HIPNOTICOS.

En estudios epidemiológicos se encontró un aumento de hendiduras bucales después de la administración de diazepam (Saxén 1975), y en otros se observó mayor frecuencia de malformaciones en general después del uso de clordiazepóxido -

al inicio del embarazo.

Los barbitúricos se han utilizado ampliamente por mucho tiempo y no parece probable que con la excepción del fenobarbital que se usa como anticonvulsivante (causante de labio - leporino afecciones cardiacas y microcefalia), tengan algún efecto teratógeno importante.

#### SALICILATOS.

Se informa de defectos congénitos aparecidos en niños nacidos de madres tratadas con salicilatos. El cierre prematuro del conducto arterioso es un efecto debido a su acción antiprostaglandínica, lo que podría ser la causa de la mortalidad perinatal ligeramente superior entre los niños de consumidores de salicilatos.

#### LSD Y MARIHUANA

Hay datos contradictorios acerca de los efectos de LSD y marihuana sobre el desarrollo embrionario. En los últimos años se ha recopilado abundante literatura que sugiere que LSD puede ser teratógena cuando se ingiere en etapa temprana del embarazo. Ha habido informes de malformaciones de las extremidades (Zellweger 1967) y de anomalías graves del S.N.C. (Jacobson 1970).

Sin embargo no se ha corroborado que la LSD y la marihuana sean teratógenas, pero hay motivos para ser prudentes.

#### GRISEOFULVINA.

Se ha demostrado experimentalmente que la griseofulvina es teratógena en animales, y ya que se utiliza en infecciones micóticas que no ponen en peligro la vida, su utilización está contraindicada en el embarazo.

#### XANTINAS.

Entre las que se encuentran la cafeína, teofilina, teobromina.

Encontrándose en bebidas como el café, el té, el chocolate y los refrescos de cola, son inocuas si se consumen en cantidades prudenciales, pero en dosis altas realizándose en estudios experimentales con ratas de dosis de café aproximadas de 20-24 tazas en bolo por vía nasogástrica se encontró con ausencia de algunos dedos, así como roturas cromosómicas y otros defectos con dosis altas de cafeína, por lo que es adecuado aconsejar la disminución en el consumo de café a las mujeres gestantes.

## C O N C L U S I O N E S .

Los resultados encontrados en esta revisión sugieren que en pocos fármacos se ha demostrado definitivamente algún efecto teratógeno en humanos. Sin embargo, es igualmente cierto que ninguno es del todo seguro al inicio del embarazo.

Los estudios epidemiológicos no permiten excluir la posibilidad de que un fármaco pueda tener efecto teratógeno en algunos pocos casos en los que también influyen otros factores genéticos o ambientales. Los informes de casos aislados de malformaciones congénitas no pueden tomarse como pruebas de la teratogenicidad de un fármaco, pero tampoco es posible descartar su posible relación. Se sabe muy poco sobre los mecanismo y posibilidades teratógenas de muchos fármacos, en particular los que se usan rara vez en el embarazo o se encuentran en el mercado recientemente. En consecuencia, no debe administrarse fármaco alguno a mujeres embarazadas, a menos que el beneficio que se espere sea mayor que el peligro y es preferible prescribir los que se han utilizado ampliamente en el embarazo, pues, cuando menos estadísticamente, suelen ser seguros. Hay que utilizar la dosis eficaz más pequeña porque es probable que los efectos teratógenos se relacionen con su cuantía.

El problema de la administración de los fármacos al inicio del embarazo va más allá de la prescripción para mujeres que se sabe están embarazadas. El período de peligro para el feto se inicia antes que se diagnostique con seguridad el embarazo y mucho antes que gran número de mujeres se den cuenta que están embarazadas. En consecuencia, los fármacos deben utilizarse con gran cautela en mujeres en edad de gestación.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Keith L. Moore: Embriología Clínica. Ed. Interamericana. 1979.
- 2.- Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Panamericana. 1982.
- 3.- Prevención de los defectos al nacimiento: Grupo de estudios del nacimiento A.C. 1981.
- 4.- Temas selectos de pediatría clínica: DIF, Vol. 2., No. - 2., 1980.
- 5.- Los defectos al nacimiento como problema de salud pública en México. Grupo de estudios del nacimiento A.C., - 1979.
- 6.- Medicación del recién nacido y de la mujer embarazada. - Avrin, Morton., Ed. PLM. 1979.
- 7.- Neuroanatomía Funcional. Jairo Bustamante., Fondo educativo interamericano. 1978.
- 8.- Malformations caused by drugs in pregnancy. Am.J. Dis. - Child 112:89. 1966.
- 9.- Teratogenic hearing loss. Barr. B., Eng. Audiology 1982., 21-27.

- 10.- The value of animal teratogenicity testig for predic -  
tion human risk. Bromn Na., Clin Obstet Gynecol 1983, -  
467-77.
- 11.- Pregnancy categories for prescription drugs. FDA Drugs-  
Bull 1982. Dec. 24-5.
- 12.- In vivo assessment of the teratogenic potential of -  
drugs in man. Stern L., Pharmacol. 1982. Suppl :10-8.
- 13.- Do teratogenicity tests serve their objectives. Larson.-  
Elwin. Lancet 1982 Aug 21:2.
- 14.- Poswuillos, S. Mechanisms and pathogenesis of malforma-  
tion.  
Br. Med. J. 32:59,1976.
- 15.- Drugs and human malformations. Smithels. R.W. Adv. Terag  
tol 1:251, 1966.
- 16.- Jones, K.L. Smith, D.W. Ullsland, C.M.: Patern of mal -  
formation in offspring of cronic alcoholic women. -  
Lancet 1:1267, 1973.
- 17.- Hanson, JM, Smith, DW.: The fetal hydantoin syndrome -  
J. Pediatr. 87:285, 1975.
- 18.- Shaul, WL, Hall, J.G: Multiple congenital anomalies -  
associated with oral anticoagulants. Am. J. Obstet. -  
Gynecol 127:191, 1977.

- 19.- Lenz, W; and Knapp, K: Foetal malformations due To Thalidomide. Ger. Med. Mon. 7253, 1962.
- 20.- Nishimura, H; Tanimura, T: Clinical Aspects of the Teratogenicity of Drugs. Amsterdam, Excerpta Medica 1975.
- 21.- Sokal, J,E, and Lessmann, E.M: Effects of cáncer Chemotherapeutic agents of the human fetus. J.A.M.A. 172: - 1765, 1960.
- 22.- R.L. Berkowitz, D.R. Coustan, T.K. Mochizuki: Manual de farmacología en el embarazo. Salvat 1984.
- 23.- Temas actuales de Ginecología y Obstetricia, Vol. 2 - 1981.