

48
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

“ FARMACIA HOSPITALARIA Y
COMUNITARIA ”

“ EFECTOS TERATOGENICOS DE LAS
BENZODIAZEPINAS ”

TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A

MARIO MORENO QUINTANILLA

ASESOR: Q.F.B. MA. EUGENIA POSADA GALARZA

258693

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: ING. RAFAEL RODRIGUEZ CEBALLOS
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

" Farmacia Hospitalaria y Comunitaria "

" Efectos Teratogénicos de las Benzodiazepinas. "

que presenta el pasante: Mario Moreno Quintanilla.

con número de cuenta: 7523775-2 para obtener el Título de:
Químico Farmacéutico Biólogo.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 09 de Diciembre de 19 97.

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
1o.	Q.F.B. Beatriz de J. Maya Monroy	
2o.	Q.F.B. Ricardo Oropeza Cornejo	
4o.	Q.F.B. Ma. Eugenia Posada Galarza	

DEP/VOBOSEN

Dedico este trabajo a:

Mi Padre Mario Moreno Vieyra en su memoria

Mi Madre Victoria Quintanilla Alvarez Por su gran apoyo que me a dado, por la confianza que siempre me a tenido, sus consejos, paciencia y sus desvelos.

A mi Esposa Emma. Por el gran amor que siento por ella tengo que agradecer su paciencia y confianza que me a dado para la realización de este trabajo. Por el apoyo en la mecanografía. Hago suyo este trabajo.

A mis hijos Yojana y Axel. Por el cariño que les tengo y espero que les sirva de motivación en su vida.

A mis hermanos Paty,Caty,Dolores,Ricardo,Rodolfo y Juan. Por la confianza que siempre me han tenido.

A mis suegros Pedro Alfaro Valencia y Gloria Contreras Campos. Por la motivación que siempre me han brindado para mi superación.

Al Dr Avalos a la Q.F.B Martha Reyes. Por su constante motivación para la culminación de mi carrera

A mis Profesores del Seminario.

Q.F.B Cecilia Hernandez Barba

Q.F.B Beatriz de J. Maya Monroy

Q.F.B Ricardo Oropeza Cornejo

Especialmente a mi asesora:

Q.F.B Ma Eugenia Posada Galarza. Por su paciencia y la seguridad que siempre me inspiro.

A los amigos y familiares y a todos las personas que de alguna manera influyeron en mi vida para seguir adelante.

A todos mis profesores y especialmente los de la Facultad porque me brindaron su conocimiento.

INDICE

1.- INTRODUCCION	1
2.- OBJETIVO	2
3.- GENERALIDADES	3
4.- DESARROLLO	10
4.1.- DIAZEPAM	10
4.2.- BROMAZEPAM	18
4.3.- CLORDIACEPOXIDO	18
4.4.- CLOBAZAM	21
4.5.- CLORAZEPATO	22
4.6 - MEDAZEPAM	23
4.7.- LORAZEPAM	23
4.8.- OXAZEPAM	25
4.9.- ALPRAZOLAM	25
4.10.- NITRAZEPAM	27
4.11.- FLUNITRAZEPAM	29
4.12.- FLURAZEPAM	30
4.13.- MIDAZOLAM	30
4.14.- TEMAZEPAM	31
4.15.- CLONAZEPAM	32
5.- DISCUSION	33
6.- CONCLUSION	37
7.- BIBLIOGRAFIA	38

1.- INTRODUCCION

La revisión consiste en el desarrollo de una investigación bibliográfica del uso de las benzodiazepinas (BDZ) durante el embarazo, tiene como propósito determinar si el consumo de dichos medicamentos produce efectos teratogénicos o solo constituye un riesgo para adquirirlos.

La investigación se basa principalmente en estudios sobre humano y también incluye algunos estudios en animales.

Actualmente el concepto de teratógeno se aplica no solo a la presencia de malformaciones sino al retraso de desarrollo intrauterino, aberraciones de la conducta, muerte intrauterina y deficiencias funcionales.

Algunas observaciones del posible efecto de las benzodiazepinas incluyen las malformaciones faciales, principalmente la presencia de labio y paladar hendido. Otros estudios señalan alteraciones en el sistema nervioso central, sistema cardiovascular e incluso en la conducta del recién nacido al exponerse al fármaco en el último trimestre del embarazo.

El número de medicamentos derivados de las benzodiazepinas con utilidad clínica es aproximadamente de 35. El diazepam ha sido el medicamento tomado como modelo para la elaboración de numerosos estudios en animales y humanos.

También se incluye en la investigación las BDZ con función ansiolítica como: bromazepam, clordiazepóxido, clobazam, medazepam, lorazepam, oxazepam, clorazepato y alprazolam y como hipnóticos se encuentra el nitrazepam, flunitrazepam, midazolam, temazepam, clonazepam y flurazepam.

2.- OBJETIVO

Llevar a cabo una revisión bibliográfica para determinar si el consumo de benzodiazepinas en la mujer embarazada produce efectos teratogénicos.

3.- GENERALIDADES

La organización mundial de la salud (OMS) define a las reacciones adversas como “Aquella respuesta nociva y no deseada y que ocurre a dosis terapéuticas para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad o para modificación de una función fisiológica”.

Existen diversas clasificaciones de las reacciones adversas:

I) Según su causa.

a) TIPO I: Reacciones adversas dosis dependiente. Son las más comunes y pueden determinarse previa a la comercialización del medicamento.

b) TIPO II: Reacciones adversas dosis independientes y sólo puede detectarse en el período de postcomercialización.

II) Por su gravedad.

a) Leve.

b) Moderada.

c) Grave.

III) Por su probabilidad

a) Posible.

b) Dudosa

P. Naranjo proporciona una clasificación de las reacciones indeseables por su naturaleza y mecanismo de producción y se agrupan en las siguientes categorías:

(20)

GRUPO I: Reacciones de tipo tóxico. Se caracteriza por el consumo de dosis altas

GRUPO II: Efectos colaterales o secundarias. Esto depende de las propiedades farmacodinámicas de las drogas.

GRUPO III: Reacciones por distorsión del metabolismo normal.

GRUPO IV: Reacciones por acostumbamiento entre los que incluye el hábito y la adicción.

GRUPO V: Reacciones por sensibilización. Se caracteriza por ser de tipo inmunológico.

GRUPO VI: Reacciones fotoinducidas.

GRUPO VII: Reacciones teratógenas y embriotóxicas.

- a) Efecto teratógeno.
- b) Toxicidad embriotrópica
- c) Toxicidad neonatal
- d) Toxicidad selectiva en el recién nacido

Teratogenicidad son los efectos producidos por un teratógeno que se define como cualquier sustancia, microorganismo agente físico o estado de deficiencia presente durante la vida embrionaria o fetal, capaz de producir una estructura o función posnatal anormales. (12)

La definición anterior implica la presencia de malformaciones, retraso del desarrollo intrauterino, alteraciones de la conducta, muerte intrauterina y otras deficiencias funcionales.

En Estados Unidos se desconoce la causa de las malformaciones congénitas en 65-70% de los casos. Las enfermedades genéticas transmitidas en forma mendeliana se encuentra en 15-20% y los trastornos cromosómicos en 5%.

Por factores del medio ambiente como la exposición a fármacos, infecciones congénitas y enfermedades maternas causan menos del 10% de malformaciones humanas detectadas en el primer año de vida. (10)

La teratología actual se basa en aspectos generales descritos por Wilson y se mencionan a continuación:

a) Genotipo materno fetal:

La susceptibilidades fetal a un teratógeno potencial puede modificarse por la absorción, metabolismo y distribución maternos, el transporte placentario y el metabolismo fetal, la cual es característica del binomio materno fetal, de la especie, incluso de la cepa en animales.

b) Período crítico.

En el humano en los primeros 11-12 días postconcepción el teratógeno puede producir la muerte. Las malformaciones se presentan en los 18 a 60 días de desarrollo embrionario y en periodo fetal un retraso de crecimiento o alteraciones funcionales.

c) Mecanismos iniciadores de acción:

Las alteraciones producidas por un teratógeno dependen de los mecanismos inducidos.

d) Consecuencias de desarrollo anormal:

Las alteraciones principales son muerte, malformaciones, retardo del crecimiento y alteración funcional.

e) Acceso a embrión y al feto:

De la naturaleza química de los agentes depende el acceso hacia el embrión o el feto.

f) Relación dosis respuesta:

Las anormalidades se presentan cuando la destrucción de masa crítica esta por encima del nivel de recuperación del embrión. La intensidad de la destrucción depende de la dosis.

Mecanismos de iniciación de teratogénesis.

Mutación genética, la rotura de cromosomas y no disyunciones alteraciones mitóticas, alteraciones de la integridad o función de los ácidos nucleicos, carencia de precursores, sustratos o coenzimas para biosíntesis, fuentes de energía alteradas, cambios en las características de la membrana, inhibición enzimática y desequilibrio osmolar.

Formas de bioactivación en teratogénesis.

Los efectos tóxicos de los compuestos exógenos (xenobióticos) no se presentan en su estructura química original. Es a través de su biotransformación con la formación de metabolitos que los convierte en altamente reactivos. Este fenómeno se conoce como bioactivación y es de naturaleza enzimática, la cual depende de la susceptibilidad genética del animal y del humano, así como de factores del medio ambiente y fisiológicos. El metabolismo también puede dar origen a metabolitos inactivos.

La eliminación de los productos depende de su estructura química. Si son hidrofílicos se eliminan mejor que si fueran lipofílicos.

La mayoría de los metabolitos reactivos son electrofílicos y algunos intermediarios pueden ser de radicales libres las cuales en presencia de oxígeno pueden causar daño a las membranas, DNA y otras macromoléculas.

Las reacciones de bioactivación pueden ser de oxidación, por ejemplo a través del sistema del citocromo P450 Formación de intermedios mediante el sistema enzimático del glutatión. (12)

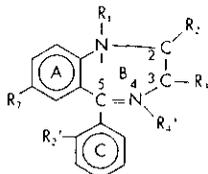
Algunas causas de defectos en el desarrollo del humano.

- a) Transmisión genética desconocida.
- b) Aberraciones cromosómicas
- c) Radiación ionizante.
- d) Infecciones
- e) Desequilibrio metabólico materno.
- f) Medicamentos y químicos
- g) Desconocido.

“Benzodiazepinas”.

Química.

La estructura química de las benzodiazepinas (BDZ) se muestra en la siguiente figura:



El término Benzodiazepina se refiere a la porción de la estructura compuesta por un anillo de benceno (A) fusionado con un anillo de diazepina de 7 miembros (B). Todas las BDZ tienen un sustituyente 5-arilo (en el anillo C) y un anillo 1-4-diazepina. El vocablo significa benzodiazepina 5-arilo-1,4.

Farmacocinética.

Todas las BDZ tienen coeficientes de distribución líquido agua muy altas. La absorción es completa excepto con el clorazepato. El nivel máximo en plasma se alcanza de 0.5-8 hrs. para las distintas BDZ. La unión de BDZ y metabolitos varía desde el 70% para alprazolam al 99% de diazepam. En líquido cefalorraquídeo la concentración es equivalente a la del fármaco libre en plasma. La captación es rápida en cerebro y órganos perfundidos.

Las BDZ cruzan la barrera placentaria y se secretan en la leche materna. Se metabolizan ampliamente en el hígado. La biotransformación de los metabolitos activos es más lenta.

El metabolismo de las BDZ ocurre en tres etapas principales: Remoción del sustituyente, hidroxilación en la posición 3 y conjugación de los compuestos hidroxilados con el ácido glucurónico. (8)

Las BDZ reducen la actividad eléctrica espontánea de las neuronas mayores en todas las reacciones del cerebro y médula espinal. Las BDZ potencian la inhibición mediada por el ácido gama-aminobutírico (GABA). (9)

Usos

El uso principal de las BDZ es para el tratamiento de la ansiedad. También se usan como sedantes-hipnóticos, relajantes musculares, anticonvulsivantes. Sólo el alprazolam puede tener actividad antidepresiva en ciertos casos clínicos.

Contraindicaciones.

En miastenia grave, insuficiencia renal y hepática graves, embarazo, glaucoma, hipersensibilidad a la sustancia, discracias sanguíneas y en personas que manejan vehículos.

Interacciones farmacológicas.

No son frecuentes con las BDZ excepto por el efecto aditivo con otros depresores del SNC, generalmente no son significativas. El tabaquismo excesivo puede disminuir la efectividad de estos agentes.

Reacciones adversas.

Los hipnóticos pueden causar grados variables de laxitud, prolongación del tiempo de reacción falta de coordinación motora, ataxia, disminución de las funciones mentales y psicomotoras, desorganización del pensamiento, confusión,

disartria, amnesia anterógrada, sequedad bucal y sabor amargo, visión borrosa, vértigo, náuseas, vómito, malestar epigástrico y diarrea.

En algunos pacientes puede aparecer artralgia precordial o incontinencia también pueden presentarse alteraciones en el sueño.

4.- DESARROLLO

Las benzodiazepinas (BDZ), en particular el diazepam esta entre los fármacos más ampliamente prescritas en 30-40% de las mujeres que requieren ansiolíticos.

Recientemente se han introducido nuevos medicamentos ansiolíticos, alprazolam, bromazepam, clonazepam, clorazepam, lorazepam, medazepam, nitrazepam, oxazepam y lemazepam. Sin embargo pocos esfuerzos se han hecho para establecer su seguridad durante el embarazo en el humano. La mayoría de los datos se han establecido con el diazepam.

4.1 DIAZEPAM

El diazepam y su metabolito, N desmetildiazepam atraviesan rápidamente la placenta y se acumulan dentro del feto

La capacidad de unión sérica materna y fetal es reducida durante el embarazo pero esto no esta directamente correlacionada con la capacidad de unión del fármaco a la albúmina. El fármaco se encuentra de 30-60 segundos por administración intravenosa y se alcanza un equilibrio de 5-10 min. La vida media en diazepam han sido reportados en todos los estados del embarazo. El uso del

disartria, amnesia anterógrada, sequedad bucal y sabor amargo, visión borrosa, vértigo, náuseas, vómito, malestar epigástrico y diarrea.

En algunos pacientes puede aparecer artralgia precordial o incontinencia también pueden presentarse alteraciones en el sueño.

4.- DESARROLLO

Las benzodiazepinas (BDZ), en particular el diazepam esta entre los fármacos más ampliamente prescritas en 30-40% de las mujeres que requieren ansiolíticos.

Recientemente se han introducido nuevos medicamentos ansiolíticos, alprazolam, bromazepam, clonazepam, clorazepam, lorazepam, medazepam, nitrazepam, oxazepam y lemazepam. Sin embargo pocos esfuerzos se han hecho para establecer su seguridad durante el embarazo en el humano. La mayoría de los datos se han establecido con el diazepam.

4.1 DIAZEPAM

El diazepam y su metabolito, N desmetildiazepam atraviesan rápidamente la placenta y se acumulan dentro del feto.

La capacidad de unión sérica materna y fetal es reducida durante el embarazo pero esto no esta directamente correlacionada con la capacidad de unión del fármaco a la albúmina El fármaco se encuentra de 30-60 segundos por administración intravenosa y se alcanza un equilibrio de 5-10 min. La vida media en diazepam han sido reportados en todos los estados del embarazo. El uso del

fármaco ocasiona un aumento en los hendimientos faciales según Safra y Oakley (22) en un estudio de 278 niños malformados encontraron que la ingestión del diazepam fue 4 veces mayor en madres de niños con paladar y/o labio hendido que entre madres de niños con otros defectos. El registro de estas malformaciones fue apoyada por Saxen I (23). Sin embargo Safra y Oakley rechazan el uso múltiple de medicamentos y por lo tanto no puede establecerse una relación. Una revisión de los estudios concluye un riesgo de 0.2% de paladar hendido y 0.4% de labio hendido con o sin paladar hendido.

Aarskog en 1975 (1) reportó un aumento en la incidencia de hendiduras orales asociados con el uso de diazepam en el primer trimestre. Cuatro madres control (1.1%) que usaron diazepam comparadas con 7 (6.3%) madres que tuvieron niños con dichas hendiduras faciales ($P < 0.015$): Sin embargo la diferencia en los períodos de tiempos (casos 1967-1975) dificulta la interpretación de los datos: Aarskog cuestionó a 130 madres de niños con hendiduras oral y encontró que 111 tuvieron exposición en el primer trimestre.

Rosenberg y cols. (1983) (21) evaluaron un estudio control en 445 niños con labio hendido con o sin paladar hendido y 166 niños solo con paladar hendido comparados con 2498 niños que tuvieron otros defectos. Se compararon los datos en la exposición en el primer cuarto mes y se estimó 0.8 (95% IC (0.4-1.7) de riesgo relativo de labio hendido con o sin paladar hendido y 0.8 (0.2-2.5) solo para paladar hendido, sugiriendo que la exposición durante el primer trimestre al diazepam no aumenta significativamente el riesgo de labio hendido con o sin paladar hendido o solo paladar hendido.

Hubo sin embargo la sugerencia de que la hernia inginal estuvo asociada con la exposición al diazepam: 19/556 (3.4%) comparado con 35/1942 (1.8) ($P < 0.0.5$).

La elección del grupo control que tuvo bebés normales y su conclusión es que el defecto del diazepam esta más implicado en producir otras anomalías.

Shiono y Mills (1984) (25) determinaron el efecto del diazepam expuesto en el primer trimestre en 33 mujeres de un total de 33,217. En el grupo de niños 1/32 tuvo hendiduras orales comprada con 835/33217. El riesgo relativo de hendidura oral con el uso de diazepam fue 1.22 (95%) IC (0.17-8.95) el cual no es significativo.

Braken y Holford (1981) (4) hicieron un estudio retrospectivo del uso del diazepam, se encontró una relación de 2.8% ($P < 0.0001$) de niños malformados. Los defectos incluyeron polidactilia o defectos cardiovasculares y hemangiomas, pero no incluyó hendiduras orales.

Czeizel (1988) (6) analizó los registros de malformaciones congénitas en Hungría. En 350 mujeres aproximadamente que consumieron BDZ y no encontró una incidencia mayor tanto en malformaciones faciales como en otras malformaciones.

Al mismo tiempo Laegreid y cols. (1989) (15) reportaron un estudio retrospectivo en 8 niños que estuvieron expuesto a BDZ en el útero. Los efectos encontrados son rasgos dismórficos, alteraciones en el crecimiento y anomalías en el sistema nervioso central. Las características dismórficas son parecidas al síndrome del alcohol fetal. Un niño murió y la autopsia reveló grados de distorsión de migración neuronal. Seis de los niños tuvieron APGAR bajo debido a la apnea y 5 de ellos fueron resucitados. Es importante decir que ninguna de las madres consumió alcohol u otros medicamentos durante el embarazo. Este reporte indica según el autor, que las BDZ pueden ser teratogénicas en humanos.

Otros estudios relacionados a los sistemas de monitoreo de las prescripciones no apoyan la asociación de las BDZ con el síndrome fetal relacionado al alcohol.

Posteriormente Laegreid (16) reportó un análisis más detallado realizado en 1987. La evaluación estadística fue comparada entre 8 de 18 casos BDZ positivos con una o más malformaciones comparado con 2 BDZ positivos contra 60 controles (relación de probabilidad=23, prueba de Fisher, $P=0.0006$). La hipótesis de asociación entre BDZ y la presencia de malformaciones fue probada mediante un análisis epidemiológico.

La hipótesis anterior fue criticada por Bergam (3) quien analizó los registros del consumo de BDZ en Suecia. La dosis de BDZ determinada en este análisis muestra que fue menor que las de Laegreid.

La frecuencia de prescripciones de BDZ en mujeres embarazadas de 1971 a 1986 en Jamtland (68/3060, 2.2%) y de 1969 a 1983 en Tierp (25/1580, 1.6%).

La mayoría solo tuvo una prescripción y solo 6 mujeres embarazadas consumieron BDZ regularmente. Se dio un seguimiento en 4 años a los niños expuestos a las BDZ y el resultado fue que no se presentaron las anomalías descritas por Laegreid.

El análisis incluyó una observación de 4600 embarazadas y estos no pudieron confirmar o rechazar la hipótesis en la cual el uso crónico de altas dosis de BDZ durante el embarazo causó anomalías debido al pequeño número de usuarios de BDZ.

Bergman realizó una investigación de los registros de Salud Pública de Estados Unidos, consistió de 104,000 embarazos de 1980-1983. De todos ellos solo 2048 (2%) recibieron una o más prescripciones de BDZ. El rango de la dosis es de 10 mg-150mg por día de diazepam o dosis equivalentes de otras BDZ. La revisión incluyó solo las que recibieron más de 10 prescripciones durante su embarazo. De 80 mujeres seleccionadas finalmente quedaron 64 por eliminar 2 casos de muerte intrauterina, 2 anomalías congénitas y 11 con registro perdido.

El perfil se hizo en 64 niños expuestos a las BDZ a altas dosis y mostraron el Síndrome de abstinencia del fármaco (Withdrawal Síndrome): Solo 8 niños

presentaron defectos congénitos y neurológicos (13%) contra (7%) de los archivos médicos (ver tabla I). (2)

Es importante destacar que en 4 de los 8 casos analizados hubo consumo de otros fármacos o agentes, por ejemplo:

En el caso del niño con daño cerebral la madre consumió 27 prescripciones de diazepam, pentazocina y algunos antihismínicos.

En el caso de alteración en el lenguaje, 10 prescripciones de clordiazepóxido y se cursó con hepatitis alcohólica y pancreatitis.

La madre del niño hiperkinético consumió 40 mg. de diazepam/día durante .170 días y también tenía dependencia a la pentatozocina.

TABLA 1

Diagnóstico de 6 de los 64 niños

expuestos a benzodiazepinas. (2)			
Neurológico		Congénita	
Daño Cerebral	1	Defecto ventricular	1
Hiperkinesia	2	Defecto atrial	1
Retraso mental	0	Talipos	2
Exotropia	1	Sindactilia	
Ambliopía	1	Anormalidad en	
Movimiento anormal	1	extremidad inferior	1
Incapacidad auditiva	1		
Dificultad en lenguaje	1		

La madre del niño con pérdida auditiva consumió 10 prescripciones de clorazepato (45 mg/día) y además meprobamato

Este estudio sugiere que las anomalías reportadas por Laengreid no son frecuentes en madres expuestas a las BDZ

Laengreid (13,14) realizó un estudio prospectivo y longitudinal sobre el crecimiento y neurodesarrollo a los 6, 10 y 18 meses de edad en 17 niños de 16 madres con enfermedad psiquiátrica, quienes consumieron BDZ durante el embarazo. Quince madres tomaron diazepam u oxazepam solos o en combinación y una tomo lorazepam. Se compararon contra 29 madres quienes no consumieron medicamentos, uno de los niños en el grupo presentó hidronefrosis y un niño con paladar hendido en el grupo de referencia. Cinco de los niños del grupo BDZ tuvieron anomalías craneofaciales, nariz corta con puente nasal bajo (5/5), nariz desviada (5/5), ojos rasgados (4/5), orejas anormales (4/5) y mandíbula hipoplásica (4/5), dos niños en el grupo de referencia tuvieron anomalía craneofacial. Los niños del grupo de estudio presentaron un peso medio bajo al nacer pero alcanzaron el crecimiento en estado temprano.

Sin embargo persistió una disminución de la circunferencia de la cabeza hasta los 18 meses de edad. Hubo también más desviaciones en el tono muscular y patrones de movimiento en el grupo control. El retraso más importante es la incapacidad para sostener cosas a los 18 meses. El autor sugiere que estos problemas no se deben a problemas de interacción madre e hijo y si debido al efecto teratogénico de las BDZ sobre desarrollo del cerebro. (2,14)

Hay estudios relacionados al efecto adverso del diazepam en el consumo durante el tercer trimestre. Estos efectos se conocen como el "Síndrome del Infante

Flojo". Kanjilal (11) estudió el efecto del diazepam en 25 niños de madres eclámpicas. Encontró a dosis bajas disminución de la temperatura entre otros efectos mínimos aunque prolongados por 12 hrs. A dosis mayores (730 mg) causó depresión del recién nacido y se prolonga de 36-48 hrs.

Anomalías en cabeza y manos y malformaciones en extremidades fueron reportadas en niños nacidos de madres que tomaron diazepam durante el embarazo (Istvan 1970; Ringrose 1972) (18)

Una asociación entre el consumo del diazepam en el primer trimestre y malformaciones cardiovasculares fue sugerido en algunos trabajos (Rothman 1979; Bracken & Holford 1981). Un estudio de seguimiento no confirma estos resultados (Zierler & Rothman, 1985).

La exposición prenatal al clordiazepóxido y meprobamato fue estudiado en 1870 niños. La incidencia de malformaciones nacimientos muertos, muerte antes de los 4 años o daño cerebral no fue mayor que el suceso espontáneo de estos efectos. (19).

Ninguna asociación se encontró con el uso del diazepam en primer trimestre del embarazo y defectos cardíacos en un estudio control de 150 niños (Tikkanen & Heinonen, 1991). Otros estudios reportan resultados negativos al medir la frecuencia de malformaciones congénitas presentes en recién nacidos de madres que tomaron diazepam durante el primer trimestre del embarazo (Crombie et al, 1975; Jick et al, 1981; Aselton et al, 1985). (19)

Los síntomas de abstinencia al diazepam en 3 neonatos de madres que tomaron el fármaco estuvieron presentes (Rementeria & Bhatt, 1977) (19)

4.2 BROMAZEPAM

El bromazepam se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal y tiene una vida media de 16 hrs. Los metabolitos, 3, hidroxibromazepam y 3-hidroxibenzoil piridina no tienen acción farmacológica. Se excreta casi completamente como conjugado glucuronido con 2 a 3% inalterada.

Hay un estudio de toxicidad en ratas y conejos. En los conejos a dosis de 33 y 133 veces la dosis terapéutica en humanos fueron sedados y un incremento en la mortalidad fetal, pero sin aumento de teratogenicidad.

En las ratas no hubo aumento de teratogenicidad a dosis de hasta 100 veces la terapéutica. Sin embargo, las crías tuvieron un menor peso y hubo incremento en mortalidad prenatal.

No hay datos de los efectos en las mujeres embarazadas (16).

4.3 CLORDIACEPOXIDO

El clordiacepoxido es metabolizado a desmetil clordiazepoxido o en metabolito activo. Otros metabolitos como demoxepam o desmestildiazepam se encuentra en sangre.

Se ha mostrado que el clordiazepoxido atraviesa la placenta humana.

Duckman llevó a cabo un estudio en 70 mujeres quienes se administró clordiazepoxido Im (50 mg) comparado con 66 placebo. No hubo aumento de aoxia fetal. (18)

En un grupo de 30 pacientes que recibieron 100 mg de clordiazepoxido no hubo efectos adversos tanto en la madre como en el neonato.

Otro estudio de 200 mujeres quienes recibieron 100 mg de clordiazepoxido combinado con analgésicos y anestésicos no mostraron signos de depresión respiratoria. (18)

Stirrat uso clordiazepoxido, hidralazina y furosemda en mujeres con preclampsia Reportó 4 casos quienes mostraron niveles de clordiazepoxido en cordón umbilical, 2 bebés hipotónicos, con hipotermia al nacimiento y renuentes al alimento Los síntomas de suspensión se reportaron en gemelos que tomaron 20 y 30 mg diariamente en todo el embarazo y necesitaron tratamiento en 9 días posparto. (18)

Se desarrollo un estudio en 172 embarazadas que consumieron el fármaco durante las primeras 6 semanas y se encontró una variedad de defectos en 11.4%. Los autores concluyeron que el clordiazepoxido puede ser teratogénico en el consumo durante las primeras 6 semanas del embarazo.

Sin embargo, Hartz no apoyo los estudios. Analizó 257 embarazos expuestos a clordiazepoxido durante los primeros 4 meses y 483 exposiciones del

fármaco en las últimas etapas del embarazo. Sus resultados no mostraron aumento de malformaciones, nacimientos muertos o muerte a los 4 años posnatal y ningún daño cerebral. (18)

En un estudio hecho por Renthman al valorar la enfermedad cardíaca congénita (ECC) en 460 casos comparados con 1500 controles al clordiazepóxido como más implicado como teratógeno. En el grupo problema hubo 4/386 contra 4/1250 (0.32%) en control. (18)

Combrie reportó un estudio en 136 mujeres expuestas a clordiazepóxido en las primeras 13 semanas de embarazo. Hubo 3/133 con malformaciones. El autor concluye que no puede atribuirse una relación. De hecho caen en el rango esperado de 2-3%. (18)

En 172 pacientes expuestos al clordiazepóxido durante los primeros 42 días de gestación se observaron los siguientes defectos: deficiencia mental, diplegia espástica, sordera, microcefales, atresia duodenal, divertículo de Meckel. También se observó una alta relación de muerte fetal, aunque no fue estadísticamente significativa. (5)

En la vigilancia en 390 niños con ECC contra 1254 niños normales se encontró una alta exposición a algunos fármacos incluyendo el clordiazepóxido. (5)

Bergman realizó un estudio en 229,101 embarazos entre 1985 y 1992. Setecientos ochenta y ocho recién nacidos fueron expuestos al clordiazepóxido en el primer trimestre. Un total de 44 defectos se observaron (34 esperados). Clasificados en seis categorías (observados/esperados), 10/7 defectos

cardiovasculares, 2/1 hendiduras orales, 3/2 polidactilia, 1/1 extremidades cortas y 2/2 hipospadias.

El autor concluye que estos datos no apoyan una asociación entre el fármaco y los defectos congénitos.

El síndrome de abstinencia neonatal consiste de timidez e irritabilidad también atribuido al uso materno del clordiazepoxido. Las crisis se presentan en el 26 día de vida. (5)

Severa depresión fue observada en 3 niños de madres que recibieron clordiazepoxido en las pocas horas antes del parto. Los niños son no respondedores, hipotónicos, hipotermicos y pobremente alimentados. La hipotenicidad persiste hasta la semana. (5).

4.4 CLOBAZAM

El clobazam se absorbe bien y el nivel máximo en plasma se alcanza en 1 a 4 hrs. de la administración oral. Tiene una $T_{1/2}$ de 18 hrs. pero su metabolito activo desmetil clobazam permanece más tiempo.

Al parecer el clobazam es capaz de producir síntomas neonatales similares a otras BDZ (por ejem. síndrome de abstinencia neonatal, hipotermia, hipotonía) sin embargo, son necesarios más estudios. (19)

El síndrome de abstinencia neonatal se presentó en un niño expuesto en útero al clonazepam. Los síntomas persistieron por un año pero no hay detalle al respecto

Los estudios de toxicidad fueron hechos en conejos y ratas en 1983 por Fuchigami. A 750 mg/kg de peso durante la organogénesis y el período perinatal no presentaron reacciones adversas en el feto. En los conejos a 50 mg/kg peso la mortalidad fetal fue mayor, sin embargo, no hubo defectos mayores. (18)

4.5 CLORAZEPATO

El clorazepato es un tranquilizante que tiene las mismas características del grupo de las benzodiazepinas. Se convierte rápidamente en el estómago en el metabolito activo desmetil diazepam.

Hay pocos datos acerca del efecto del fármaco en la reproducción. Los estudios en animales indican que no hay efectos teratogénicos en el ratón, conejo y ratas. El clorazepato atraviesa la placenta muy lentamente. Guerre-Millo reportó que la fracción de diazepam que atraviesa la placenta es de 40%, desmetil diazepam 38% y clorazepato 11%.

Hay un reporte de depresión neurológica y abstinencia neonatal en 4 niños expuestos en útero al clorazepato. Tres de ellos fueron expuestos a otras drogas psicotrópicas en la última etapa del embarazo. Sin embargo, no hubo ningún desarrollo neurológico anormal.

Fue reportado un caso de un niño con malformaciones múltiples que murió a las 24 hrs del parto. El consumo de 23 cápsulas durante la 5a. semana de gestación es el único dato de la historia clínica del paciente. (5)

4.6 MEDAZEPAM

Se absorbe fácilmente y el nivel máximo se alcanza a las 2 hrs tiene una vida media corta pero sus metabolitos normedazepam, diazapem y N-desmetildiazepam tienen vida media mayor.

Los estudios en animales no reportaron problemas con el uso del medicamento a dosis terapéuticas.

No hay datos publicados sobre el uso del fármaco en la mujer embarazada. (18).

4.7 LORAZEPAM

El lorazepam atraviesa la placenta en forma lenta que el diezepam. Fue realizado un estudio en 22 mujeres embarazadas. En 10 mujeres se administró el fármaco antes de la inducción de la labor (grupo A) y en 12 mujeres (grupo B) en el trabajo de parto. Las concentraciones fetales solo en forma rara excedieron a las maternas. Las concentraciones del lorazepam en los neonatos fue similar a las del grupo A, pero menor en los del grupo B. Esto significa que los neonatos son capaz de metabolizar el fármaco igual que la madre.

Estos resultados proponen una disminución en la concentración del lorazepam después de las 24 y 48 hrs. después del parto. EL APGAR en 20/22 fue bueno.

No hay reportes del malformaciones por el uso del lorazepam.

El lorazepam administrado durante el parto a dosis terapéutica no produce contractilidad uterina, mientras que a dosis altas (5mg) se presentó en 3/6 depresión neonatal. (18,5).

Whitelaw realizó un seguimiento posparto en 51 madres con hipertensión. Treinta y cinco de ellos recibieron una dosis de 2-7.5 mg por día y el resto por vía IV 75% de los niños necesitaron ventilación. Esto se relaciona con 45 ug/L en el cordón. Hubo una asociación de 7/29 niños con APGAR significativamente bajo, incapacidad para mamar y necesidad de ventilación. Los bebés pretérmino que recibieron el lorazepam por otra vía tuvieron problemas similares

El uso del lorazepam a las 37 semanas debe restringirse en los hospitales para facilitar el cuidado intensivo neonatal.

En 20 pacientes que recibieron 2mg hubo una alta incidencia de depresión respiratoria en los recién nacidos.

Se desarrollo ictericia en 5 niños comparados con 8 controles. (18).

Esaki administró en ratones y ratas durante la organogénesis y determinó disminución en el peso de ambas especies.

No hubo malformaciones mayores. (24)

4.8 OXAZEPAM

Hay pocos datos sobre los efectos del oxazepam en la reproducción, pero se piensa que son similares a los efectos del diazepam. Así mismo no existe información epidemiológica sobre sus efectos en el humano.

No hay acuerdo sobre la forma en que atraviesa la placenta al parecer es más lenta que el diazepam.

Drury usó pequeñas dosis de 30 a 45 mg. por día sin algún efecto adverso en los bebés. No hubo casos de síndrome del niño flojo. Aunque se reportaron 2 casos con rasgos dismórficos, retardo en el crecimiento y defecto en el sistema nervioso central. En 8 niños expuestos al oxazepam 75 mg o más por día.

Los autores concluyen que las características clínicas observadas en los niños probablemente representan un efecto teratogénico por las BDZ. (5)

4.9 ALPRAZOLAM

Esta BDZ se administró a las ratas en forma oral a dosis de 0.5 a 50mg/kg de peso. Las dosis fueron dadas de 7-17 días. A dosis altas se presentaron anomalías vertebrales torácicas con muerte fetal. (24)

No hay datos sobre la forma en que atraviesa la placenta sin embargo, un patrón de distribución similar debe esperarse para el alprazolam.

En un estudio en 24 mujeres que consumieron alprazolam en todo el embarazo presentaron 16 mujeres con aborto espontáneo (sin anomalías congénitas), dos embarazos finalizaron en nacimientos muertos y otro murió a las 24 hrs. de vida. También se reportó un trabajo retrospectivo de defectos congénitos por la exposición del fármaco.

Un caso involucró un niño con síndrome de Down por el consumo de una sola dosis de 5.5 mg de alprazolam y una cantidad desconocida de doxepina durante el embarazo.

El segundo reporte involucró una madre que ingirió 0.5mg/día durante los dos primeros meses de la gestación en el cual nació un niño con ojos de gato o síndrome de Pierre Robin. Los autores concluyen que ninguno de estos casos puede atribuirse al alprazolam.

En un estudio prospectivo relacionado al primero descrito anteriormente se analizaron 411 embarazos en mujeres expuestas al alprazolam. En 42 (10.2%) hubo aborto espontáneo, 5 (1.2%) nacimientos muertos, 88 (21.4%) abortos inducidos, 263 (64%) sin y 13 (3.2%) con anomalías congénitas respectivamente. De un total de 276 nacimientos vivos, solo uno fue prematuro y otro con anomalías congénitas tuvo hidrocele bilateral, ascitis y otro con hemorragia intraventricular, ambos murieron. (19)

El tipo de incidencia de defectos se comparó con los observados en el proyecto de colaboración perinatal y ningún patrón de defectos o exceso de defectos o aborto espontáneo estuvo aparente.

Los autores concluyen que los casos representan una muestra de tamaño insuficiente para asegurar conclusiones definitivas acerca de la seguridad del alprazolam en mujeres embarazada y el desarrollo fetal (ver Tabla II). (24)

Reportes únicos de estenosis pilórica, hernia umbilical, inversión de tobillo se han recibido por la exposición al alprazolam (5). Hay otros reportes de 5 casos por el uso del alprazolam. Un caso tuvo malformación múltiple. (5).

Fueron reportados 2 casos de abstinencia neonatal por la exposición al alprazolam de 3mg/día.

En el primer caso el síntoma de abstinencia se presentó a los días de edad.
(5)

El segundo neonato se expuso a una dosis de 1.0-1.5mg/día, inquietud e irritabilidad se presentó durante la primer semana. (5)

4.10 NITRAZAPAM

El nitrazepam es usado como hipnótico y sedante. Hay pocos datos sobre sus efectos en la reproducción.

TABLA 2

Tipos e incidencias de Anormalidades (23)

Organos y sistemas afectados tipos de malformaciones**	Incidencia con Alprazolam*			Incidencia reportado por Heinonen et al 13+		
	N	porcentaje periodo nacimientos vivos	limes de confianza°	N	Porcentaje por 1000 nacimientos vivos	Limites de confianza°
Sistema Nervioso Central	1	3.6	0-10.7	266	5.3	4.7-5.9
Hidrocefalia						
Con Dimorfismo°°	1	8.6	0-10.7	75	1.5	1.2-1.8
Sistema Cardiovascular	2	7.2	0-17.2	404	8	7.2-8.8
Defecto Atrial	1	3.6	0-10.7	37	0.73	0.5-0.95
Murmur°°	1	3.6	0-17.2			
Sistema Musculosquelético	2	7.2	0-17.2	717	14.3	13.3-15.3
Dislocación de cadera	1	3.6	0-10.7	92	1.8	1.4-2.2
Metatarso Varus	1	3.6	0-17.2	192	3.8	3.3-4.3
Sistema Nervioso	2	7.2	0-17.2	218	4.3	3.7-4.9
Únicamente paladar hendido	2	7.2	0-17.2	31	0.6	0.4-0.84
Sistema Gastrointestinal	3	10.8	0-19.4	301	6	5.3-6.7
Eritrosis Pílorica	2	7.2	0-17.2	95	1.9	1.5-2.3
Ascitis con hidro- celes bilateral	1	3.6	0-10.7			
Tracto Genitourinario	1	3.6	0-10.7	366	7.3	6.6-8.0
Hipopspadias	1	3.6	0-10.7	188	3.7	3.3-4.2
Síndromes	1	3.6	0-10.7	176	3.5	3.3-4.0
Trisomía 18	1	3.6	0-10.7	2	0.04	0-0.09
Varias	1	3.6	0-10.7			
Lipoma°°	1	3.6	0-10.7			
Total°	13	47.1	22.1-72.1	3248	64.5	62.6-66.6

*N= 276 niños nacidos de mujeres que tomaron alprazolam (primer trimestre)

+N= 50,282 madres-hijos

**Clasificación de acuerdo a Heinonen et al

°95% límite de confianza (Distribución binomial)

°°Reportes con alprazolam; anomalías comparables no mencionados por Heinonen et al 13

El fármaco atraviesa la placenta. En el embarazo temprano los niveles fetales son menores que en la madre.

Un reporte describió dos neonatos, uno sedado al nacer y otro con el síndrome del niño flojo. solo dos reportes de niños con anomalías fueron encontrados, uno con defectos cardiovasculares el cual había sido expuesto al litio.

Czeizel reportó en un estudio retrospectivo caso-control de 1201 niños con hendidura facial, seis pacientes y 5 control habría tomado nitrazepam durante el primer trimestre.

Ninguna relación a causa efecto se estableció en ambos estudios.

4.11 FLUNITRAZEPAM

Se ha visto que atraviesa la placenta humana aunque mas lentamente que otras BDZ. los estudios en ratas con dosis de 1250 veces la dosis terapéutica, no presentaron malformaciones.

No hay estudios epidemiológicos de efectos teratogénicos.

Bavoux reportó tres casos. Uno fue expuesto en útero en la semana 35-36 mostrando signos de depresión del SNC. Aunque el desarrollo neurológico posteriormente fue normal. El segundo niño se expuso además a otros fármacos antihipertensivos. Este niño tuvo microcefalea y problemas neurológicos severos.

El tercer niño fue expuesto al fármaco por 7 a 8 días durante el cuarto mes de embarazo y 15 días antes del parto. Este niño también tuvo serios problemas neurológicos y distonía a los 7 meses de edad.

No puede establecerse una relación causa-efecto (18)

4.12 FLURAZEPAM

El flurazepam es un sedante-hipnótico el cual es metabolizado fácilmente.

Algunos estudios indican que la dosis de 8-50 veces a la terapéutica es teratogénica en ratas pero no el ratón o conejo a dosis de 8-75 veces la terapéutica.

No hay estudios epidemiológicos sobre los efectos del flurazepam en el humano. (24).

4.13 MIDAZOLAM

No hay estudios embriotoxicidad en animales (perro, ratón, rata). Una disminución en el peso y anormalidades en la conducta de las crías de las ratas fueron observadas con la exposición en útero al fármaco a dosis de 4-8 veces la terapéutica.

El midazolam atraviesa la placenta humana pero los niveles sanguíneos al parecer son menores a los de la madre.

Cuando se administra el midazolam antes de la cesárea puede producir depresión respiratoria.

No hay estudios en el humano sobre el uso del midazolam en el primer trimestre. (18)

4.14 TEMAZEPAM

El temazepam es una BDZ usada como hipnótico en el manejo a corto plazo del insomnio.

En un estudio realizado en Michigan incluyendo 229,101 embarazos completos entre 1985 y 1992, 146 recién nacidos habían sido expuestos al temazepam durante el primer trimestre. Un total de 6 (4.1%) principales defectos se presentaron (seis esperados) y dos hendiduras orales (ninguna esperada). Aunque dos hendiduras orales sugieren una relación con el fármaco deben considerarse las enfermedades y el uso simultáneo con otros medicamento.

Una interacción del temazepam con difenidramina originó el nacimiento muerto en una niña de término. La autopsia no reveló anomalías microscópicas.

En un experimento en conejos el fármaco sólo no causo mortalidad pero al combinarse 51 (81%) de 63 fetos nacieron muertos poco después del nacimiento. (5)

4.15 CLONAZEPAM

El clonazepam es una BDZ con propiedades anticonvulsivantes y usado en todas las formas de epilepsia

Hay pocos datos sobre los efectos adversos en la reproducción. Los estudios en animales indican que el fármaco causa una baja incidencia de teratogénesis en el ratón pero no en ratas y conejos.

No hay estudios epidemiológicos de teratogénesis del clonazepam. Hay registros del uso de fármacos antiepilépticos en Europa, incluido el clonazepam, pero no hay reportes que relacionen dicho medicamento con malformaciones.

Es difícil determinar los efectos teratogénicos en estos pacientes por el uso concomitante con otros fármacos.

Hay pocos casos reportados de transferencia placentaria y toxicidad neonatal por el uso materno del clonazepam.

La transferencia del fármaco se demostró en un reporte de una madre que recibió clonazepam por 7 días antes de la cesárea.

Otros casos de toxicidad se presentó en un niño nacido a las 36 semanas y expuesto al fármaco durante el embarazo. No hubo malformaciones congénitas pero el neonato tuvo hipotonía, apnea y cianosis 6 hrs. después del parto. A 5 días postparto el niño recuperó su actividad normal y tono muscular. (5).

Otro estudio incluyó 150 pacientes que consumieron anticonvulsivantes, 5 de ellos consumieron el clonazepam, los cuales no presentaron problemas.

En un estudio de los registros médicos en Michigan el cual consistió de 229,101 embarazos completos, 19 fueron expuestos al clonazepam durante el primer trimestre. Tres (15.8%) (uno esperado) defectos principales fueron observados, dos de los cuales tuvieron defectos cardiovasculares (0.02 esperado) (18).

5.- DISCUSION

Las benzodiazepinas administradas durante el embarazo pueden atravesar la placenta y por lo tanto ocasionar alteraciones embrionarias o fetales.

El diazepam se encuentra principalmente entre los fármacos más ampliamente prescritos para el tratamiento de mujeres que requieren ansiolíticos.

Actualmente hay muchos fármacos derivados del diazepam y este ha servido como modelo de estudio para determinar los efectos teratogénicos de las BDZ.

Uno de los metabolitos más importantes de las BDZ N-desmetildiazepam atraviesa rápidamente la placenta y se acumula dentro del feto.

Los estudios revisados en este trabajo en su mayoría están relacionados al diazepam, clordiacepoxido y alprazolam principalmente.

Otro estudio incluyó 150 pacientes que consumieron anticonvulsivantes, 5 de ellos consumieron el clonazepam, los cuales no presentaron problemas.

En un estudio de los registros médicos en Michigan el cual consistió de 229,101 embarazos completos, 19 fueron expuestos al clonazepam durante el primer trimestre. Tres (15.8%) (uno esperado) defectos principales fueron observados, dos de los cuales tuvieron defectos cardiovasculares (0.02 esperado) (18).

5.- DISCUSION

Las benzodiazepinas administradas durante el embarazo pueden atravesar la placenta y por lo tanto ocasionar alteraciones embrionarias o fetales.

El diazepam se encuentra principalmente entre los fármacos más ampliamente prescritos para el tratamiento de mujeres que requieren ansolíticos.

Actualmente hay muchos fármacos derivados del diazepam y este ha servido como modelo de estudio para determinar los efectos teratogénicos de las BDZ.

Uno de los metabolitos más importantes de las BDZ N-desmetildiazepam atraviesa rápidamente la placenta y se acumula dentro del feto.

Los estudios revisados en este trabajo en su mayoría están relacionados al diazepam, clordiacepoxido y alprazolam principalmente.

Los estudios epidemiológicos a cerca de la teratogenicidad de las BDZ son limitados y controvertidos. No hay un solo patrón de malformaciones o alteraciones con la exposición durante el primer trimestre a las BDZ.

Safra y Okley reportan anomalías faciales (hendidura en labio y paladar). Sin embargo, el estudio incluye a niños expuestos a BDZ simultáneamente con otros fármacos.

Un estudio de casos control realizado por Rosenberg incluye por un lado malformaciones faciales, y no encuentra una asociación entre la hernia inguinal con el diazepam.

Laengreid y cols. reportan enfermedades del SNC, rasgos dismórficos, APGAR bajo, muerte fetal, alteraciones faciales y el crecimiento. Su reporte indica que las BDZ pueden ser teratogénicos en humanos.

Bergman y cols. analizan los registros de Laengreid y no encontró las anomalías reportadas. Después realiza una investigación de los registros de Salud Pública en los Estados Unidos encontrando defectos congénitos y neurológicos, daño cerebral, alteraciones en lenguaje.

Cabe señalar que solo 4 de 64 niños mostraron anomalías al ser expuestos exclusivamente a las BDZ y en un consumo mayor a 10 prescripciones durante el embarazo.

Considero importante señalar que la presencia de efectos adversos en individuos esta directamente influida por diversos factores predisponentes, en donde la edad, el sexo y otras condiciones individuales (de naturaleza genética)

marcan la posibilidad de que estas se presenten o no; o de presentarse, estas se puedan manifestar de diferentes formas.

Los estudios que no presentan asociación estadística no descartan por sí mismos las evidencias de malformaciones en el consumo de las BDZ y por lo tanto el consumo de dichos medicamentos constituye un riesgo para el embrión o el feto. La dosis y frecuencia de administración de los medicamentos la variabilidad biológica y factores del medio ambiente seguramente son algunas causas de susceptibilidad a los medicamentos.

El estudio estadístico de Lori L. el cual analiza en forma conjunta una serie de trabajos concluye que hay una asociación positiva entre la exposición en útero en el primer trimestre a las BDZ y hendiduras orales.

No hay estudios epidemiológicos en el resto de las BDZ, más aún con los hipnóticos. Las pacientes embarazadas que usan estos fármacos por su propio padecimiento los consumen simultáneamente con otros medicamentos. Esto dificulta la interpretación de los resultados.

Muchos estudios se han realizado en animales como: conejo, rata y ratón, de los cuales hay pocas evidencias de malformaciones por la administración de dosis elevadas de la BDZ.

Algunos autores destacan el riesgo del consumo de las BDZ en mujeres que padecen una enfermedad psiquiátrica y que por la naturaleza o severidad de estos padecimientos es inevitable la interrupción de estos fármacos. Es necesario que bajo esas condiciones sea valorado el riesgo teratógeno contra los efectos de suspensión

No se pretende exagerar sobre los riesgos en el consumo de las BDZ durante el embarazo: Sin embargo, se requiere al menos si no es posible suspender la terapia con el fármaco, que éste sea administrado en forma racional reduciendo la dosis en lo posible.

Es indudable la participación del Farmacéutico como fuente de información sobre los posibles riesgos de las BDZ, así como en el monitoreo de dichos medicamentos durante el embarazo.

Actualmente han surgido nuevos fármacos derivados de las BDZ como clobazam (Frisium) y loflacepato de Etilo (victan) de los cuales lógicamente no existen trabajos sobre posibles efectos teratogénicos.

Es importante por lo tanto continuar la investigación de los riesgos de estos fármacos durante el embarazo.

COMENTARIO

Esta revisión incluyó los trabajos de décadas anteriores ya que no fue posible descartarlas por la ausencia de publicaciones recientes. La búsqueda fue realizada de diferentes fuentes como Med Line y Psiquiatría

6.- CONCLUSION

Los estudios realizados sobre los efectos de las BDZ durante el embarazo demostraron que dichos fármacos pueden constituir un riesgo de teratogénesis.

Los trabajos presentados muestran la presencia de diversas malformaciones y alteraciones neurológicas, muerte fetal, aborto espontáneos e inducidos por la exposición a las BDZ. Aunque hay controversia en sus resultados principalmente por la dificultad para seleccionar a las mujeres embarazadas que consumen exclusivamente benzodiazepinas.

No podemos afirmar que las benzodiazepinas sean teratogénicas, sin embargo, podemos concluir que existe el riesgo de que dichos medicamentos lo sean.

Es indudable la participación del Farmacéutico en el control y manejo de estos pacientes.

7.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Aarskog. Association between maternal intake of deazepam and oral clefts. Lancet, 1975;ii;921.
- 2.- Bergman V:Pousa F.Baum C.Wiholu B. Faich G. Effects of exposure to benzodiazepineduring fetal life. The lancet 1992 Vol. 340; sep. 19; 649-696.
- 3.- Bergman V. Boethius G, Swartling PG, Isacsond, Smodby B.Teratogenic effects of benzodiazepine use during pregnancy. The Journal of pediatrics March 1990 p.490
- 4.- Braken, M.B and Holford, J.R Exposure of prsenbed durgs in pregnancy and association with congenital malformations. Obstet Gynecol. 52:336-344,1981
- 5.- Briggs G.Freeman R. Yaffe S. Drugs in pregnancy and lactation. Ed.Williams J. Wilkins. 4a.ed 1994,p.157c.
- 6.- Czeizel A. Lack of evidence of teratogenicity of benzodiazepines drugs in Hungary. Reprod.toxicol.1988;1;183-8.
- 7.- Etman SS Vanghn WK. Lack ofrelation of oral clefts to deazepam in pregnancy. N.Engl.J.Med.1983;309:1282-5

- 8.- Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8a. de Panamericana 1991.
- 9.- Homer Dd. Psychopharmacology. De. Raven Press, N.Y. 1987 (997-983)
- 10.- Jaffrey m. Dicke. Teratología:Principios y Práctica. Clínicas Psquiátricas de Norte America (12(621-625).1989.
- 11.- Kanjilal S.Pan N,Chakraborty D.Mukhorjee N.Cord blood diazepam.Clinical Effects Neonates of Eclamptic Mothers. Indian J. Pediatr 1993;60;257-263.
- 12.- Mc. Elhaltton P.The effects of benzodiazepina use during pregnancy and lactation. Reproductive toxicology. Vol.8 No. 6 461-476,1994.
- 13.- Laegreid L. Viggedal G. Hegbertg BS Aronsson M.Metal development in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines-a propectiv study.J.child Psychol. psychiat. Vol. 34, No.3,p.295-305,1993.
- 14.- Laegreid L. Gudrun Hgberg, Lunderbergs A. Neuro Development in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines A Prospectiv estudy.Neuro pediatrics 23(1992),60-67.
- 15.- Laegreid L,Olegard R.Wahlstrom J,Conradi N.Teratogenic effects of benzodiazepine use during pregnancy.J.Pediatr,1989;114;126-31.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 16.- Laegreid L, Olegard R, Wahlstrom J, Conradi N. Congenital malformations and maternal consumption of benzodiazepines: a case-control study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 1990, 32, 432-411.
- 17.- Lori L y Altsuler, MD y cols. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: Dilemmas and Guidelines. *AM.J. Psychiatry* 153;5, May. 1996.
- 18.- Mc.Elhatton P. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reproductive toxicology*. Vol. 8 No. 6 461-476, 1994.
- 19.- Micromed Inc. Vol. 93, Exp. 9/97. 1974-1997.
- 20.- Naranjo P. Manual de farmacología. Reacciones indeseables por drogas. Ed. La Prensa Mex. 195-218 (1968)
- 21.- Rosenberg L, Mitchel AA, Parcel JJ, Pashayan H, Lovik G, Shapiro S. Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. *N Engl. J. Med.* 1983; 310: 1121-2
- 22.- Safra Mj, Oakley G Jr. Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. *Lancet* 1975; ii: 478-9.
- 23.- Saxen J. Association between oral effects and drugs. Taken during pregnancy. *Int J. Epidemiol.* 1975; 4: 37-44
- 24.- Sheri M, Clair ST, Schirmer. First-trimester exposure to alprazolam. *Vol. 80 No. 5, Nov 1992, p843-846.*