

ARTÍCULO ESPECIAL

EFFECTOS TERATOGÉNICOS DE ALGUNOS FÁRMACOS QUE PUEDEN PRODUCIR CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS Y OTRAS ANOMALÍAS

TERATOGENIC EFFECTS OF SOME DRUGS THAT CAN CAUSE CONGENITAL HEART DISEASE AND OTHER ABNORMALITIES

MSc. Judith Cuba Marrero^{1*}, MSc. Yanet Jordán Pita^{2*}, Dra. Rosa E. Navarro Alemán^{3*}, Dra. Lissett Batista Santos^{4*} y Dra. Ileana González Palomo^{5*}

1. Especialista de I Grado en Embriología Médica. Máster en Medicina Bionérgica y Naturalista. Instructora.
2. Especialista de I Grado en Embriología Médica. Máster en Atención al Niño y la Mujer. Instructora.
3. Especialista de I Grado en Embriología Médica. Instructora.
4. Especialista de I Grado en Embriología Médica. Máster en Enfermedades Infecciosas. Instructora.
5. Especialista de I Grado en Embriología Médica. Profesora Auxiliar.

* Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.

Recibido: 28 de noviembre de 2011

Aceptado para su publicación: 19 de enero de 2012

RESUMEN

Muchas de las malformaciones o anomalías de carácter anatómico o funcional provocadas en el feto se deben a la utilización de medicamentos por la madre, durante la gestación. Estos trastornos pueden detectarse en la vida intrauterina, inmediatamente después del nacimiento o, en ocasiones, muchos años después; pero generalmente se diagnostican tempranamente y en determinadas circunstancias pueden comprometer la vida del enfermo. En este artículo se exponen, de forma general, los principales efectos teratogénicos de algunos fármacos que pueden predisponer a cardiopatías y otras anomalías congénitas. El ambiente de una

gestante se encuentra cargado de sustancias agresivas para el futuro producto de la gestación. La mayoría de las malformaciones más importantes son producidas durante el período teratogénico que comprende de la tercera a la octava semana de la gestación. Las medidas de prevención secundaria se sustentan en el diagnóstico prenatal y el asesoramiento genético.

Palabras clave: Embarazo, utilización de medicamentos, anomalías congénitas

ABSTRACT

Many of the malformations or abnormalities of anatomical or functional character provoked in the fetus are due to drug use by the mother during gestation. These disorders can be detected during intrauterine life, immediately after birth or at times, many years later, but they are generally diagnosed early and in certain

✉ J Cuba Marrero
Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba
Avenida de las Américas entre calles I y E.
Reperto Sueño. Santiago de Cuba, Cuba
Correo electrónico: jcuba@sierra.scu.sld.cu

circumstances they can compromise the life of the newborn. The main teratogenic effects of some drugs that can predispose to heart diseases and other congenital abnormalities are set out in this article in a general way. The environment of a pregnant woman is loaded with aggressive substances for the future product of gestation. The majority of the most relevant malfor-

mations are produced during the teratogenic period, which comprises weeks third to eighth of gestation. Secondary prevention measures are based on prenatal diagnosis and genetic counseling.

Palabras clave: Pregnancy, drug utilization, congenital abnormalities

INTRODUCCIÓN

En la provincia Santiago de Cuba las malformaciones congénitas constituyen la primera causa de muerte en menores de un año, con tasas que oscilan entre 1,9 y 3,2 por cada 1.000 nacidos vivos. Nos motivamos a presentar este artículo debido a que recientemente se realizó un estudio descriptivo-retrospectivo, con elementos analíticos incorporados de un grupo de mujeres, pertenecientes al municipio de Santiago de Cuba, con el objetivo de profundizar sobre los efectos teratogénicos de algunos fármacos en el período embrionario.

GENÉTICA Y AMBIENTE

Entre la tercera y la octava semana del desarrollo e incluso, para algunos órganos hasta la duodécima, en que se complementa la organogénesis, la acción de agentes externos o sustancias en este período de la gestación, puede interferir con los procesos celulares de proliferación, crecimiento, migración o apoptosis, y modificar sustancialmente los procesos de inducción y diferenciación. Las anomalías generadas favorecen la aparición de defectos congénitos mayores y menores, lo que da lugar en ocasiones a defectos congénitos múltiples¹⁻³.

Al profundizar en la teratogenicidad embrio-fetal inducida por medicamentos, el desarrollo de la genética está demostrando cada vez con mayor claridad, que estos fenómenos adversos prenatales de naturaleza ambiental, actúan sobre un terreno genéticamente predispuesto, por lo que existe una relación estrecha entre genotipo y ambiente. Esto explica el hecho de que un mismo medicamento no presente la misma potencialidad teratogénica en 2 gestantes que lo hayan consumido en el mismo período y con igual dosis, lo que pudiera deberse a la existencia en tal caso, de un defecto génico que conlleva a una alteración en un metabolito o enzima que interviene en la vía metabólica de la degradación de dicho medicamento. Sin embargo, esta alteración del genotipo constituye una causa necesaria pero no suficiente; por ejemplo, para que se desarrolle la sordera es preciso la intervención

del ambiente y, en este caso, la administración de algún fármaco que favorezca tal efecto^{3-6,8}.

La teratogenicidad embrio-fetal inducida por agentes químicos puede ser sospechada ante la presencia de ciertas características fenotípicas comunes, como: la deficiencia en el crecimiento pre y posnatal; retardo del crecimiento y desarrollo pondo-estatural; alteraciones en la morfogénesis (defectos del tubo neural, presencia de cardiopatías congénitas, defectos esqueléticos y de las extremidades); alteraciones funcionales (retraso mental) y patrón dismórfico facial (hipoplasia medio-facial). No obstante, algunos medicamentos muestran "predilección" por algún órgano o sistemas de órganos específico, por tratarse de estructuras embrionarias para las que tienen receptores o especial afinidad^{7,10}.

TERATOLOGÍA

La Teratología es la ciencia que estudia las anomalías y monstruosidades del organismo animal o vegetal. Por su parte, el teratógeno es el agente que produce malformaciones en el embrión o feto.

Los principios de la Teratología, que son los factores que determinan la capacidad de un agente para provocar defectos congénitos, explican lo relacionado con:

1. La susceptibilidad a la teratogénesis, depende del genotipo del producto de la concepción y de cómo esta composición genética contacta con el medio. Igual de importante es el genoma materno con respecto al metabolismo del fármaco y otros procesos que pueden incidir sobre el producto de la concepción.
2. La susceptibilidad a los teratógenos varía según la etapa de desarrollo en el momento de la exposición. Cada sistema orgánico puede tener una o más etapas de susceptibilidad, pero el más sensible es el período de embriogénesis, aunque después de esta etapa pueden producirse algunos defectos, de manera que ningún período de desarrollo es completamente seguro.

3. Las manifestaciones de desarrollo anormal dependen de la dosis y el tiempo de exposición a un teratógeno.
4. La embriogénesis anormal o patogenia está dada por el modo específico en que actúa el teratógeno sobre las células y tejidos durante el desarrollo, o sea puede involucrar la muerte celular, la disminución de la proliferación celular u otros comportamientos.
5. Las manifestaciones de desarrollo anormal son, además de la muerte, malformaciones, retardo del crecimiento y trastornos funcionales^{7,9,11-14}.

Diariamente en nuestro país y en todo el mundo, se ven con morfologías anormales muchos niños nacidos con deformaciones y síndromes, en su mayoría incompatibles con la vida; y surge la interrogante, ¿seremos nosotros mismos los causantes de tanta anormalidad?, ¿realmente somos culpables de que muchos niños nazcan y no puedan vivir una vida completamente normal?

Ciertamente existe un elevado índice de mortalidad infantil causado por la influencia teratogénica en los vientres maternos. Es muy importante el conocimiento de este tema, ya que muchas gestantes, de forma inocente, suelen consumir determinados fármacos sin una previa orientación médica, lo cual influye negativamente en el desarrollo del embrión. Por otro lado, están las mujeres que no tienen aún conocimiento de su embarazo y toman medicamentos de cualquier índole, por lo que los períodos fértil y embrionario constituyen un tiempo de alerta a cualquier agente externo¹³⁻¹⁵.

EFFECTOS TERATOGENICOS Y TERATOGENICIDAD

Las malformaciones o anomalías de carácter anatómico o funcional, provocadas en el feto por la administración de medicamentos a la madre durante la gestación, se denominan efectos teratogénicos¹⁻³. A veces la alteración se hace manifiesta muchos años después del nacimiento, aunque el riesgo es mayor durante el período de desarrollo del embrión, los efectos adversos de los medicamentos pueden afectar a este, solo si el fármaco es capaz de atravesar la barrera placentaria^{7,8}. También estas sustancias o agentes extraños afectan, en sentido general, el funcionamiento placentario y como resultado se produce un crecimiento intrauterino retardado. Cuando estas sustancias producen anomalías en la formación de órganos y sistemas reciben el nombre de teratógenos. Prácticamente todos los agentes teratógenos producen retraso del crecimiento intrauterino, y algunos defectos, como la infertilidad o los abortos espontáneos, los defectos de morfogénesis, las deficiencias del crecimiento

prenatal, las alteraciones funcionales del sistema nervioso central y la muerte fetal, se refieren como indicadores generales de la teratogenicidad¹⁰⁻¹².

El efecto de un agente que tiene acciones desfavorables como teratógenos, se expresa en un amplio espectro que se debe a:

- La dosis del agente y el tiempo de exposición.
- Las semanas de gestación en el momento de la exposición.
- La susceptibilidad de la madre y del producto al agente, debido a variaciones genéticas y metabólicas.
- Interacciones con otros factores ambientales.

A cualquier tipo de enfermedad del embrión se le denomina embriopatía y se caracteriza desde el punto de vista clínico por desviaciones del desarrollo organogénico, que dan lugar a malformaciones congénitas, únicas o múltiples donde tienen un papel fundamental los agentes teratogénicos¹³⁻¹⁵. Dentro de los factores teratogénicos pueden establecerse distintas categorías de agentes inductores de embriopatías.

AGENTES INDUCTORES DE EMBRIOPATÍAS

Entre los agentes más importantes tenemos a las drogas y fármacos. Del amplio grupo de sustancias investigadas, en unos casos se produce toxicidad directa sobre el embrión o el feto, y en otros casos interfiere en el metabolismo del ácido fólico, durante los procesos de diferenciación de ciertas estructuras craneofaciales; por último, un tercer grupo de agentes actúan en el metabolismo endocrino del embrión y del feto¹⁻³. Actualmente se han demostrado sustancias teratogénicas, como la talidomida, las dionas, las hidantoínas, las aminopeptinas, el busulfán, los andrógenos, estrógenos y progestágenos de síntesis, los fármacos anti-tiroideos y el alcohol³⁻⁵.

Son altamente probables teratógenos: dietilamida de ácido lisérgico (*LSD*, por sus siglas en inglés), cortisona, warfarina, anfetaminas, cafeína, nicotina y marihuana. Un factor de particular interés es la presencia de drogas en el semen y la posible teratogenicidad paternodependiente. La talidomina, metadona y los fármacos antiepilépticos han sido comprobados en el semen del hombre, y es posible que algunos de ellos actúen de forma desfavorable en el desarrollo embrionario.

CATEGORÍAS DE MEDICAMENTOS DE USO EN EL EMBARAZO

Según el nivel de riesgo para el feto, la Administración de Alimentos y Fármacos (*FDA*, por sus siglas en inglés), ha clasificado los medicamentos en las siguientes

tes categorías:

- A - No muestran riesgos para el feto durante el primer trimestre y la posibilidad del daño fetal es remota. En esta categoría encontramos a la digoxina y el ácido fólico.
- B - No han mostrado efectos adversos sobre el feto humano (ciproheptadina y dimenhidrinato).
- C - Los medicamentos de esta categoría ejercen efectos teratogénicos o son tóxicos para los embriones animales; sin embargo, no se ha mostrado así en mujeres. En este grupo encontramos la ciclosporina y la difenhidramina.
- D - Existe evidencia de riesgo para los fetos de seres humanos, pero los beneficios bajo ciertas situaciones, como enfermedades graves o que ponen en riesgo la vida, y para las cuales no existen otras alternativas terapéuticas, pueden hacer que el uso durante el embarazo esté justificado a pesar de su peligro. En esta categoría se incluye la citarabina y la doxiciclina.
- E - Estos medicamentos causan alteraciones fetales y hay evidencias de aumento del riesgo para el feto sobre la base de la experiencia en seres humanos. El riesgo supera claramente cualquier posible beneficio. En esta última se encuentra el dienestrol y la dihidroergotamina,

ALGUNOS FÁRMACOS Y SUS EFECTOS TERATOGENICOS^{4,5,7,8,14,15}

- La talidomida tiene acción antiemética e hipnótica, en 1961 provocó en Alemania un aumento brusco de la frecuencia de amelia y meromelia (falta total o parcial de las extremidades).
- Otro fármaco peligroso es la aminopterina, pues provoca anencefalia, meningocele, hidrocefalia, labio leporino y fisura del paladar.
- La fenitoína provoca anomalías cardíacas, hendiduras faciales y microcefalias, produce defectos cráneo-faciales, hipoplasias ungueal y digital, anomalías del crecimiento y deficiencia mental. Estos efectos forman el cuadro definido de dismorfogénesis al que se le ha dado el nombre de síndrome de la hidantoína fetal.
- El ácido valproico, provoca anomalía cardíaca, hendiduras faciales y microcefalias, aparte de los defectos del tubo neural, defectos cráneo-faciales y de los miembros.
- La trimetadiona produce anomalías cardíacas, hendiduras faciales y microcefalias, además de malformaciones de la oreja, anomalía del aparato

urogenital y del esqueleto, lo cual en su conjunto se denomina síndrome de la trimetadiona. Este fármaco también produce retraso mental y físico.

- En estudios prospectivos con meprobamato aparecieron anomalías en el 12 % y con clordiazepóxido, en el 11 %.
- El diazepam aumenta hasta cuatro veces la aparición de labios leporinos con fisuras del paladar, comprobados en estudio retrospectivo.
- La teratogenicidad de la warfarina se manifiesta por la hipoplasia del cartílago nasal, condrodisplasia, defectos del sistema nervioso central, retraso mental y atrofia del nervio óptico. En cambio la heparina no es teratógena.
- Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina producen retardo del crecimiento, disfunción renal, muerte fetal y oligohidramnios.
- El dietilestilbestrol está contraindicado desde 1971, porque en esta fecha se comprobó que producía una serie de trastornos a la mujer, además de malformaciones congénitas y testiculares.

En la tabla 1 se muestran otras drogas y fármacos con reconocidos efectos teratogénicos que deben evitarse o usarse con mucha prudencia en caso de que sea estrictamente necesario^{4,5,7,8,14,15}.

Lamentablemente el ambiente de una gestante se encuentra cargado de sustancias agresivas para el futuro producto de la gestación. Por eso, las embarazadas y las mujeres en período fértil deben ser muy cuidadosas con las sustancias que ingieran, para poder reducir o eliminar sus efectos teratogénicos.

CONCLUSIONES

En este trabajo se resumen los efectos nocivos de los principales agentes teratogénicos, especialmente los fármacos, durante el período embrionario. Los fármacos más relacionados con la aparición de cardiopatías congénitas son: fenitoína, ácido valproico, trimetadiona, anfetaminas, el alcohol y la vitamina A, y su análogo la isotretinoína.

La mayoría de las malformaciones más importantes son producidas durante el período más vulnerable (teratogénico), que comprende de la tercera a la octava semana de gestación. Sin embargo, los períodos anteriores (incluyendo el de preimplantación), y después de la octava semana (período fetal), también son susceptibles. Por eso, las medidas de prevención secundaria se sustentan en el diagnóstico prenatal y el asesoramiento genético.

Tabla 1. Otras sustancias que deben evitarse o usarse con prudencia.

Fármaco	Efectos
Propiltiouracilo y yoduro de potasio	Pueden provocar bocio y retardo mental
Estreptomina y quinina	Sordera
Sulfonamidas	Kernícterus
Imipramina	Deformaciones de los miembros
Tetraciclinas	Anomalías de los huesos y los dientes
Anfetaminas	Pueden producir fisura de la cavidad bucal y anomalías cardiovasculares
Aspirina	Es potencialmente perjudicial en dosis elevadas
Cocaína	Induce aborto espontáneo, retardo del crecimiento, microcefalia, problemas neuroconductuales, anomalías urogenitales y gastroquiasis
Alcohol	Provoca anomalías cráneo-faciales, deformaciones en los miembros y defectos cardiovasculares, estas anomalías junto con el retardo mental conforman el síndrome alcohólico fetal
Vitamina A y su análogo la isotretinoína	Producen embriopatías, desarrollo reducido anormal de las orejas, puente nasal aplanado, hipoplasia mandibular, fisura del paladar, hidrocefalia, defectos del tubo neural y anomalías cardíacas.
Progestágenos como la etisterona y noretisterona	Tienen apreciable actividad androgénica, provocan masculinización de embriones del sexo femenino, aumentan el volumen del clítoris con fusión en grado variable de los pliegues labio-escrotales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hamilton WJ, Mossman HW. Embriología Humana, desarrollo prenatal de la forma y la función. 4ta ed. Buenos Aires: Inter-Médica; 1973. p. 204-17.
2. Langman J, Sadler TW. Embriología Médica con orientación clínica. 8va ed.. Argentina: Médica Panamericana; 2004. p. 116-22.
3. Dovalés C, Rossel W, Álvarez I. Morfofisiología Humana I. La Habana: Ecimed; 2002.
4. López Castellano A, Moreno Royo L, Villagrasa SV. Manual de Farmacología. España: Elsevier; 2005. p. 114-7.
5. Achong Ley M, Cuesta Campos ER, Fernández de Landax M, Guía Gómez M, Levi Rodríguez M, Morón Rodríguez FJ, *et al.* Manual de Farmacología. La Habana: Minsap; 1988.
6. van Gelder MM, van Rooij IA, Miller RK, Zielhuis GA, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. Hum Reprod Update. 2010;16(4):378-94.
7. Alonso RM, Cejas A, Rodríguez A, Serrat I. Posibles efectos teratogénicos de la medicación materna sobre el feto. Rev Cubana Med Gen Integr. 1987; 3(3):21-6.
8. García JC, Vergel G, Zapata A. Embarazo y medicamentos en un área de salud. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 1999 [citado 13 Feb 2012]; 5(3):[aprox. 3 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251999000300001&lng=es.
9. Cruz M, Bosch J. Aspectos básicos. En: Atlas de síndromes pediátricos. 1ra. ed. Barcelona: Espaxs; 1998. p.15-30.
10. Emery AE, Mueller RF. Principios de genética médica. 6ta. ed. Madrid: Churchill Livingstone; 1992.
11. Medline Plus. Desarrollo fetal [Internet]. USA: U.S. National Library of Medicine; 2001 [citado 10 Ene 2012]. Disponible en: <http://www.pcs.adam.com/ency/article/002398.htm>
12. Mueller RF, Young ID. Genética y anomalías congénitas. En: Emery's genética médica. 10ma. ed. Madrid: Marbán Libros; 2001. p. 223-34.

13. Dyce E, Chikuy M. Registro, incidencia y diagnóstico prenatal de las malformaciones congénitas mayores más severas. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 1999;15(4):403-8.
14. Elhatton P. Farmacodivulgación. *Rev Cubana Farm* [Internet]. 2003 [citado 5 Ene 2012];37(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol37_2_03/far10203.htm
15. Perinatology.com. Drugs in pregnancy and breastfeeding [Internet]. 2009 [citado 5 Ene 2012]. Disponible en:
<http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm>