

Seminario 88: TERATOGENOS Y DROGAS

**Drs. Ana Jara Zigarra, Daniela Cisterna,
Leonardo Zúñiga Ibaceta, Juan Guillermo Rodríguez Aris**

**Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO)
Facultad de Medicina, Universidad de Chile**

DEFINICION

- **Teratógeno:** agente que puede producir anomalidades funcionales o estructurales en un embrión o feto expuesto a el
- **Teratogenicidad:** es la exposición como un todo, agente (características químicas y físicas), dosis, ruta, edad gestacional, exposiciones concurrentes, susceptibilidad biológica de la madre y el embrión

Table 4. U.S. Food and Drug Administration Pregnancy Labeling Categories*

Pregnancy Category	Category Description
A	Well-controlled studies available in humans with no adverse effects observed in human pregnancies
B	No adverse effects in well-controlled studies of human pregnancies with adverse effects seen in animal pregnancies OR no adverse effects in animal pregnancies without well-controlled human pregnancy data available
C	Human data lacking with adverse pregnancy effects seen in animal studies OR no pregnancy data available in either animals or humans
D	Adverse effects demonstrated in human pregnancies; benefits of drug use may outweigh the associated risks
X	Adverse effects demonstrated in human or animal pregnancies; the risk of drug use clearly outweigh any possible benefits

* Defined under 21 CFR 201.57 for the A, B, C, D, X Pregnancy Category system.

Edad gestacional y teratogenicidad

- **2-11 semanas:** organogénesis, mayor sensibilidad a la mayoría de las exposiciones teratogénicas
- **>12 semanas:** menos probable de producir malformaciones mayores (RCIU, desordenes funcionales del SNC)

Dosis

- Debe exceder cierto umbral
- Más importante la exposición crónica
- Hay drogas seguras que dadas a altas dosis pueden ser teratógenicas al producir toxicidad materna (alcohol, tolueno)
- La ruta debe permitir la absorción sistémica y el agente debe llegar al embrión o feto en cantidades suficientes
- Características químicas y físicas que aumentan la susceptibilidad a células en desarrollo (ej.talidomida)

Table 2 Drugs known to cause fetotoxic effects when taken in the first trimester of pregnancy

Drug taken by the mother	Possible effect on the infant
Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin-II receptor antagonists	Lung and kidney hypoplasia, hypocalvaria ⁷
Antiepileptics	Cardiac, facial, and limb defects, mental retardation, neural tube defects
Cytotoxic drugs	Multiple defects, ⁸ abortion, ⁹ growth retardation, stillbirth
Drugs of abuse	Multiple defects, ¹⁰ intrauterine growth retardation ¹¹
Ethanol	Fetal alcohol syndrome (FAS) ^{12,13}
Hormones – androgens	Virilization of female fetus
Diethylstilbestrol	Genital anomalies in female and male infants, transplacental carcinogen – vaginal adenocarcinoma
Other oestrogens	Feminization of male fetus
Lithium	Cardiovascular and other defects ¹⁴
Misoprostol – as an abortifacient	Möbius sequence ¹⁵
Retinoids	Ear, cardiovascular, skeletal defects, central nervous system (CNS) dysfunction ¹⁶
Thalidomide	Limb reduction and other defects
Warfarin	Nasal hypoplasia, chondrodysplasia punctata ¹⁷

Table 3 Drugs known to cause fetotoxic effects when taken in the second and third trimesters of pregnancy

Drug taken by the mother	Possible effect on the infant
ACE inhibitors and angiotensin-II receptor antagonists	Oligohydramnios, growth retardation, lung and kidney hypoplasia, hypocalvaria, neonatal convulsions, hypotension, anuria ^{7,18}
Aminoglycosides	Deafness, vestibular damage ¹⁹
Antidepressants	Neonatal withdrawal symptoms
Antiepileptics	Mental retardation, ?autism/Asperger syndrome
β -Adrenoceptor antagonists	?Intrauterine growth retardation, neonatal bradycardia, hypoglycaemia ²⁰
Benzodiazepines	Floppy infant syndrome, neonatal respiratory depression, withdrawal symptoms
Cytotoxic drugs	Intrauterine growth retardation, stillbirth
Diethylstilbestrol	Vaginal adenocarcinoma – transplacental carcinogen
Drugs of abuse	CNS dysfunction, intrauterine growth retardation
Narcotics	Neonatal respiratory depression, withdrawal symptoms
Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	?Prolongation of gestation and labour, premature closure of ductus arteriosus, neonatal pulmonary hypertension
Phenothiazines	Neonatal withdrawal symptoms, impaired thermoregulation, extrapyramidal effects
Retinoids	CNS dysfunction ¹⁶
Salicylates	Fetal/neonatal haemorrhage
Sex hormones	Virilization of female fetus/feminization of male fetus
Sulphonamides	Hyperbilirubinaemia, kernicterus
Tetracyclines	Staining of deciduous teeth, impaired bone growth
Warfarin/coumarins	Fetal haemorrhage, CNS abnormalities ²¹



Fármacos

- Genotipos afectan la susceptibilidad al teratógeno
- IECA: Captopril y enalapril, OHA, RCIU, falla renal neonatal, contracturas articulares, muerte
- Anticonvulsivantes: 2-3 veces más anomalías en hijos de madres epilépticas que toman anticonvulsivantes en dosis normales (epilepsia v/s anticonvulsivantes como teratógenos)

- Sd. Anticonvulsivante fetal: (CBZ, fenitoína, ácido valproico, trimetadiona, primidona o fenobarbital)
 - ◆ RCIU, microcefalia, uñas hipoplásicas, fascie inusual con cejas en forma de V, puente nasal amplio, pliegue epicanto, fosas nasales antevertidas, retraso en el desarrollo, fisura labial o labiopalatina y cardiopatías congénitas
- 1-2% de riesgo de espina bifida al usar ácido valproico o CBZ en el I trimestre
 - ◆ Se recomienda uso de 4-5 mg/día de ácido fólico
 - ◆ Requieren US especializada y AFP

- Fluconazol: administrados parenteralmente (400-800 mg/día) braquicefalia, fascie anormal, desarrollo anormal del craneo, fisura palatina, arqueamiento femoral, costillas delgadas y huesos largos, artrogriposis, cardiopatía congénita (similar al sd de Antley-Bixler)

- Antineoplásicas: riesgo en el I trimestre por citotoxicidad. Con aminopterín y metotrexato se han descrito abortos y patrones similares de anomalías en los sobrevivientes. También se han descrito con ciclofosfamida y vinblastina. También se ha reportado series sin malformaciones en hijos de usuarias de Qt

Agentes hormonales:

- ◆ Dietilbestrol (DES) se asocia a adenocarcinoma vaginal (1/1000) y otras anomalías vaginales en las hijas en la adolescencia.
- ◆ DES antes de las 18 semanas
- ◆ Progestagenos sintéticos (etisterona o noretindrona) tienen gran capacidad androgénica, virilización a altas dosis. Hipospadia se ha observado en hombres con madres que consumieron altas dosis de progestinas en el embarazo
- ◆ Clomifeno, estudios que relacionan a esta droga con espina bífida

- Azul de metileno (AM): atresia intestinal y AM en LA . 20% de riesgo al realizar amniocentesis genética en gemelares y uso de AM
- Misoprostol: uso de misoprostol cuando es ineficaz para abortar se asocia a anomalía de Moebius, defectos en extremidades, artrogriposis, equinovaro y gastrosquisis (probablemente por alteración vascular producida por el misoprostol)

- Penicilamina: usada en AR y cistinuria. Casos reportados de Sd. Cutis laxa simil (hernias inguinales, hiperflexibilidad articular, fascie plana, mandibula pequeña, fragilidad vascular y tisular)

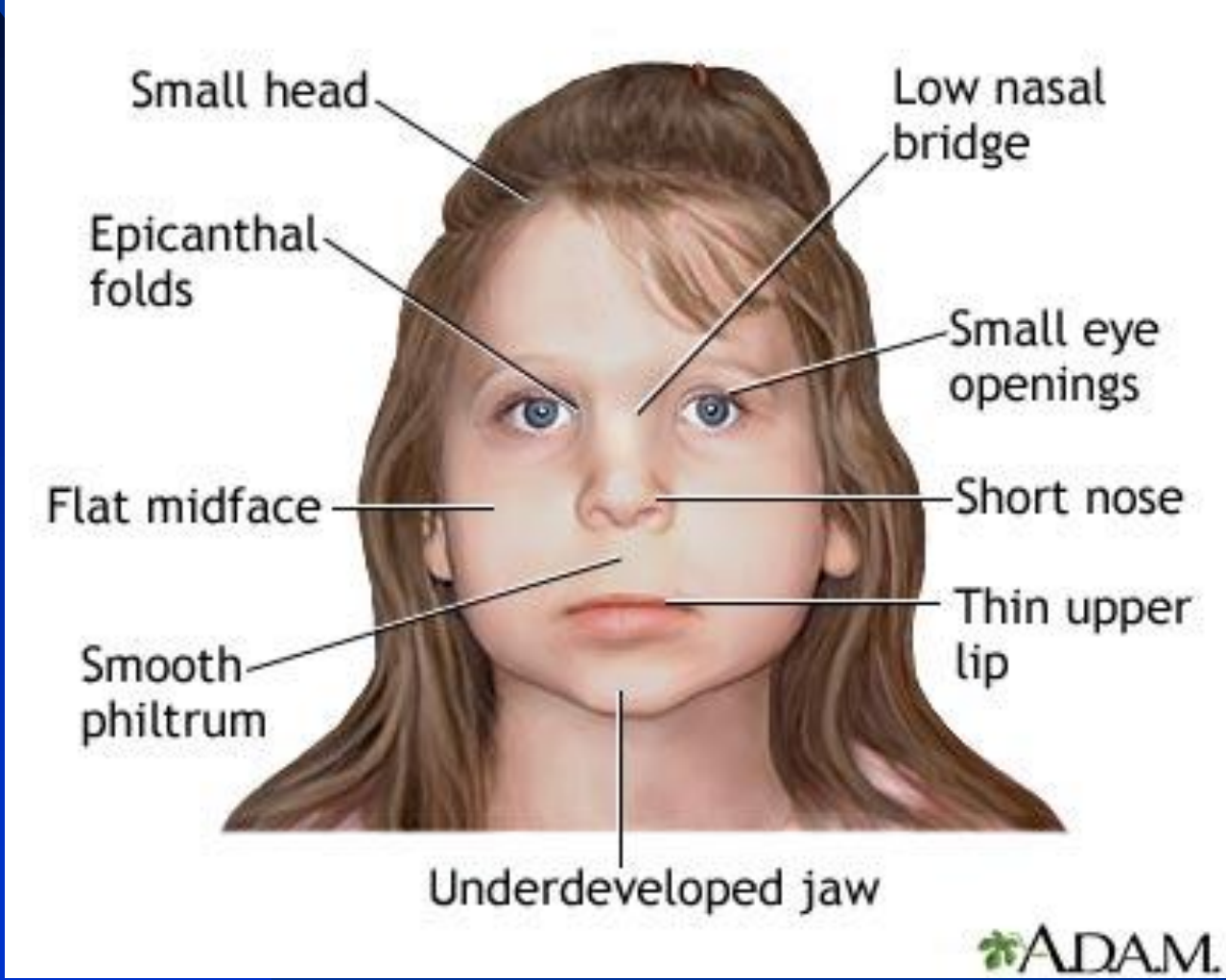
- **Litio:** malformaciones cardiovasculares (anomalía de Ebstein) se debe ofrecer ecocardiograma fetal, hay gran tasa de recaída en mujeres que discontinúan el tratamiento por lo que se deben balancear los riesgos de la terapia v/s los riesgos de la enfermedad
- **Retinoides:** embriopatía retinoide, prolongado efecto teratogénico dado su depósito en tejido adiposo

- Talidomida: inmunomodulador con actividad sedativa e hipnótica, malformaciones con administración entre 27-40 días después de la gestación (defectos de extremidades, hemangiomas faciales, microtia, anomalías oculares, malformaciones renales y cardiopatía congénita)

- Warfarina: con uso de warfarina entre las 8 y las 14 semanas, Sd. Warfarinico fetal (hipoplasia nasal, RCIU, epifisis con sacabocados a la radiografía, anomalías vertebrales, microcefalia y retraso mental). Después del I trimestre, alteraciones del SNC y oculares, a término se asocia a hemorragia fetal, neonatal y placentaria

- Drogas de abuso: difícil de cuantificar el uso, uso de múltiples drogas, usuarias con otras patologías
 - ◆ Alcohol: defectos se relacionan con la dosis, Sd de alcohol fetal en madres con consumo crónico (RCIU, microcefalia, retraso mental, alteraciones en el comportamiento, dismorfia facial, fisuras palpebrales pequeñas, filtrum largo, vermellon del labio superior delgado, cara elongada y maximal plano)

Sindrome alcohol fetal



- ◆ **Cocaína:** RCIU, DPPNI, infartos cerebrales, defectos renales, atresia intestinal, gastrosquisis y alteración de extremidades
- ◆ **Tabaco:** RCIU, aborto, no se ha encontrado relación con malformaciones
- ◆ **Inhalantes:** tolueno, disfunción del SNC, retraso del desarrollo, deficit atencional, microcefalia, deficit de crecimiento, fisuras palpebrales pequeñas, micrognatia, pabellones auriculares anormales, y uñas pequeñas

■ Químicos ambientales

- ◆ **Metilmercurio:** neurotoxicidad severa, parálisis cerebral, retraso mental, alteraciones del desarrollo, coordinación, habla, deglución, espasticidad, reflejos anormales, movimientos involuntarios, convulsiones, microcefalia, sordera, estrabismo, mal crecimiento postnatal
- ◆ **Polychlorinated biphenyls (PCBs)** bajo peso, retardo del desarrollo, defectos del ectodermo, coloración oscura de la piel, encías y uñas

- Factores metabólicos maternos
 - ◆ Diabetes mellitus insulino requiriente, 2-3 veces mas riesgo de anomalías congénitas (cardiopatía congénita y espina bifida son las mas fctes, regresión caudal e hipoplasia femoral focal son patognomónicas). Se suma RCIU, hipoglicemia neonatal, y complicaciones obstétricas
 - ◆ Fenilcetonuria: en pacientes con la enfermedad no controlada el feto es expuesto a niveles anormales de fenilalanina, ácido fenilpirúvico y otros metabolitos tóxicos. Retraso mental, microcefalia, RCIU y cardiopatía congénita

■ Agentes Físicos

- ◆ Radiaciones ionizantes: ≥ 100 rads, retraso en el crecimiento, microcefalia, retraso mental, microoftalmia, cambios pigmentarios retinales, malformaciones esqueléticas y fetales y catarata (la radiación recibida de radiografías diagnósticas convencionales es < 5 rads, no se han observado efectos deletereos fetales con esta dosis)

- ◆ Amniocentesis y biopsia de vellosidades coriales. Riesgo de aborto a las 15-16 semanas con amniocentesis es del 0.5% y con BVC o amniocentesis a las 10-12 semanas es del 0.5-1.5%

Aumenta el riesgo de reducción terminal transversa de extremidades después de una BVC, no es mayor a 0.03-0.1% cuando se realiza después de las 10 semanas. AMC a las 15-16 semanas no ha demostrado causar malformaciones fetales, pero los RN con AMC antes de las 13 semanas tienen más riesgo de talipes equinovaro

Antituberculosos y embarazo

- Isoniazida:
 - ◆ Cruza la barrera placentaria con facilidad
 - ◆ En ratas no se ha visto RCIU, y no ha aumentado la tasa de malformaciones en ratones o conejos con hasta 60 veces la dosis en humanos
 - ◆ Se ha reportado demielinización en embriones de pollo lo cual se puede bloquear con la administración in vivo de piridoxina (vit B6)
 - ◆ Sin asociaciones con carcinoma y administración materna

- Rifampicina
 - ◆ Cruza la placenta
 - ◆ En ratas, ratone y conejos no hay aumento en malformaciones con administración de 10 veces las dosis en humanos
 - ◆ Las anomalías fetales en 442 mujeres expuestas, 109 en el I trimestre no aumentaron significativamente

■ Etambutol

- ◆ Cruza libremente la placenta. Han habido reportes de teratogenicidad en animales
- ◆ 2,2% de malformaciones fetales en tratamiento durante el embarazo, 50% en el I trimestre
- ◆ Teóricamente, toxicidad ocular

■ Piracinamida

- ◆ No hay reportes o estudios sobre malformaciones fetales

■ Estreptomycin

- ◆ Crosses the placenta rapidly, into the fetal circulation and LA
- ◆ Ototoxicity has been reported in animals
- ◆ Congenital deafness has been reported in children with in utero exposure to streptomycin, but there is no relationship with the gestational age of exposure
- ◆ It is recommended to avoid its use in pregnancy

■ Drogas de segunda linea

- ◆ Kanamicina y amikacina comparten las contraindicaciones de la estreptomicina
- ◆ Capreomicina, solo debe ser usada en TBC mutiresistente
- ◆ Etionamida, muy buena penetracion en todos los tejidos incluido LCR. Se han visto mayores defectos del SNC y esqueléticos en ratas, RCIU en conejos

Referencias

1. Polifka, Janine E a; Friedman, J M b Clinical teratology: identifying teratogenic risks in humans. *Clinical Genetics*. 56(6):409-420, December 1999
2. McElhatton, Patricia MSc, PhD, CBiol, MIBiol Teratogenic drugs - part 1. *Adverse Drug Reaction Bulletin*. (213):815-818, April 2002
3. McElhatton, Patricia MSc, PhD, CBiol, MIBiol Teratogenic drugs - part 2. *Adverse Drug Reaction Bulletin*. (214):819-822, June 2002
4. Nahum, Gerard G. MD 1; Uhl, Kathleen USPHS 2; Kennedy, Dianne L. USPHS 3 Antibiotic Use in Pregnancy and Lactation: What Is and Is Not Known About Teratogenic and Toxic Risks. *Obstetrics & Gynecology*. 107(5):1120-1138, May 2006
5. NAVA-OCAMPO, ALEJANDRO A. MD; KOREN, GIDEON MD Human Teratogens and Evidence-based Teratogen Risk Counseling: The Motherisk Approach. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 50(1):123-131, March 2007

Referencias

- Schwarz, Eleanor Bimla MD, MS; Postlethwaite, Debbie A. RNP, MPH; Hung, Yun-Yi PhD; Armstrong, Mary Anne MA Documentation of Contraception and Pregnancy When Prescribing Potentially Teratogenic Medications for Reproductive-Age Women. *Annals of Internal Medicine*. 147(6):370-376, September 18, 2007