



EFFECTOS TERATOGENOS DE LOS FARMACOS

Se considera agente teratógeno a aquel capaz de actuar durante el período embrionario o fetal, causando alteración morfológica o funcional en la etapa postnatal.

La susceptibilidad a los agentes teratógenos varía de acuerdo al estadio de desarrollo en que se encuentre y al tiempo de exposición, es así como:

- En las primeras dos semanas: estadio de prediferenciación- hay baja susceptibilidad a los efectos de algún agente y se aplica la ley del "todo o nada"
- 3- 8 semanas: Organogénesis, período altamente susceptible a los efectos de los fármacos teratógenos
- 8 - 32 semanas Histogénesis: Menor susceptibilidad.
- 32 - 48 semanas: Maduración funcional, menor posibilidad de presentar efectos teratógenos.

La susceptibilidad al efecto teratógeno depende del genotipo y la manera que éste interactúa con los factores ambientales.

Dentro de los mecanismos de acción teratogénica postulados para los fármacos figuran:

Mutagénesis: Es el cambio en la estructura genética o la expresión funcional del producto genético.

- **Oncogénesis:** Se refiere a un cambio en el crecimiento celular o en el metabolismo.

- **Cambios Cromosómicos:** Se refiere a cambios en la estructura o número de cromosomas.

- **Muerte Celular:** Conduciría a una marcada reducción en el número de células que han completado su desarrollo, como es el caso del retardo del crecimiento intrauterino.

Teratogens. 08 /1996. University of Texas-Houston Medical School, Department of Neurobiology and Anatomy . [http:// nba19.med.uth.tmc.edu/academic/devo/html/teratogens.htm](http://nba19.med.uth.tmc.edu/academic/devo/html/teratogens.htm).

El manejo farmacológico de la epilepsia durante el embarazo se hace con precaución por la posibilidad de incrementar el riesgo teratógeno hasta dos o tres veces, notándose una mayor frecuencia en el desarrollo de anomalías orofaciales y defectos cardíacos.

Es difícil definir hasta donde los efectos teratógenos se deben a exposiciones durante el período embrionario, o fetal, o si se debe a la epilepsia por sí misma, a la presencia repetida de convulsiones, al

FARMACOS TERATOGENOS	
A. Reconocidos	
1. Talidomida	Facomielia
2. Aminopterina	Displasia craneal, anormalidades pulmonares
3. Fenitofna	Paladar hendido, labio leporino, hipoplasia nasal, retardo mental
4. Trimetadiona	Defectos cardíacos, genitourinarios, retardo mental
5. Cumarinicos	Hipoplasia nasal
6. Dietilestilbestrol	Cambios vaginales, anormalidades genitourinarias en el hombre, posible infertilidad
7. Tetracilcina	Retardo del crecimiento, hipoplasia dental
8. Ioduros/Tioureas	Bocio congénito
9. Isotretionina	Defectos del sistema nervioso central, malformaciones del pabellón auricular y paladar hendido.
B. Posibles Teratógenos	
1. Diazepam	Paladar hendido, labio leporino
2. Anticonceptivos orales	Anormalidades genitourinarias
3. Agentes antineoplásicos	Alteraciones hemorrágicas
5. Acido valpróico	Defectos de SNC

Medications. Genetic Drift Vol 12 : Fall 1995. [http://ahsc.arizona.edu/ msrgsn/gd/gdvol12h.htm](http://ahsc.arizona.edu/msrgsn/gd/gdvol12h.htm).

desarrollo de complicaciones durante el embarazo o al efecto teratogéno de la medicación que está recibiendo la paciente embarazada. Por lo cual se considera el mecanismo de teratogenicidad en esta situación especial de tipo sinérgico.

La fenitoína, uno de los anticonvulsivantes más usados para todos los tipos de epilepsia excepto para el pequeño mal, ha mostrado un patrón reconocible de malformaciones congénitas, conocido como el Síndrome Fetal hidantóínico que incluye malformaciones faciales, hipoplasia nasal y anormalidades del crecimiento y desarrollo.

El ácido valproico, se ha relacionado con un aumento en la frecuencia de espina bífida en los hijos de madres tratadas con este anticonvulsivante. Se ha descrito el "Síndrome Fetal Valproico que incluye dismorfismo, defectos del tubo neural, corazón o pulmones y alteraciones del desarrollo.

La Carbamazepina, aún no se ha

aclarado el mecanismo de su potencial teratogéno. En algunos estudios no se ha demostrado un incremento en el desarrollo de malformaciones congénitas mientras que otros han documentado efectos como la disminución de la circunferencia cefálica, retardo del crecimiento intrauterino, y algunos reportes de casos aislados de malformaciones congénitas.

Entre los mecanismos de teratogenesis postulados para los anticonvulsivantes se encuentran:

1. La producción de metabolitos intermedios de la fenitoína, carbamazepina y fenobarbital. Demostrándose a nivel experimental una baja actividad de la epóxido hidrolasa.
2. Interferencia con los niveles de folatos, por la actividad antifolato de la fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina y probablemente del ácido valproico.
3. Alteraciones del pH embrionario. El cual podría contribuir al efecto

teratogéno del ácido valproico en particular.

Se recomienda para el manejo de las embarazadas con epilepsia iniciar lo más pronto posible la suplencia de folato a una dosis de 1 mg/día. Hacer un control prenatal estricto incluyeno amniocentesis y ecografía de segundo nivel en la semana 16 - 18 para revisar malformaciones cardíacas o del tubo neural. Además se debe hacer el monitoreo sérico del anticonvulsivante cada 6- 8 semanas, haciendo los ajustes de dosis necesarios. Se recomienda la administración de vitamina K a la madre desde la semana treinta y seis (36) 20 mg /día y 1 mg IM al neonato.

HARDEN C. Pregnancy and epilepsy. Comprehensive Epilepsy Center. New York Hospital- Cornell Medical Center. [http:// neuro.med.cornell.edu/NYH-CMC/ne-pregnancy.html](http://neuro.med.cornell.edu/NYH-CMC/ne-pregnancy.html).

María Luisa Cárdenas Muñoz, MD.
MSc Farmacología. Unidad de Farmacología, Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Medicina, Universidad Nacional.