

Fármacos y otros Agentes Capaces de Afectar el Normal Desarrollo Embriofetal

MARGARITA E. CHIANI de MURAD

*Cátedra de Obstetricia, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de La Plata, calle 60 y 118, La Plata 1900, Argentina*

RESUMEN. Se hace referencia a la influencia que los distintos agentes tóxicos (farmacológicos, físicos o microbiológicos) pueden ejercer sobre el embrión humano, afectando su normal desarrollo.

SUMMARY. "Pharmacos and other agents able to affect the normal human embryo development". A brief review is made on the influence that different toxic agents (pharmacological, physical or microbiological) can exert on the human embryo, affecting its normal development.

La etiología de la mayor parte de las malformaciones congénitas es desconocida.

La breve pero nefasta historia de la *talidomida* abrió un interrogante sobre la acción de variados fármacos con posibles efectos teratogénicos; los estudios han continuado, pero con resultados más bien escasos, aunque probablemente sea pequeña la proporción de incidencia del consumo materno de fármacos sobre la totalidad de los defectos congénitos. En este aspecto debe tenerse en cuenta que durante los primeros meses de vida un 2-3% de los recién nacidos presentan anomalías estructurales importantes de etiología indefinida, por lo que de todas maneras se observará la presencia de malformaciones en un 2-3% de los neonatos.

Es ampliamente conocido el hecho

de que debe evitarse el empleo de cualquier droga en el período de embriogénesis, salvo razones de fuerza mayor; no obstante ello, algunos fármacos presentan especiales dudas e interés. Si la medicación no es absolutamente necesaria, resulta fácil decidir que sea suspendida o retirada, pero si el tratamiento farmacológico no puede ser evitado, a menudo es difícil la elección entre agentes alternativos, principalmente cuando se han atribuido efectos indeseables a algunos de ellos y no se dispone de datos fidedignos referidos a estimaciones estadísticas.

En lo que concierne a los psicofármacos, el temor a su capacidad teratogénica no se ha visto comprobado científicamente; por el contrario, la literatura especializada mostró que estas drogas plantean relativamente poco peligro para el

PALABRAS CLAVE: Agentes teratológicos; Desarrollo embrional
KEY WORDS: Teratologic Agents; Human Embryo Development

feto y el recién nacido¹. Los efectos indeseables no se producen más frecuentemente en hijos de madres tratadas con psicofármacos en relación a los de madres que recibieron otros medicamentos, o no hubieren recibido ninguno. Las drogas tomadas durante el embarazo parecen contribuir globalmente sólo en una pequeña proporción a la génesis de defectos del desarrollo humano; los tranquilizantes y antieméticos pertenecen al grupo de drogas que presentan riesgos escasos o nulos. A pesar de todo esto, un médico poco prudente puede prescribir un fármaco a una mujer embarazada, sin tener necesidad perentoria de él. Una droga tomada por la paciente en cualquier fase del embarazo (o por una mujer que posteriormente estará embarazada) puede afectar al niño por nacer; son muy pocas las drogas consideradas como "seguras" por la Food Drug Administration (FDA) para su utilización durante el embarazo. Por estas razones es necesario ser precavidos y conocer los factores que pueden afectar al feto o al niño, y cuándo y cómo ejercen sus efectos.

En esta reseña será tenida en cuenta la influencia de diversos agentes tóxicos (farmacológicos, físicos o microbiológicos), o sospechosos de serlo, capaces de afectar el normal desarrollo del embrión humano, resumiendo su acción desde la gametogénesis hasta la lactancia.

Definiremos los agentes teratógenos como "aquellos que producen, en un período crítico del desarrollo, un fenómeno o carencia anormal, o bien merma en la cantidad de una sustancia o factor necesario para el programa formativo, o que interfiere en este último."

En forma clásica se considera que las influencias tóxicas que matan al embrión o determinan malformaciones congénitas se producen durante el primer trimestre

del embarazo (que es el período más crítico de la vida intrauterina), pero en los últimos veinte años muchos de esos conceptos han sido modificados o ampliados en forma considerable. El principio más importante tal vez sea éste: el tipo de efectos que produce un factor tóxico (genético o ambiental) depende del momento en que actúa en la secuencia organogénica. Es así como un determinado agente tóxico puede afectar al embrión incluso si la madre, o aún el padre, lo llevaron en su organismo antes de la concepción; el mismo agente es capaz de alterar la formación del embrión y producir una malformación congénita en un momento dado, mientras en diferente etapa tal vez lesione algún otro órgano o no determine ningún daño. De igual forma, un agente tóxico también puede producir defectos a diferentes niveles de la organización biológica causando malformaciones congénitas de carácter bioquímico, fisiológico o conductual, que tal vez no aparezcan en el nacimiento.

El cuadro 1 muestra que la manifestación de la toxicidad depende del período del desarrollo fetal en que actúa el agente tóxico.

Influencias tóxicas sobre la gametogénesis

El primer período señalado en el cuadro es previo a la fecundación y corresponde al desarrollo del óvulo y los espermatozoides; los efectos tóxicos causan la muerte de los gametos o la detención del crecimiento embrionario, dando como resultado el aborto temprano.

Ha sido demostrado que la LSD (Dietilamida del ácido lisérgico) tiene capacidad para producir fractura cromosómica en células meióticas y mitóticas, así como también se apreció una proporción relativamente alta de trisomía después de

exponer la zona abdominal de la madre a la acción de los rayos X. Por otra parte se comprobó un aumento (tres veces) de la frecuencia del síndrome de Down, similar a la existente en mujeres de treinta y seis años, en niños nacidos de madres que recibieran agentes inductores de la ovulación tales como *citrato de clomifeno* (Genozym).

Desde hace tiempo se conoce que las mujeres epilépticas sometidas a tratamiento con *difenilhidantoína* (Epamín, Lotoquis, Cumatil) procrean con más frecuencia hijos con defectos congénitos, pero últimamente se ha comprobado que los hijos de padre epiléptico bajo tratamiento con *difenilhidantoína* también pueden mostrar defectos congénitos, incluso si la madre es normal (en 1978 se señaló la presencia de la mencionada droga en el semen de varones y conejos tratados con ella). Experiencias similares fueron realizadas con *talidomida* (ocasiona malformaciones en fetos de conejos) y *metadona* (hijos con bajo peso y menor supervivencia neonatal), de modo que es posible inferir que algunos fármacos son capaces de afectar nocivamente a la fecundidad, produciendo malformaciones congénitas por mecanismos directos y llegando a alterar el desarrollo embrionario a través del semen.

Aunque Roger *et al.*² no han encontrado efectos específicos sobre la fertilidad, los psicofármacos tomados por una mujer antes que se produzca la concepción podrían producir anomalías cromosómicas en el embrión. La duración del tratamiento, dosificación y número de fármacos afectan la frecuencia de anomalías cromosómicas; estos defectos han sido señalados para la *perfenacina*³ (asociada en Mutabon y Kari-lé), *tioridacina*⁴ (Meleril) y *carbonato de litio*⁵ (Ceglución). Sin embargo, la rela-

ción entre anomalías cromosómicas y teratogénesis no está perfectamente delimitada, aunque el período en que se producen es de suma importancia. Generalmente, si una droga teratogénica ejerce su acción antes de la implantación, existen dos posibilidades: o el embrión resiste sus efectos y desarrolla de modo normal o se afecta en gran manera y aborta espontáneamente.

Influencias tóxicas sobre el desarrollo en el período embrionario temprano

Al observarse que los agentes embriotóxicos no alteraban el desarrollo del nuevo ser cuando incidían en el período temprano de gestación (tres primeras semanas), se dedujo que en esa etapa el embrión es relativamente insensible a las influencias teratogénicas. Este período puede ser crítico, pues se ha demostrado que cuando se administran diversos productos químicos a conejas preñadas, en dosis similares a las usadas en el humano penetran en el blastocisto, incluso antes de la implantación. En este lapso, el efecto más probable es la lesión grave y la muerte del embrión (abortivos), con expulsión ulterior, pues se ha detectado mayor número de anomalías en fetos abortados.

Es posible interferir en la formación del blastocisto de conejo mediante la administración de fármacos y evitar la implantación suministrando estrógenos a la madre.

Hallamos ejemplos de activos teratogénicos en citotóxicos del tipo de la *actinomicina D*, *ciclofosfamida* (Endoxán) y *cianocetona*.

Influencias tóxicas sobre el desarrollo en el período embrionario

Este período comprende desde la cuarta hasta la octava o novena semana

de embarazo y es considerada clásicamente la fase crítica en la que ocurren las malformaciones congénitas, pues es la etapa donde se produce la formación de los órganos. Durante este tiempo, el embrión es extremadamente sensible a las influencias teratogénicas y la mayoría de las malformaciones (especialmente del esqueleto, ojos, oídos y corazón) se originan en este momento.

Distintos factores de variados tipos (químicos, físicos y microbiológicos) son capaces de trastornar la secuencia programada en la formación del nuevo ser.

Factores químicos (farmacológicos)

1) *Psicofármacos*. Se han publicado comunicaciones ocasionales que asocian a los psicofármacos con abortos espontáneos, nacimientos prematuros y aumento de la morbilidad fetal, pero revisiones más extensas no señalan inconvenientes en el empleo de este tipo de drogas consideradas como de efectos tóxicos iatrogénicos, ya que las especulaciones no han sido apoyadas científicamente; por el contrario, y con gran sorpresa, la literatura médica demostró que los psicofármacos plantean relativamente pocos peligros para el nuevo ser.

Talidomida es el teratogéno más tristemente famoso. Fue lanzada al mercado como un hipnótico totalmente inofensivo y en 1961 ya se retiraba de la venta por la elevada sospecha de generar malformaciones en recién nacidos (Canadá, 1962); cuando el problema concluyó definitivamente, la tragedia había afectado aproximadamente a 10.000 niños de veinte países diferentes, produciendo diversos tipos de malformaciones y princi-

palmente focomelia (acortamiento de extremidades). La droga tiene esos terribles efectos si se administra entre los 28 y 42 días de gestación, pero aparentemente no es peligrosa en otros períodos. De todos modos, su uso en la actualidad es nulo, por lo que es preferible hacer referencia a drogas de mayor difusión.

*Benzodiazepinas**. Se ha especulado sobre la existencia de una asociación entre la ingestión de tranquilizantes menores durante el embarazo y el aumento del riesgo de anomalías congénitas, en una serie de artículos contradictorios de diversas procedencias que establecen conclusiones a partir de metodologías muy diferentes.

El *diacepam* cruza rápidamente la barrera placentaria y las concentraciones de la droga en el cordón umbilical, o en la sangre neonatal, pueden ser verdaderamente superiores a las observadas en la sangre materna. En el feto se produce una acumulación en corazón y pulmones; estos resultados también son aplicables al *clordiazepóxido*. Los efectos indeseables podrían producirse debido a que los mecanismos fetales específicos para la desintoxicación o inactivación de las drogas (oxidación, reducción, hidrólisis o conjugación del compuesto con sustancias como el ácido glucurónico) no están suficientemente desarrollados.

Así pues, han surgido sospechas que el *diacepam* aumentaría cuatro veces el riesgo de labio hendido, con o sin paladar hendido, en neonatos expuestos durante el primer trimestre de embarazo; si es que existe tal hecho, aumentaría el riesgo absoluto de paladar hendido y la-

* *clordiazepóxido* (O.C.M., Reposal, Diacepina, Diazepam)
diacepam (Plidan, Lembrol, Valium, Saromet, Gradual)
oxacepam (Nesontil)
loracepam (Trapax, Emotival, Aplacasse, Kalmalin, Sedatival, Sidenar)
bromacepam (Lexotanil, Octanyl, Neurozepam)
clobazam (Kardium, Urbadan)

bio hendido aproximadamente de 1 a 4 en 1.000, lo que constituye un incremento absoluto reducido, dada la frecuencia general de defectos congénitos (1‰). No se ha confirmado que el diazepam sea un teratógeno para el ser humano.

Una revisión de las historias clínicas de 50.282 embarazos no pudo mostrar ninguna prueba concluyente acerca de su asociación con paladar hendido y labio leporino de los recién nacidos, descartando la sugerencia de que podrían tener efectos similares a los barbitúricos. Sin embargo, la FDA ha recomendado la inclusión de la siguiente nota en los prospectos de los medicamentos con benzodiazepinas, que se expenden en los EE. UU. a partir de setiembre de 1976: "Utilización en el embarazo: en diversos estudios se ha sugerido la existencia de un aumento del riesgo de malformaciones congénitas asociado con el uso de tranquilizantes menores (diazepam, meprobamato y clordiazepóxido) durante el primer trimestre del embarazo. Debido a que la utilización de esas drogas raramente es una cuestión de urgencia, su empleo durante este período debe evitarse casi siempre. Debe considerarse la posibilidad que una mujer en edad fértil pueda estar embarazada en el momento de iniciar el tratamiento. *Se advierte a las pacientes que, al quedar embarazadas, deben ponerse en contacto con su médico para establecer si es deseable interrumpir el tratamiento*".

Rementería *et al.* (1977) han señalado la aparición de un cuadro de abstinencia en los recién nacidos cuyas madres consumían benzodiazepinas durante el embarazo.

Hasta donde sabemos, no han sido publicados estudios de los efectos de estas drogas sobre el crecimiento fetal.

Anticonvulsivos. El papel de los anti-convulsivos como teratógenos humanos es un tema de controversia. Suele aceptarse que las mujeres epilépticas que son tratadas con anticonvulsivos tienen un riesgo de procrear un hijo con defectos congénitos 2 a 4 veces mayor que el riesgo general (4 a 12% de sus vástagos sufrirán alguna teratología). Las hendiduras faciales (paladar hendido) son los defectos congénitos observables con mayor frecuencia (1%) en mujeres tratadas contra la epilepsia. Es imposible determinar si el mayor riesgo se debe al trastorno convulsivo o a los fármacos empleados: *fenobarbital* o *difenilhidantoína*, pues con frecuencia concurren el tratamiento y la enfermedad (es posible pensar con bastante certeza que difenilhidantoína es responsable de originar anomalías, pues se ha probado su teratogenicidad en ratones: el síndrome por consumo de difenilhidantoína consiste en anomalías craneofaciales, hipoplasia de uñas y dedos, deficiencia mental y retraso leve a moderado del crecimiento intrauterino, presentándose en un 10% de los niños expuestos); también se tiene conocimiento de casos con síndrome fetal por hidantoína (glucolilurea).

El fenobarbital probablemente no sea un teratógeno que cause hendiduras faciales, pero puede producir retraso del crecimiento fetal y potenciar la teratogenicidad de difenilhidantoína. Hasta hace poco tiempo se empleaba fenobarbital en el tratamiento de la preeclampsia, pero el reconocimiento, aunque tardío, de su toxicidad fetal nos indica una vez más que no son en absoluto fidedignas las impresiones clínicas afirmando la inocuidad de una droga no teratogénica.

Es posible que los fármacos que deprimen el sistema nervioso central interfieran en el crecimiento fetal.

En resumen, la epilepsia materna tratada principalmente con difenilhidantoína y sus derivados y con fenobarbital y sus derivados, se acompaña de un riesgo de producir defectos congénitos 2 a 4 veces mayor que el normal.

Desde el punto de vista teratológico, los embarazos de epilépticas deberán tratarse con tan pocos anticonvulsivos como sea posible y se preferirá el fenobarbital y sus derivados a la difenilhidantoína y sus derivados, si bien no se ha demostrado que al seguir esta indicación ocurra una reducción en la frecuencia de los defectos congénitos. Las prioridades del neurólogo probablemente sean diferentes, pero debe llegarse a un término medio entre los dos puntos de vista, en base a las peculiares circunstancias clínicas.

El tratamiento de la epilepsia materna con *trimetadiona* y *parametadiona* es una cuestión diferente; se deberán hacer todos los esfuerzos posibles para evitar su uso durante el embarazo y comunicar el riesgo a las embarazadas en quienes se descubra que han sido expuestas a estos fármacos durante el primer trimestre de gestación, pues se ha comprobado que causan retraso del crecimiento intrauterino y una serie de características dismórficas (cardiopatía congénita grave), por ser teratógenos humanos de importancia.

Anfetamina y derivados (d-anfetamina, metanfetamina, fenmetrazina, anfepramona o dietilpropión, fenoproporex, etc.) Aunque se conocen los efectos nocivos que el prolongado empleo de estimulantes centrales produce en los adultos, ha sido olvidado en gran parte definir sus efectos sobre el desarrollo infantil. El uso excesivo de estas drogas durante el embarazo, y el hecho que tales estimulantes sean prescritos por períodos prolongados en niños con disfunción ce-

rebral mínima, son dos poderosas razones para corregir este déficit.

La conclusión más conservadora que se podría extraer de una gran colección de datos surgidos de pruebas experimentales sobre roedores, sería que la d-anfetamina administrada durante la gestación es capaz de alterar el desarrollo y las respuestas conductuales de la descendencia, pero no se puede predecir la dirección ni la magnitud de esos cambios.

Las permanentes alteraciones del comportamiento producidas por la administración prenatal de d-anfetamina se corresponden con la información que los sistemas bioquímicos cerebrales (anormalidad en los niveles de aminas biógenas) también se ven afectados por ese tratamiento; los datos bioquímicos suministran aún más evidencias que la administración prenatal de estimulantes cerebrales produce cambios permanentes en la descendencia.

En 1977, Milkovich y Van den Berg⁶ no apreciaron incremento en malformaciones congénitas graves mediante un estudio en mujeres expuestas a la acción de anorexígenos durante el primer trimestre de embarazo, no descubriéndose una relación fuera de lo ordinario en lo referente a hendiduras bucales; si estos fármacos son teratógenos, seguramente lo son débilmente.

Otros psicofármacos. No se han señalado anormalidades en pacientes tratados con *clorpromacina* (Ampliactil), *haloperidol* (Halopidol) o *meprobato*; tampoco se halló correlación significativa entre el consumo de *fenotiacinas* y muertes fetales.

Mujeres tratadas con *clorpromacina*, *tioridacina* (Meleril), *trifluoperacina* (asociado en Stelazine, Stelapar, Stelabid), *perfenácina* (Mutabón) o *haloperidol*, tienen nacimientos anormales de todos

tipos, pero no en mayor proporción que los controles esquizofrénicos no tratados.

Nos referiremos en forma especial a algunos de ellos.

Clorpromacina. Kris⁷ dice que "parece no tener efectos indeseables sobre la madre, el feto o en los primeros años de desarrollo del niño" y Ayd⁸ concluye que "hasta la fecha no hay ningún trabajo que indique que la clorpromacina tenga efectos teratogénicos".

Trifluoperacina. Moriarty y Nance⁹ determinaron que no existen pruebas de una relación de causa entre la administración de trifluoperacina y la producción de malformaciones congénitas; a la misma conclusión llegan otros autores, como Rawlings *et al.*¹⁰.

Haloperidol. Renació el fantasma de la talidomida al tenerse noticia de casos aislados de focomelia tras la administración de haloperidol durante el primer trimestre de embarazo, pero los padres habían tomado además otras drogas y los datos son insuficientes como para inculpar exclusivamente al haloperidol. De todos modos, los estudios con animales de experimentación son contradictorios, demostrando que la droga no presenta acción teratogena en el ratón. En el tratamiento de la "hyperemesis gravidarum" no evidenció ocasionar malformaciones, aunque se debe tener en cuenta que no fue precisado en qué etapa de la gestación se administró y que se suministraron dosis menores a las psicoterapéuticas.

Estudios realizados en EE.UU. hace quince años demostraron que el haloperi-

dol no ocasiona deformidades de acortamiento en los miembros, aunque se señala que los resultados deben ser interpretados cuidadosamente.

*Antidepresivos tricíclicos**. Después de haberse realizado una plétora de estudios encaminados a evaluar la teratogenia de estas sustancias, el "Australian Drug Evaluation Committee" (1973) llega a la siguiente conclusión: "La información disponible no apoya la hipótesis que los antidepresivos sean causa de deformidades con acortamiento de las extremidades".

2) *Hormonas femeninas exógenas*

Los embriones y fetos pueden haber sido expuestos a combinaciones de estrógenos** como consecuencia de:

- a. Pruebas de embarazo "por supresión" ("menstruación artificial").
- b. Tratamiento de aborto recurrente o amenaza de aborto.
- c) Ingesta inadvertida de anovulatorios durante la primera etapa del embarazo.

Varios casos de malformaciones de la diferenciación sexual se han observado después que la madre recibió hormonas sexuales (estrógenos, andrógenos y progestágenos). El *estilbestrol* produce malformaciones genitales en ambos sexos durante el período crítico hormonal de 4 a 12 semanas y también, atravesando la placenta, hasta las 12 semanas puede determinar en el feto un proceso carcinogénico vaginal que se manifestará a edades variable en su vida extrauterina.

Se han planteado interrogantes sobre la influencia que las hormonas femeninas exógenas pudieran ejercer sobre el producto de la concepción, pero no se ha demostrado que ellas fueran teratógenos humanos y el riesgo máximo de ocasionar defectos congénitos, si es que existe

* *desipramina* (Nebril, Plafonyl)
imipramina (Tofranil, Surmontil)
clorimipramina (Anafranil)
amitriptilina (Uxen, Tryptanol)
nortriptilina (Ateben)

** Serán tratadas en conjunto porque en la mayoría a de los estudios no ha sido posible considerarlas en forma independiente; los comentarios no incluyen al *dietilestilbestrol*.

tal riesgo, es sólo dos veces mayor al gestacional. Dado que hay interrogantes en relación a su capacidad teratógena, la prescripción requiere cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos.

3) Esteroides (glucocorticoides). En dosis ligeramente superiores al nivel de sustitución fisiológica causan lentitud o completa supresión del crecimiento ponderal; su efecto se encuentra relacionado con la dosis, pero al parecer los de acción prolongada, como *metilprednisona* (Deltisona B) y *dexametasona* (Decadron, Dexalergin), son más potentes inhibidores del crecimiento intrauterino, aún cuando se prescriban en dosis que pretendan efecto glucocorticoide; la *prednisona* también retrasa el crecimiento intrauterino en el hombre y la rata.

De los hechos expuestos puede deducirse que cuando sean requeridas dosis bajas de terapéutica esteroide para la madre, tal vez sea preferible el empleo de hidrocortisona o acetato de cortisona.

4) *Antineoplásicos*. Un síndrome característico de malformación fetal se ha identificado como consecuencia de la administración de inhibidores de la síntesis del ácido fólico tales como la *aminopterina* y la *metilaminopterina* (Metotrexato). Administrados como abortivos a mujeres que se someterían a una intervención quirúrgica en fecha ulterior, se observó que este tipo de fármacos era capaz de originar defectos mortales o teratógenos en los fetos.

5) *Otras drogas*

a. *Propranolol* (Noloten, Inderal, Tensiflex, Propalong): se emplea en tirototoxicosis y arritmias cardíacas en pacientes grávidas. La experiencia indica que ejerce manifiesta toxicidad so-

bre el feto, mediante dos tipos de efectos nocivos: hipoglucemia, depresión respiratoria y bradicardia, por un lado, y retraso del crecimiento uterino por el otro.

- b. *Aspirina*: esta sustancia no ha demostrado teratogenicidad, pero su efecto sobre la coagulación es evidente en el momento del parto, tanto en la madre como en recién nacido, pudiendo además condicionar desequilibrios ácido-base en este último.
- c. *Metronidazol* (Flagyl): estudios en animales demostraron que posee propiedades carcinogénicas y mutagénicas. Datos obtenidos de ensayos sobre animales y humanos realizados durante los primeros tres meses de gestación no hacen pensar en teratogénesis; si existe riesgo teratógeno, es reducido.

Factores microbiológicos. Casi todos los estudios demuestran que la infección por microorganismos durante los tres primeros meses del embarazo producen verdaderas malformaciones de órganos, pues perturban el programa de formación o desarrollo. Por ejemplo, cuando la infección por el virus de la rubéola se produce durante el primer mes, surge una frecuencia mayor de anormalidades (50%) que si ocurriera durante el segundo mes (22%) o tercer mes (6-8%) de vida intrauterina.

La lista de infecciones que causan malformaciones en el período embrionario, además de rubéola, incluye toxoplasmosis, varicela, sífilis, citomegalovirus y herpes.

Cuando la rubéola ataca después del tercer mes de embarazo y hasta el momento del parto, esta infección básicamente puede originar lesión de órganos. Este daño en etapa fetal tardía es consi-

derado más bien un tipo de lesión tisular que de malformación.

Factores físicos. El defecto característico producido por la radiación atómica es la microcefalia.

Influencias tóxicas sobre el desarrollo en el período fetal

Se conoce con la designación de "período de crecimiento fetal" a aquél que se extiende desde la octava o novena semanas de gestación, hasta la finalización del embarazo. En términos amplios, se puede decir que las drogas tomadas por la madre entre los sesenta días de embarazo y el nacimiento, generalmente no producen malformaciones importantes, pues en el neonato ya se han completado la formación de órganos y sistemas. Los efectos de los agentes que actúan en este lapso pueden incluir premadurez, aborto, lesión de órganos y tejidos y tal vez malformaciones.

Entre los agentes farmacológicos que pueden afectar al niño, es posible citar:

La *quinina* (antipalúdico prácticamente en desuso): produjo en niños y madres estados hipoacúsicos cercanos a la sordera; la *cloroquina* tiene efectos similares.

Los antibióticos también pueden originar efectos tóxicos en el feto; las *tetraciclinas* (Sigmamicina, Tetrafenicol, Campozim, Ciclotetryl, Papasine, Rutacel tetraciclina, Solustres, Tamás tetraciclina, Trexirol, Tromasin tetraciclina, Urobiotic, etc.) tienen capacidad para depositarse en los huesos del feto, sitio en el que persiste hasta inhibir en grado extremo el crecimiento óseo del feto y neonato; también produce manchado de dientes.

Los antitiroideos como *propiluracilo*,

I^{131} y otros pueden producir bocio o hipotiroidismo en el neonato.

Los *salicilatos* han originado premadurez y aborto o morbilidad fetal en unos cuantos casos de neumonitis hemorrágica.

La administración de bajas dosis de hormonas sexuales antes del parto, que al parecer no tiene efecto alguno sobre la morfogénesis cerebral, produce alteraciones a largo plazo en la función del cerebro. En términos generales, esos defectos incluyen la falta de adopción de una conducta masculina en los varones o la inducción de una conducta masculina en las mujeres.

Influencias tóxicas en el nacimiento y lactancia

El cuadro 1 nos señala diversos agentes que originan efectos nocivos en el neonato cuando se administran a la madre poco antes del parto o durante el amamantamiento.

Puede afirmarse la creencia general que casi todas las drogas que aparecen en la sangre de una mujer durante el período de lactancia, también se encuentran en su leche. El principal problema se refiere a si la ingestión de cantidades relativamente pequeñas de drogas puede producir efectos sutiles sobre el crecimiento y maduración del lactante.

El médico se halla ante un serio problema debido a los limitados conocimientos existentes acerca de los riesgos potenciales que presentan los fármacos hallados en la sangre materna, es decir que se enfrenta a la alternativa de prohibir la alimentación maternal o permitir la exposición del lactante a efectos indeseables desconocidos. La falta de datos científicos podría conducir a un nihilismo terapéutico, pero existen otras opciones.

Antes de formular prescripciones a una madre durante la lactancia, deben ser consideradas varias cuestiones: ¿Es realmente necesaria la medicación? ¿Puede una droga cuyo efecto sobre el lactante se desconoce, substituir a otra ya estudiada y sin aparentes riesgos colaterales? ¿Constituye una alternativa válida abreviar la duración del tratamiento, con el objeto de conservar sin modificación el aporte de leche?

La leche de las madres que toman psicofármacos en el período de lactancia puede afectar al niño especialmente porque los mecanismos de eliminación de éste, no funcionan correctamente. Dichos fármacos pueden ser excretados en diferentes cantidades:

1) No se encuentran en la leche materna: *amitriptilina*, *metabolitos de la nortriptilina*, *desipramina* y probablemente *imipramina*.

2) Aparecen indicios o cantidades inapreciables que no afectan al niño: *clorpromacina* (sus niveles pueden ser más altos que en el plasma materno y causar al lactante somnolencia y letargia), *tioridacina*, *mesoridacina*, *proclorperacina*, *trifluoperacina* y *tranilcipromina*.

3) Se hallan en pequeñas cantidades con un posible efecto sobre el niño: *pi-peractacina*, *haloperidol*, *clordiacepóxido*, *diacepam*, *oxacepam* y *cloracetato*. No se conocen efectos adversos con ninguno de ellos, excepto para el *diacepam*, cuya ingestión por el lactante produce cambios en el electroencefalograma, letargo y pérdida de peso. No debe administrarse esta droga a madres que amamantan, por ser metabolizado muy lentamente por el lactante. Otro tanto ocurre con las fenotiazinas, ya que es aconsejable no prescribirlas a madres en período de lactancia en virtud de su almacenamiento sumante prolongado (6 meses).

4) Se encuentran en cantidades apreciables: *meprobamato* y *carbonato de litio*. Ambas drogas requieren un control de su posible toxicidad en caso que la medicación deba ser administrada en forma continua. Las madres que necesitan una terapéutica con carbonato de litio no deben amamantar debido a que el mismo pasa en elevada concentración a la leche materna (mitad de la concentración plasmática).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wilson, J.G. (1973) *Teratology* 7: 3-15
2. Rogers, S.C., D. Wheatley, A.W. Galbraith, F.R. Smith y C. Elson (1970) *J. Psychosom. Res.* 14: 383-6
3. Nielsen, J. (1969) *Br. Med. J.* 3: 634-6
4. Rao, M.S., P. Nair y C. Pratap (1973) *Indian J. Exp. Biol.* 11: 403-4
5. Friedrich, V. y J. Nielsen (1969) *Lancet* 1: 435
6. Milkovich, L. y B.J. Van der Berg (1977) *Am. J. Obstet. Gynecol.* 125: 244-8
7. Kris, E.B. (1965) *Curr. Ther. Res.* 7: 785-9
8. Ayd, F.J.J. (1976) *Int. Drug. Ther. Newsletter* 11: 2-3
9. Moriarty, A.J. y N.R. Nance (1963) *Can. Med. Assoc. J.* 88: 375-6
10. Rawlings, W.J., R. Ferguson y T.G. Madison (1963) *Med. J. Aust.* 1: 370