



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



SUSTANCIAS QUIMICAS QUE PRESENTAN
EFECTOS TERATOGENICOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

ALEJANDRA HERNANDEZ GUZMAN



MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

280052

1999



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE : Prof. ATONATIU EDMUNDO GOMEZ MARTINEZ

VOCAL : Prof. FRANCISCO HERNANDEZ LUIS

SECRETARIO : Prof. MARIA DE LOURDES MAYET CRUZ

1er. SUPLENTE: Prof. ANDRES NAVARRETE CASTRO

2er. SUPLENTE: Prof. MARIA TERESA GUTIERREZ LUGO

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

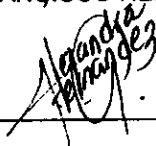
LABORATORIO 122, DEPARTAMENTO DE FARMACIA,
FACULTAD DE QUIMICA, U.N.A.M.

ASESOR



M en C. FRANCISCO HERNANDEZ LUIS

SUSTENTANTE



ALEJANDRA HERNANDEZ GUZMAN

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Le agradezco eternamente por permitirme llegar a esta meta en mi vida.

A MI MADRE

CARMEN GLORIA GUZMAN LOZOYA

Que con su legado de amor, ejemplo de honestidad, honradez y su aliento a seguir adelante, por su apoyo, comprensión, cuidados, consejos y mucha paciencia, me ha hecho más fácil mi andar y he logrado llegar hasta esta meta, y porque siempre está presente sin necesidad de expresarlo.

A LA MEMORIA DE MI PADRE

EULOGIO HERNANDEZ RAMIREZ

Porque sé que le hubiera gustado ver terminar mis estudios.

A MIS HERMANOS

Por compartir alegrías, preocupaciones y logros, sobre todo a **CARMEN HERNANDEZ GUZMAN** por el esfuerzo, apoyo (moral y económico) y confianza que me ha ofrecido, a **PATRICIA HERNANDEZ GUZMAN** que siempre camina conmigo y nunca me ha dejado sola, por su ejemplo de honestidad, constancia y dedicación al trabajo, su paciencia, sacrificio y apoyo (moral y económico), y por su participación en este trabajo.

Por todo lo que me han dado y porque sin ustedes no podría realizar nada.

A MIS SOBRINOS

Esperando ser una guía para ustedes y un apoyo.

A MIS AMIGOS

Por su valiosa amistad, y muy particularmente a EMMA, MARISOL y JOAQUINA, por compartir etapas difíciles y bonitas de mi vida.

A MI ASESOR: M en C. FRANCISCO HERNANDEZ LUIS

Por su valiosa ayuda y paciencia que me brindó para la realización de esta tesis.

A LOS PROFESORES DEL JURADO

PROF. MARIA DE LOURDES MAYET CRUZ

PROF. ATONATIU EDMUNDO GOMEZ MARTINES

Que se tomaron la molestia de revisar este trabajo.

A LA FACULTAD DE QUIMICA DE LA UNAM

Y a los profesores de la misma por su enseñanza y dedicación.

INDICE

	Pag.
Introducción.....	2
Objetivo.....	4
Capitulo 1	
Generalidades en teratogénesis y conceptos básicos sobre exposición de sustancias químicas durante el embarazo.....	5
Capitulo 2	
Sustancias teratógenas en humanos y en diversos animales de investigación.....	30
Capitulo 3	
Sustancias químicas con actividad teratógena potencial.....	58
Conclusiones.....	68
Apéndice.....	70
Bibliografía.....	74

INTRODUCCION

Uno de los aspectos importantes en la investigación de sustancias químicas que van a ser utilizadas en el campo de la medicina y alimentos son los concernientes a los efectos teratogénicos. Dentro de este ámbito, se encuentran las manifestaciones de malformación en recién nacidos atribuida a algunos compuestos usados como fármacos, drogas o aditivos de alimentos.

Desafortunadamente, la relación causal de estas alteraciones con compuestos químicos se estableció después que ocurrieron dichos eventos de forma "accidental".

Las investigaciones actuales para establecer o encontrar que sustancias pueden ocasionar malformaciones en recién nacidos no han estado exentas de dificultades; mismas que abarcan problemas metodológicos, modelos experimentales inadecuados, manejo contradictorio de los datos clínicos y epidemiológicos; y la aparición de una cantidad cada vez mayor de compuestos para consumo humano.

A pesar de ello, hoy en día se han identificado algunos compuestos como agentes causales de malformación y otros están bajo sospecha de serlo.

Por considerar que los resultados publicados sobre este tema son relevantes no sólo para el área académica, sino sobre todo para los profesionales de la química, quienes muchas veces no están conscientes del riesgos que implica el manejo de diversas sustancias, se desarrolló el presente trabajo, revisando la información de libros de texto y preferencialmente de artículos de experimentación. Con ello esperamos contribuir en la difusión de tales resultados, colocando este material para consulta de los interesados.

JUSTIFICACION

La teratogénesis es la ciencia que estudia las anomalías estructurales y/o funcionales del feto durante el desarrollo embrionario, por lo que es considerada una de las causas principales de morbimortalidad en la infancia.

Debido a su frecuencia y a sus repercusiones socioeconómicas, la teratogénesis representa un problema importante de salud. Pues se sabe que a pesar del avance tecnológico y científico que se ha observado en la medicina, aún falta mucho por descubrir en las investigaciones que se realizan al respecto.

El difundir los resultados de las investigaciones que en este campo se han realizado es importante para la población en general y profesionales. En proceso de embarazo, que al manejar diversos compuestos tengan la información para identificar a aquellos que provoquen teratogénesis, y de esta manera tomar las medidas preventivas que ayuden a disminuir en forma considerable estas malformaciones congénitas, con las consecuencias que esto conlleva.

OBJETIVO

Revisar y recopilar la información publicada sobre algunos de los diferentes compuestos químicos que causan malformaciones congénitas durante el embarazo, indicando en los casos conocidos, el mecanismo por el cual provocan dicha alteración así como el comportamiento toxicocinético y riesgo de exposición a los mismos.

“Los teratógenos químicos pueden o no ser mutágenos y los mutágenos químicos no son necesariamente teratógenos”.

anónimo

Capítulo 1

GENERALIDADES EN TERATOGENESIS Y CONCEPTOS BASICOS SOBRE EXPOSICION DE SUSTANCIAS QUIMICAS DURANTE EL EMBARAZO

Los defectos al nacimiento debidos a la acción de Teratógenos, adquieren una especial fuerza conmovedora: causan sufrimiento al más inocente de los inocentes..."

D. Stone

1.1 LAS MALFORMACIONES CONGENITAS Y LOS XENOBIOTICOS

Las malformaciones congénitas de los recién nacidos, en los siglos pasados se asociaban con eventos sobrenaturales en las diversas culturas y pueblos del mundo. La presencia de estas alteraciones era objeto de morbosidad, horror y rechazo en la población. A finales del siglo pasado, se trató de explicar este fenómeno relacionándolo con eventos de tipo hereditario. Pero no fue sino hasta los años 20 de esta centuria, cuando se empezó a relacionar la aparición de deformaciones congénitas con agentes externos; en este caso, las mujeres que recibieron radiaciones (ej. Rx) durante los primeros meses de embarazo. 7 Sin embargo, no se sospechaba que existiera relación entre la malformación congénita y sustancias químicas, pues se creía que los mecanismos de protección naturales, como la desintoxicación, la excreción y la barrera placentaria eran suficientes para proteger al embrión.

En los años 30 y 40, se empezó a mencionar que los estados de desnutrición en las mujeres embarazadas podrían causar alteraciones morfológicas en sus hijos, ya que datos registrados con cerdos en preñez con dietas sin vitamina A, indicaron la presencia de primogénitos sin ojos (anoftalmia). 7

Un evento ocurrido en 1960, dio mayor ímpetu a las investigaciones en este campo. En ese tiempo, se presentaron casos de niños nacidos con las extremidades unidas a hombros y caderas (focomelia); situación atribuida a la Talidomida, un sedante hipnótico, administrado a mujeres para aminorar algunas molestias propias del embarazo. 18

Estos acontecimientos marcaron el nacimiento de una nueva disciplina llamada teratología. Esta disciplina empieza a establecer los primeros modelos experimentales para investigar qué y cómo los compuestos químicos extraños al organismo (xenobióticos) provocaban alteraciones morfológicas. Los xenobióticos que causan estos defectos recibieron el nombre de teratógenos.

Las investigaciones en las últimas dos décadas han señalado el origen prenatal de otras alteraciones que no son de índole morfológicas tales como defectos mentales, incapacidad reproductiva, disfunción metabólica, incoordinación motora, neoplasias, disfunción inmunológica y otras alteraciones provocadas por defectos en el sistema y órganos que pueden presentarse sin manifestar cambios morfológicos detectables.

A pesar de los adelantos en las investigaciones existen casos de nacimiento defectuosos que todavía siguen siendo un misterio para la ciencia. Por esta razón, las investigaciones referentes a los efectos teratogénicos son sin duda un largo camino que aún hay que recorrer en busca de nuevas alternativas de prevención y solución de las mismas.

Una de estas alternativas sería establecer la inocuidad de los medicamentos antes de emplearlos durante el embarazo. Insistir en no automedicarse, debido a que el embarazo puede no ser reconocido durante las primeras semanas, que es cuando generalmente ocurre el daño fetal.

1.2 LOS 6 FACTORES QUE INFLUYEN EN LOS EFECTOS TERATOGENICOS SON:

1.2.1 Factores genéticos

La susceptibilidad a la teratogénesis depende del genotipo del organismo (maternal y fetal), de la especie o raza; para el caso de animales de experimentación. Se ha observado en experimentos con animales, incluso dentro de una misma camada, que embriones bajo la acción de un xenobiótico potencialmente teratogénico, no sufren alteraciones, mientras que otros muestran malformaciones o mueren. Parece ser que los genes responsables de la susceptibilidad a un fármaco determinado tienen más especificidad de órgano que especificidad sistémica. Existe, por tanto, una predisposición genética que explica las diferentes reacciones de los componentes de una misma especie ante el agente teratógeno. La variación en la respuesta se debe en parte a las diferencias en la distribución, metabolismo materno, o capacidad de un xenobiótico para atravesar la barrera placentaria.

Depende también del estado del desarrollo en que se encuentre el embrión o el feto. Generalmente, la susceptibilidad es máxima en la fase precoz de su diferenciación, y disminuye a medida que avanza la formación de los órganos. Así bien, cuando la organogénesis se ha completado, la susceptibilidad es prácticamente nula. 6

En realidad, el efecto teratogénico del genotipo materno en los niños expuestos en útero se ha estudiado muy poco. Cualquier efecto de este tipo se debe a las consecuencias metabólicas anormales de un defecto genético materno. Ejemplo de ello sería el riesgo elevado de microcefalia y defectos cardíacos congénitos en descendientes de madres con fenilcetonuria. 38

1.2.2 Acceso de teratógenos al embrión y al feto

Algunos agentes físicos, como la radiación o el ultrasonido pasan directamente a través del tejido de la madre. No así para los compuestos químicos o sus metabolitos, que el acceso es a través del fluido que circula por el cordón umbilical, una vez que atraviesa la barrera placentaria. De esta manera muchos de los compuestos o fármacos pueden pasar de la sangre materna al torrente sanguíneo fetal; como los compuestos con pesos moleculares menores a 600 dalton y de baja polaridad que atraviesan la placenta por difusión simple. El tiempo de vida media de un compuesto es de suma importancia, debido a que determina, si puede pasar de su sitio de metabolismo en el hígado de la madre al tejido del embrión. Los metabolitos que son muy reactivos no alcanzarán al feto por su inestabilidad (Figura 1). Algunos pueden ser bioactivados, en la sangre o tejidos fetales, para ejercer sus efectos dañinos.

Una vez que los xenobióticos atraviesan placenta, están disponibles para el metabolismo hepático fetal. Los sistemas enzimáticos de biotransformación en el feto se detectan en las primeras 5 a 6 semanas de gestación, y sus actividades se incrementan entre las semanas 12 a 14. 7

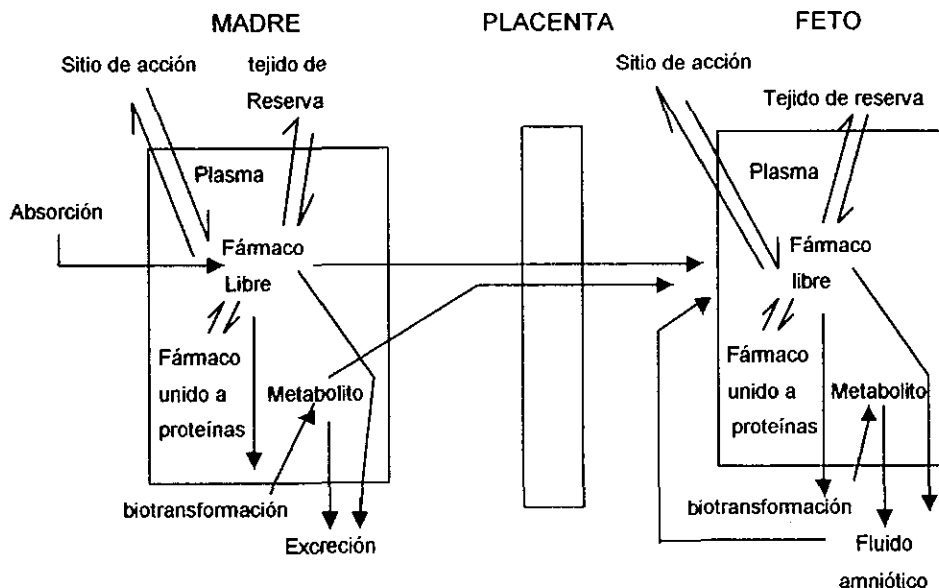


Figura 1. Paso de sustancias (xenobióticos, metabolitos) del cuerpo de la madre al feto. (Casarett and Doull's, et al. 1986).

La susceptibilidad teratológica se determina en gran parte por un balance entre la vía de eliminación del xenobiótico materno, la bioactivación embrionaria del xenobiótico y destoxificación del xenobiótico o sus metabolitos (intermediario reactivo), y la reparación de lesiones a nivel molecular o celular. 7

El embrión es relativamente susceptible a los intermediarios reactivos y los

mecanismos por esta vía teratogénica, pueden ocurrir desde la exposición a la concentración terapéutica de fármacos o probablemente concentraciones elevadas de compuestos ambientales. 32

1.2.3 Periodos críticos de susceptibilidad

Se sabe que los teratógenos ejercen su efecto cuando la diferenciación y la morfogénesis se hallan en su punto decisivo (Figura 2).

El embrión pasa por un proceso de metamorfosis y un periodo de desarrollo fetal antes del nacimiento. En la etapa de prediferenciación el embrión no es susceptible a agentes teratogénicos, aunque puede haber muerte del embrión, si todas o la mayoría de las células son destruidas. Si hay células sobrevivientes, pueden compensar el daño y formar un embrión normal. Esta etapa varía entre 5 a 9 días según la especie que se trate. (Figura 3).

En la etapa embrionaria se lleva a cabo la mayor parte de la organogénesis; las células experimentan diferenciación intensa, movilización y organización, por lo que el embrión es más susceptible a los efectos teratogénicos. Se sabe que el periodo crítico se presenta entre los días 20 y 58 de embarazo. Esta etapa termina aproximadamente en la décima cuarta semana del periodo de gestación en seres humanos, en la Figura 3 se observa el grado de sensibilidad de órganos y tejidos a efectos teratogénicos.

En la etapa fetal, no es probable que los teratógenos provoquen alteraciones morfológicas, aunque sí pueden inducir anomalías funcionales, dado que hay crecimiento y maduración funcional de los tejidos. 12

Las diversas publicaciones en teratogénesis experimental muestran que muchos tipos de compuestos frecuentemente causan malformaciones similares, si son administrados durante el periodo crítico, debido a que los eventos iniciales del desarrollo anormal generalmente ocurren a nivel subcélular o molecular. El daño no es detectado inmediatamente sino hasta que la célula muere o sufre algún cambio morfológico o funcional no letal. 12

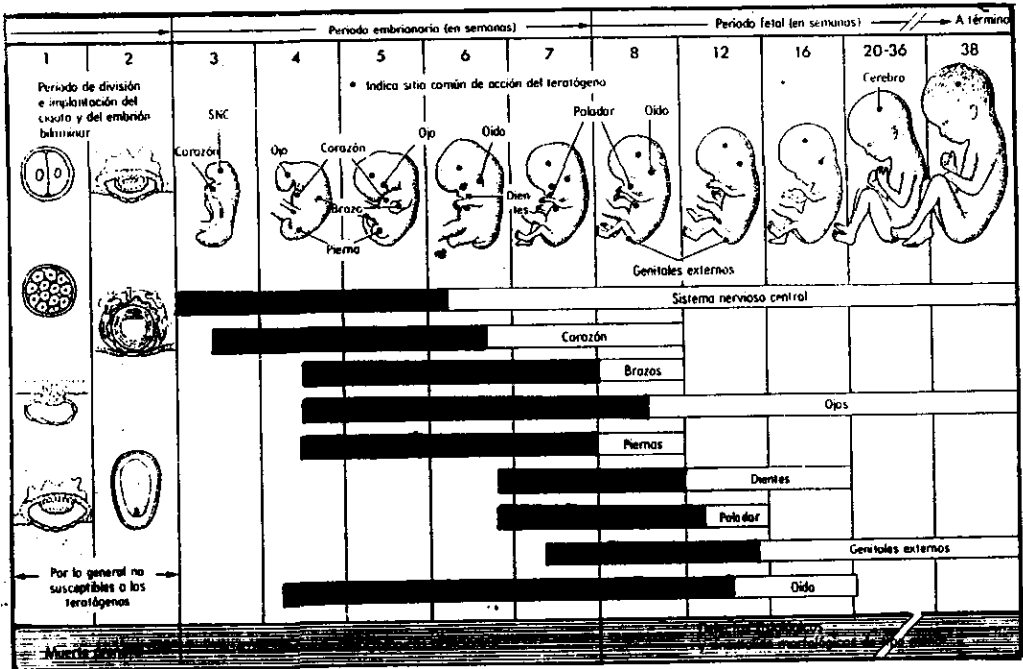
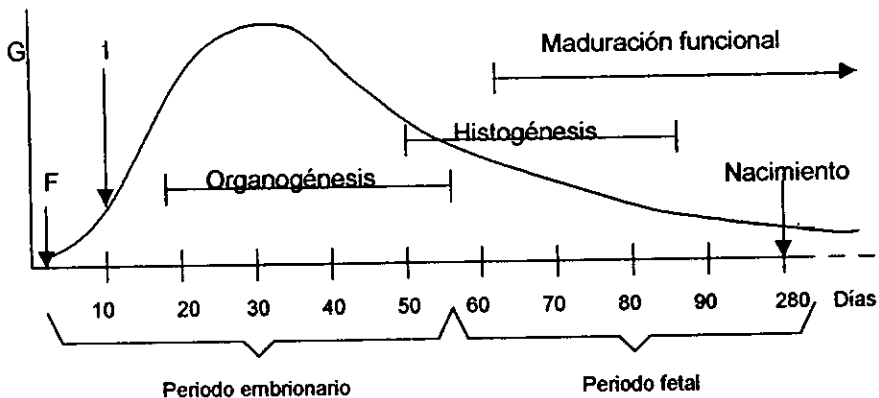


Figura 2. Representación esquemática de los periodos sensibles o críticos del desarrollo humano, la parte sombreada indica los periodos muy sensibles, y la no sombreada los menos sensibles.

Tomado y adaptado de (Keith L. Moore, et al. 1976).



G grado de sensibilidad

F fecundación

I implantación

Figura 3. Sensibilidad a efectos teratogénicos en el ser humano. Después de la fecundación, el cigoto experimenta proliferación, diferenciación y migración de células. Seguidas de las etapas de organogénesis, histogénesis y maduración funcional. (Frank C., et al. 1992):

1.2.4 Dosis

Aunque se tiene poca información con respecto a la dosis en estudios humanos, la investigación en animales ha mostrado que los efectos teratogénicos presentan una relación dosis-respuesta. Así bien, la dosis que afecta al feto está parcialmente determinada por la capacidad de la madre para metabolizar la sustancia tóxica, lo cual a su vez está influido por el propio genotipo.

Debemos tomar en cuenta que algunos fármacos al ser administrados a madres embarazadas cumplen con su propósito terapéutico, sin embargo, a estas mismas dosis, pueden causar malformaciones al embrión en gestación. 23

Con respecto a la relación de la dosis teratogénica y DL50 para la madre, se sabe que la dosis de un agente teratógeno para producir su efecto, es mucho menor a aquella dosis que le pueda producir a la madre alguna molestia que la pueda poner en alerta y evitar su exposición o consumo. Ejemplo 5-fluorodesoxiuridina

Dosis teratogénica 50 mg/kg

Dosis letal embrionaria 200 mg/kg

DL50 para la madre 1000 mg/kg

1.2.5. Alteraciones en el perfil toxocinético de xenobióticos

Las funciones fisiológicas en las mujeres embarazadas pueden modificar los parámetros toxocinéticos de algunos xenobióticos. Ejemplo de estas alteraciones sería, disminución del vaciamiento gástrico, incremento del peristaltismo intestinal, incremento en el volumen plasmático, disminución del hematocrito, incremento del agua corporal, incremento de la grasa corporal, disminución de albumina plasmática, disminución de la unión a proteínas, deficiencia de ácido fólico, incremento del flujo plasmático renal, incremento de filtración glomerular entre otras.

Uno de los parámetros toxocinéticos que más influye en el efecto teratogénico de los xenobióticos es su metabolismo. La presencia de grupos funcionales en su molécula puede dar lugar a que se lleven a cabo las reacciones de fase I

(oxidación, reducción y/o hidrólisis) para producir metabolitos de mayor polaridad que sean fácilmente eliminados del organismo.

Sin embargo, en algunas ocasiones, estos metabolitos pueden ser teratógenos dada su naturaleza electrofílica, por lo que reciben el nombre de intermediarios reactivos.

Estos intermediarios reactivos se presentan como epóxidos o carbocationes. Las enzimas que pueden generarlos son citocromo P450, Prostaglandin H sintetasa y posiblemente lipoxigenasas. Por su naturaleza electrofílica, estos intermediarios pueden reaccionar covalentemente con grupos nucleofílicos, como los tioles, presentes en proteínas, o nitrógenos presentes en el DNA o RNA. 32

En relación a la fase II del metabolismo (reacciones de conjugación o síntesis) una de las reacciones a mencionar es la glucuronidación. Esta reacción es catalizada por la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) al unir al metabolito de fase I o al xenobiótico, el ácido glucurónico, para incrementar su solubilidad en agua y facilitar su eliminación.

Por ejemplo los metabolitos hidroxilados del benzo[a]pireno (teratógeno) son eliminados en su mayoría por glucuronidación, los cuales evitan bioactivación alternativa al electrófilo tóxico. 32

Por la frecuencia y distribución en que se presenta, la glucuronidación juega un papel importante para determinar la concentración de xenobiótico libre en el plasma de la madre que pueda atravesar barrera placentaria.

Adicionalmente, se ha establecido que la UGT está prácticamente ausente en el feto, por lo que su participación como forma de detoxificación no es considerada a este nivel.

Otra reacción de fase II que participa en la detoxificación es la conjugación con glutatión. La relevancia de la misma consiste en que los intermediarios reactivos (electrófilos) son los candidatos para ser conjugados.

A manera de ejemplo, en la figura 4 se presenta de forma integrada la participación de las reacciones de fase I y II en la biotransformación de anillos aromáticos con las implicaciones de daño a tejidos con consecuencias para el embrión y/o feto. 32

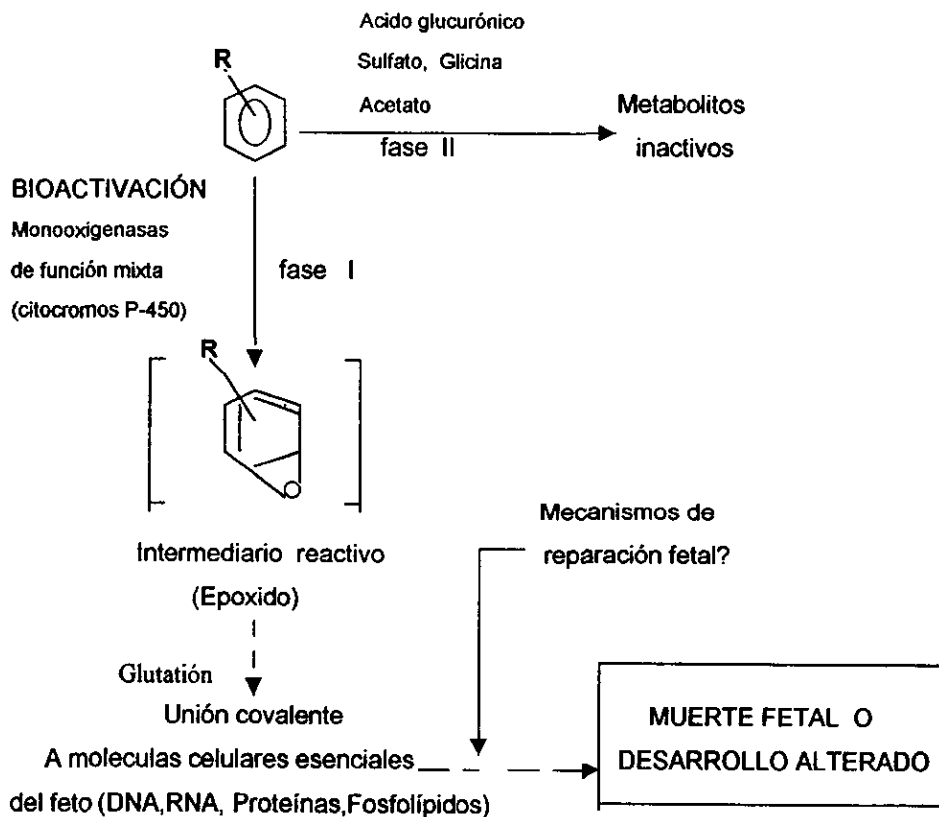


Figura 4. El papel de los electrófilos en la Teratogénesis química. (Wells Peter G., et al. 1996).

1.2.6 mecanismos de iniciación

El desarrollo anormal ocurre a nivel celular o molecular, el daño no es detectado hasta que la célula muere o sufre algún cambio morfológico o funcional a través de diferentes mecanismos que se llevan a cabo por una serie de micro y macrolesiones genéticas que interfieren con el proceso mitótico. Estas lesiones provocan alteraciones en la integridad y funcionalidad de los ácidos nucleicos.

Así mismo se presentan falta de precursores o substratos normales, fuentes energéticas y balances osmolares alterados, lo que origina cambios en las características de las membranas e inhibición enzimática. Todos estos cambios nos llevan a un proceso patológico en el que se va a encontrar una muerte excesiva de células, por faltas en su interacción y biosíntesis reducidas, que impiden la migración celular y por lo tanto provocan una desorganización mecánica de los tejidos. Estas alteraciones van a dar como resultado una disminución de células que impidan la morfogénesis y maduración funcional, dejando como consecuencias desbalances en el crecimiento, y finalmente obtener un embrión anormal.

Existen muchos ejemplos probados en animales experimentales y cierto número de ejemplos sospechosos en seres humanos de diferencias genéticas en la respuesta a un teratógeno.

Actualmente, se han hecho estudios in vivo e in vitro, que son basados principalmente en modelos con roedores; estos proponen que muchos xenobióticos potencialmente embriotóxicos son proteratogenos, y que deben ser bioactivados por enzimas tales como el citocromo P450, peroxidasas, y prostaglandina H sintetasa, a intermediarios reactivos (Figura 5).

Generalmente, esos intermediarios reactivos son electrófilos o radicales libres, los cuales pueden unirse covalentemente a macromoléculas celulares embrionarias tales como DNA, proteínas y lípidos, alterando su función celular de forma irreversible. 32

La teratogénesis se asocia con un nivel elevado de metabolitos oxidantes, que en condiciones normales son eliminados por la enzima epóxido-hidrolasa; ésta parece ser una enzima polimórfica con variantes de baja y alta actividad. 32

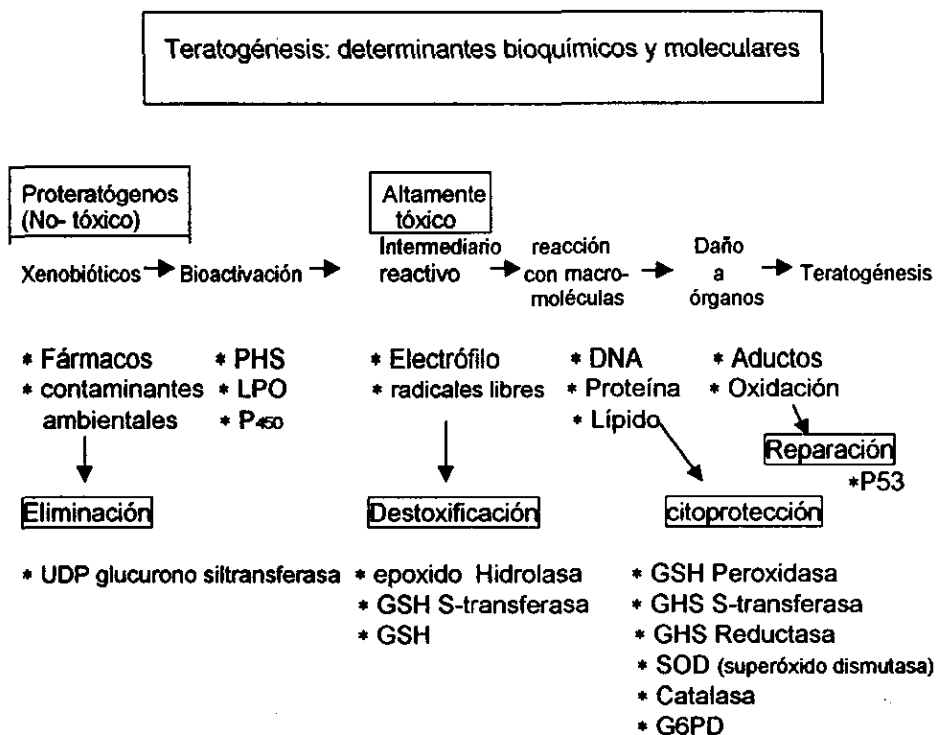


Figura 5. Postulado molecular y bioquímico, predisposición individual y químicos Teratogénos. (Wells Peter G., et al. 1996).

Otro modo de acción de los teratógenos es la inhibición de enzimas, debido a que los inhibidores de enzimas por ejemplo, 5-fluorouracil pueden inducir malformación a través de la interferencia con la diferenciación o el crecimiento, inhibiendo la timidilato sintetasa. Otros ejemplos son, la 6-aminonicotinamida, que inhibe la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, y los antagonistas de folato, que inhiben la deshidrofolato reductasa.

Los compuestos químicos que inhiben la actividad de las enzimas que participan en el metabolismo normal, provocan alteraciones en el desarrollo de los fetos. 32 Según estudios en roedores, un mecanismo teratogénico puede involucrar peroxidasas, y bioactivación por un radical libre (intermediario). Aunque los citocromos P450 son los más probables de jugar un papel en la teratogénesis, donde la actividad embrionica durante la embriogénesis puede llevarse a cabo en un 10 a 40%, así como también un 70% o más de niveles en adulto, dependiendo en el citocromo P450 de la especie.

Los radicales libres y el estrés oxidativo, estan relacionados con la teratogénesis. En estudios actuales se ha visto, que un número de xenobioticos inician teratogenicidad vía bioactivación y la formación directa de un radical libre , y/o la subsecuente formación indirecta de especies oxidante reactivas.

Las peroxidases tales como la Prostaglandina H Sintetasa y las Lipoxigenasas son particularmente atractivas como enzimas embrionarias. putativas porque, a diferencia de los P450, están presentes en altas concentraciones.

Los radicales libres de xenobióticos y/o especies oxidantes reactivas, pueden oxidar a moléculas dianas tales como DNA, Proteínas, y Lípidos en un proceso referido al estrés oxidativo. Lo cual se piensa que altera potencialmente la función celular, provocando teratogénesis o muerte en el útero.

En el estrés oxidativo también están implicados la Glutation peroxidasa, selenio (Se), y la glucosa -6- fosfato deshidrogenasa. La Glutation peroxidasa dependiente del (Se), utiliza Glutation como cofactor, y detoxifica Peroxido de Hidrógeno (H_2O_2) así como Lípidos hidroxiperoxidos (LOOH) (Figura 6). Se demostró que una deficiencia de Se en la dieta de ratones preñados provocó mayor susceptibilidad a teratogénesis por Fenitoína y una disminución máxima de Glutation peroxidasa. Esta susceptibilidad teratológica fue abatida al administrar Se, el cual restaura la actividad de la Glutation peroxidasa.

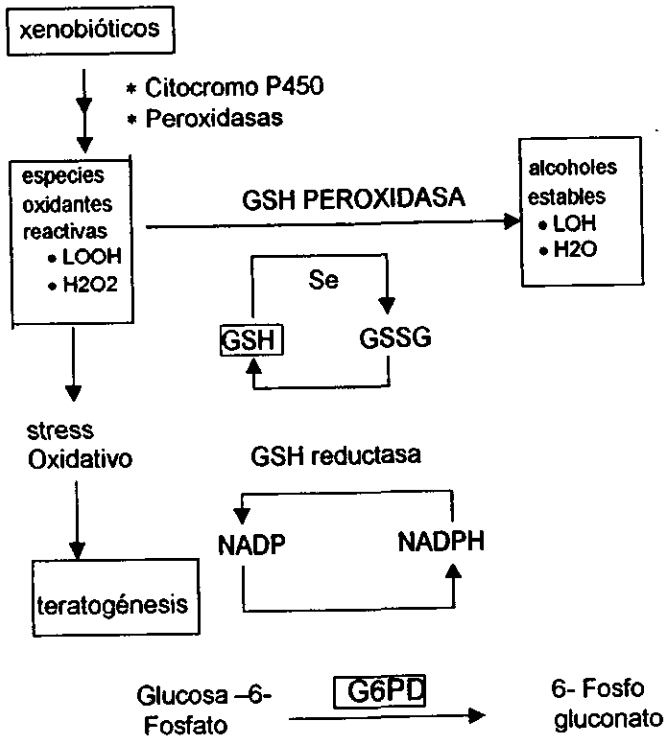


Figura 6. La Glucosa-6-Fosfato deshidrogenasa (G6PD) en citoprotección embrionica contra teratogenos oxidativos. (Wells Peter G., et al. 1996).

Diversos compuestos químicos son teratogénicos porque interfieren con la replicación, la transcripción o la traslación del RNA.

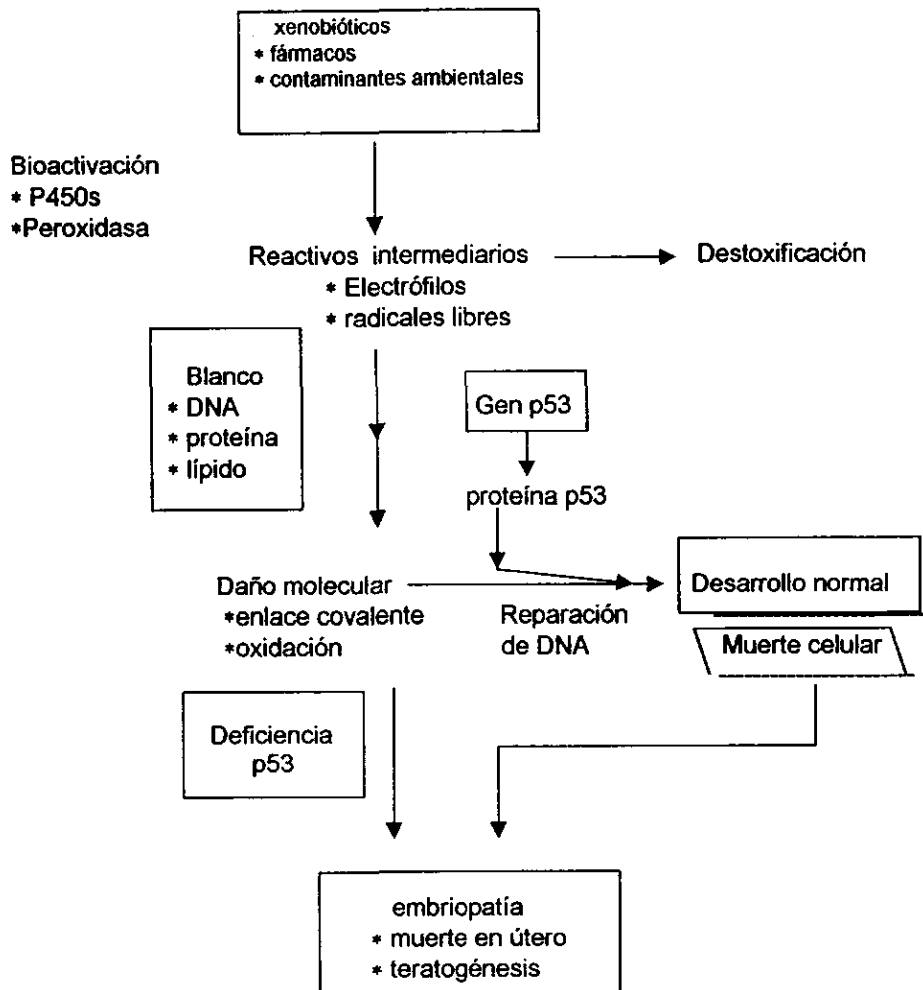


Figura 7. La reparación del DNA y el gen p53 en el daño ocasionado por teratógenos.

(Wells Peter G., et al. 1996).

Como por ejemplo los compuestos alquilantes, antimetabolitos, agentes de intercalación y antagonistas de aminoácidos; otros ejemplos conocidos son la arabinosin citosina, la cual inhibe la DNA-polimerasa, y la 6-mercaptopurina la cual detiene la incorporación de adenina y guanina al DNA.

Algunos de éstos son activos por sí solos, otros requieren de bioactivación, como la aflatoxina y la talidomida.

Moléculas tales como el DNA, proteínas, y lípidos que actúan como dianas potenciales. En general el tipo de daño molecular iniciado por xenobióticos incluye:

- Unión covalente de electrófilos primarios, pero en algunos casos radicales libres, intermediarios reactivos, y
- Estrés oxidativo iniciado por radicales libres, provocando oxidación en células u órganos diana.

Los xenobióticos que detienen los procesos de reparación del DNA, o los que inhiben el proceso de polimerización de la tubulina, necesaria para la formación del huso, son el 5-fluorouracilo el cual inhibe la timidilato sintetasa; la hidroxiaurea que inhibe la ribonucleasa difosfato reductasa; y la citosina arabinosa que inhibe la DNA polimerasa.

La Figura 7. Presenta un esquema general involucrando la reparación celular (reparación del DNA) por daños ocasionados por xenobióticos incluyendo fármacos y compuestos químicos ambientales, relacionando anomalías fetales y/o anomalías iniciadas por diferentes teratógenos (deficiencia de p53). 32

1.3 TERATOGENESIS CONDUCTIVA

En 1973 se publicó la definición de teratogénesis como la manifestación misma de la muerte, la malformación, el atraso en el crecimiento o la función anormal en el descendiente como resultado de una perturbación reciente. 9

La Tabla 1, muestra los principios básicos de teratogénesis y toxicología en desarrollo esbozados de los trabajos de Wilson y sus sucesores.

En el principio 4, se hace referencia a los períodos de vulnerabilidad, que es uno de los que más distinguen a la teratogénesis.

Tabla. 1

Conceptos básicos de teratogénesis y toxicología del desarrollo.

1. Relación embrión / efectos tóxicos, en el feto se expresan como muerte, malformación, desorden en el crecimiento o función anormal
 2. Relación embrión / efectos tóxicos, en el feto son una función de la dotación genética del organismo y su ambiente
 3. Relación embrión / efectos tóxicos, en el feto son una función de la dosis del agente que alcanza el tejido del centro
 4. Relación embrión / efectos tóxicos, en el feto son una función de la etapa de desarrollo del organismo al momento de la perturbación. El período más sensible ocurre durante la organogénesis (embriogénesis)
 5. El desorden en el desarrollo observado es la expresión final del mecanismo molecular de la perturbación, la cual excede las influencias compensatorias de las capacidades reconstructivas intracelulares y las reservas de células.
-

(Charles V. Vorhees, et al. 1989).

Fue hasta el año de 1970 que la teratogénesis conductiva ganó credibilidad; gran cantidad de conceptos fueron retomados en éste campo por medio de exploraciones emprendidas, mismos que se muestran en la Tabla 2. Tal vez el más importante, es el principio 1, puesto que proviene de estudios recientes que demostraron que para el sistema nervioso, la ventana de vulnerabilidad para perturbar puede no ser separada, como podría ser por malformaciones en el periodo de organogénesis.

Tabla. 2

Contribuciones surgidas de la Teratología Funcional / Conductiva.

1. Las perturbaciones evolutivas en el sistema nervioso tienen un período prolongado de susceptibilidad, la cual se extiende más allá de la organogénesis. Para el Sistema Nervioso Central incluye los sucesos de:

- a. Neurogénesis
- b. Diferenciación neuronal y migración
- c. Arborización y sinaptogénesis
- d. Organización funcional sináptica
- e. Mielinación
- f. Gliogénesis, migración glial y diferenciación glial

El período más sensible es durante la organogénesis, la vulnerabilidad se extiende a través de los períodos fetal, neonatal y en la infancia. Las perturbaciones más frecuentes en el desarrollo del sistema nervioso no se manifiestan en la malformación del mismo, sino en anomalías funcionales. Tales defectos con frecuencia son no detectables en el nacimiento.

2. Hay una relación ordinaria que consiste entre las diferentes manifestaciones de la toxicidad en desarrollo, pero hay excepciones notorias en la mayoría de las sustancias de abuso.

(Charles V. Vorhees, et al. 1989).

Simultáneamente nuevos datos revelaron una segunda generalidad; la curva de dosis-respuesta para desordenes funcionales se sitúan en la izquierda de aquellas para malformaciones y muerte fetal. La figura 8, muestra la forma tradicional, la cual se compara con la nueva forma introducida por la teratogénesis conductiva como se muestra en la figura 9.

Con estas figuras se logró apreciar más la importancia de la dosis-respuesta en relación sobre la sensibilidad y vulnerabilidad de perturbación de las sustancias químicas y algunos fármacos en los periodos del embrión y el feto, en las figuras anteriores no sólo se observa que los teratógenos pueden causar muerte y malformaciones congénitas sino que también disfunción, por lo que actualmente la teratogénesis es considerada como el estudio de las anomalías estructurales o funcionales que se producen durante el desarrollo embrionario.

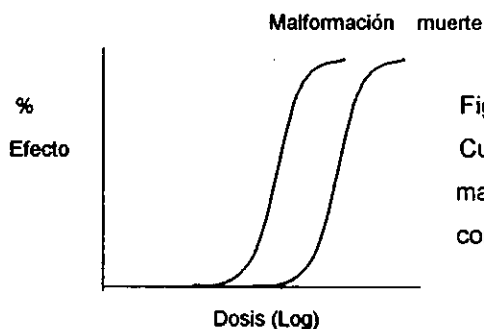


Figura 8.
Curvas teóricas de dosis-respuesta para malformaciones congénitas y muerte fetal como se conocían tradicionalmente

Disfunción malformación muerte

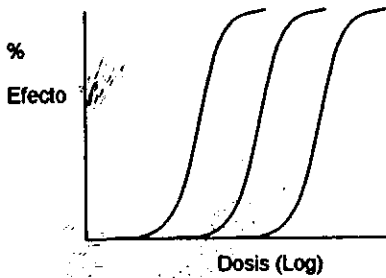


Figura 9.

Curvas teóricas de dosis-respuesta para malformaciones congénitas y muerte fetal como se conocían tradicionalmente en relación a la curva de desordenes funcionales.

Dentro de la Teratología es también importante el útero ya que si bien sabemos éste desempeña un papel de suma importancia en la reproducción humana, y desde el ascenso de los espermatozoides, la preparación del músculo endometrial para la fertilidad, durante el periodo gestacional y hasta la expulsión fetal en el momento del parto, es el centro de la actividad funcional reproductora. Aunque la placenta y el líquido amniótico estén más ligados con el feto, es el útero el principal órgano responsable (aunque no el único) del bienestar fetal. 9

Asimismo, es importante tener en cuenta que existen una infinidad de causas, por las que el feto está expuesto a un elevado número de agresiones, y lesiones, que ponen en constante peligro su desarrollo y funcionalidad.

Algunas malformaciones congénitas son producidas por factores genéticos, otras por factores ambientales como por ejemplo agentes infecciosos (virus), agentes físicos (rayos x) o químicos (medicamentos), deficiencia nutricional (vitamina A, aminoácidos); aunque en realidad se podría decir, que las más comunes son resultado de la interacción compleja de factores genéticos y ambientales. El tipo de anomalía en la teratogénesis es determinado por el estado de desarrollo del feto en el momento de la exposición, por lo que hay periodos críticos para diferentes malformaciones de órganos y sistemas. 28

La teratología se ha desarrollado como una ciencia experimental relacionada a la descripción anatómica de las malformaciones congénitas.

Los xenobióticos contribuyen a los resultados adversos en los productos de las mujeres embarazadas, estos resultados asociados a los defectos prenatales son enfatizados como un daño directo conjuntamente para el adolescente o para la productividad del adulto y el sistema endócrino.

Aunque a menudo y tempranamente se reportan abortos espontáneos de embarazos de 20 semanas, esto solo representa el 15 % de todos los embarazos reconocidos. 28

En la actualidad se continúan estudios para adquirir nueva información que pueda ser benéfica para investigaciones futuras diseñadas para descubrir, tratar y prevenir, malformaciones congénitas y desórdenes funcionales (teratogénesis del desarrollo).

Capítulo 2

SUSTANCIAS TERATOGENAS EN HUMANOS Y EN DIVERSOS ANIMALES DE INVESTIGACIÓN

Un Teratógeno puede causar un efecto específico, cuando la exposición ocurre sobre un número definido de días después de la concepción.

Stanley E.

2.1. SUSTANCIAS QUIMICAS TERATOGENAS SELECCIONADAS

En 1978 se informó que había 4000 000 compuestos químicos diferentes, y de esos, alrededor de 50 000 a 60 000 eran de uso comercial, y al menos alrededor de cien nuevos y diversos compuestos se adicionaban a esta lista cada año.

Se ha estimado que la exposición a sustancias químicas (incluyendo fármacos) es la responsable de 5 a 10% de casos de desarrollo anormal observado en niños. Defectos congénitos se presentaron en la cría de animales e incrementaron directamente la mortalidad perinatal; por ejemplo, hay mínimo 172 diferentes defectos congénitos descritos en el ganado vacuno, de los cuales, 100 pueden ser causados ya sea por alteraciones o por la influencia de factores ambientales, y solo 72 son de origen desconocido.

De los compuestos en nuestro ambiente, aproximadamente de 1000 a 2000 han sido estudiados como teratógenos. 18

La mayor parte de los métodos in vivo e in vitro involucran estudios de efectos de exposición embrionica durante el periodo de organogénesis.

Como se había mencionado, el término teratógeno se refiere a compuestos que causan efectos adversos tales como embrioletalidad, retardo en el crecimiento, anomalías estructurales y defectos funcionales.

Existen muchas sustancias químicas que han sido reportadas como inductoras de malformaciones congénitas en experimentos realizados con animales de laboratorio y en seres humanos; algunos de los cuales comprenden fármacos como los anticonvulsivos, antimetabolitos, contaminantes ambientales. Algunos fármacos están totalmente probados como teratógenos en humanos.

Sin embargo, en la actualidad se ha hecho costumbre la automedicación en todos los niveles socioeconómicos, sin medir consecuencias, ya que se realiza de una manera indiscriminada e ignorante, por parte de la población que no tiene conocimiento de ellos.

Como antes se ha mencionado, se debe establecer la innocuidad de medicamentos y sustancias químicas antes de emplearlos durante el embarazo; así como también se debe insistir en el abandono de la automedicación durante la procreación, y restringir más la venta de los medicamentos (por ejemplo solo vender con receta) debido a que el embarazo muchas veces puede no ser reconocido durante el primer trimestre, que es cuando comúnmente ocurre el daño fetal.

Los compuestos que deben evitarse durante el primer trimestre del embarazo son:

- Fármacos antineoplásicos (anomalías y aborto): aminopterina, clorambucil, melfalán, metotrexato, yodo radiactivo, ciclofosfamida, 6-azauridina, 5-fluorouracilo.
- Antihistamínicos y antieméticos: clorociclizina, ciclicina, medicina.
- Antibióticos: anfotericina B, mitomicina.
- Alcohol, tabaco, cafeína

Medicamentos que deben evitarse durante todo el embarazo y el periodo neonatal:

- Hormonas sexuales (masculinización y edad ósea adelantada): andrógenos, estrógenos, progestágenos, esteroides anabólicos.

- Medicación para el acné (microcefalia, hidrocefalia, defectos cardiacos y otras anomalías importantes): retinoides, accutane.
- Medicamentos antitiroideos (bocio, retraso mental): yoduro de potasio, propiltiouracilo, metimazol.
- Corticosteroides: paladar hendido.
- Agentes antidiabéticos (anomalías): Exceso de Insulina (por la hipoglucemia), acetohexamida, cloropropamida, fenformín, tolbutamida.
- Anticonvulsivos: fenitoína, (retraso mental, defectos cardiacos, paladar hendido, anomalías faciales, anomalías dactilares (síndrome de la fenitoína), ácido valproico (malformaciones múltiples que incluyen defectos del conducto neural).
- Agentes quimioterapéuticos: estreptomina (sordera), sulfonamidas (kernicterus), cloramfenicol (muerte), novobiocina (hiperbilirrubinemia), nitrofurantoína (hemólisis) tetraciclinas (inhibición del crecimiento óseo, pigmentación de los dientes), cloroquina (daño a la retina) y quinina (trombocitopenia).
- Anticoagulantes (muerte fetal o hemorragia): dicumarol, etil biscumacetato, warfarina.
- Medicamentos que lesionan al SNC: morfina y heroína (muerte convulsiones, temblores), meprobamato (retraso en el crecimiento), fenobarbital (hemorragia), fenotiacinas (hiperbilirrubinemia).

- Medicamentos cardiovasculares: NH₄Cl (acidosis), hexametonio (ileoneonatal, reserpina (congestión nasal, depresión), tiacidas (trombocitopenia).
- Analgesicos: salicilatos (hemorragia neonatal), acetaminofen (daño hepático).
- nicotina y etanol: afectan el crecimiento y el desarrollo mental.

En la Tabla 3. Se enlistan algunos teratógenos tanto en humanos como en animales, tales como la Talidomida, anticonvulsivos como la Fenitoína, que causa retraso mental, defectos cardiacos, paladar hendido, anomalías faciales, anormalidades dactilares el llamado "Síndrome de la Fenitoína" y el Acido Valproico que causa malformaciones múltiples que incluyen defectos del conducto neural.

Tabla 3.

SUSTANCIAS QUÍMICAS TERATÓGENAS SELECCIONADAS

1. Aminopterina	2. Acido valproico
3. Cocaína	4. Difenhidantoina
5. Etanol	6. Fenitoína
7. Hormonas	8. Metales
9. Metotrexato	10. Nicotina
11. Talidomida	12. Trimetadiona
13. Warfarina	

1. AMINOPTERINA

Nombre químico:

Ácido N-[4-[[[(2,4-diamino-6-pteridinil) metil] amino] benzoil]-2- glutámico.

Uso : Rodenticida

La aminopterina es un antimetabolito que actúa como antagonista del ácido fólico, e inhiben la dehidrofolato reductasa dando como resultado la muerte celular durante la fase S del ciclo celular. En algunas ocasiones se emplea como antineoplásico en el tratamiento de la leucemia aguda, y para la inducción de abortos terapéuticos.

Se sabe por estudios experimentales, que los antimetabolitos del ácido fólico son abortivos y producen teratogénesis en animales y en seres humanos.

Las principales malformaciones que se presentan son, anencefalia, trastornos del SNC , defectos esqueléticos y paladar hendido,. Existen al menos tres informes de niños expuestos a fármacos en el útero que desarrollaron retardo en el crecimiento, osificación craneal anormal y reducción de las estructuras del primer arco bronquial. 6

2. ACIDO VALPROICO

Nombre químico: ácido 2-propilpentanoico

Uso: antiepiléptico

El Ac. Valproico es un ácido graso simple de ocho carbonos y cadena ramificada, que se emplea como anticonvulsivo. Este fármaco es implicado como teratógeno

en humanos, ya que estudios epidemiológicos sugieren que el uso del mismo en la preñez puede ser asociado con un incremento en la incidencia de espina bífida, defecto estimado que ocurre en 1% - 2% en embarazadas que son tratadas con esta sustancia. Los mecanismos de este defecto embriotóxico son desconocidos, no obstante se ha sospechado de alteraciones en el metabolismo del folato. 16

Se realizó un experimento con el ácido Valproico, para conocer el potencial embriotóxico, y definir malformaciones (esqueleticas) tanto en ratas como en ratones, expuestos a la mitad de la preñez y al término del periodo fetal. Se encontró una alta frecuencia de embriones malformados (84%), defectos somáticos (36%) y malformaciones del corazón (20%).

Aunque los embriones de rata fueron menos sensibles, a una dosis de 300 mg/kg, las malformaciones fueron similares a lo observado en los ratones.

Más de un 84% de fetos de ratón de hembras tratadas con la más alta dosis, manifestaron una deformación encefálica, así como también el esqueleto axial fue también severamente afectado (también en fetos de ratones de madres expuestas a 150 mg/kg.). En bajas dosis produjo solo malformaciones esporádicas.

Se demostró en ambas especies que el sistema del esqueleto axial es muy sensible a los efectos teratogénicos del ácido valproico. Las malformaciones del sistema esquelético son los efectos prenatales más comunes en la exposición de éste compuesto.

Con la farmacocinetica, se tienen datos disponibles para hacer comparación entre especies (rata, ratón, changos); observando grandes diferencias en el valor de

concentración máxima y el área bajo la curva después de administrar dosis comparables. La concentración máxima es la del ratón y el área bajo la curva en el mono, mientras la valoración medida en la rata fue de un valor intermedio. 26

3. COCAÍNA

Nombre químico:

[1R-(exo,exo)]-3-(benzoiloxi)-8-azabicyclo[3.2.1.]octano-2-carboxilato de metilo.

Uso: anestésico local aplicada tópicamente a las mucosas.

La cocaína es un estimulante del SNC, altera el comportamiento tanto condicionado como no condicionado de forma relacionada con la dosis, sobre todo en dosis altas, la cocaína produce convulsiones y muerte.

El abuso de su consumo provoca varias lesiones pulmonares que son producidas por las diferentes rutas usadas, así como también múltiples problemas obstétricos durante el embarazo tales como anomalías en el parto con daño cerebral y lesiones teratogénicas debido a su consumo. 29

Se ha dado un incremento en el uso de cocaína en mujeres en la edad maternal, por lo que se ha reportado un incremento en abortos. Se han realizado experimentos con ovejas preñadas sobre los efectos de cocaína en el flujo sanguíneo uterino y la oxigenación fetal. Administrando dosis de cocaína por vía intravenosa, produciendo un incremento de dosis-dependiente en la presión de sangre materna y concomitante disminución en el flujo de sangre uterino. Y mientras la exposición a dosis simple resultó un significativo decremento en el flujo

uterino por duración en exceso de 15 min. La disminución de flujo de sangre uterina resultó en hipoxemia fetal, hipertensión y taquicardia las cuales fueron más severas. 17

El consumo incrementado de cocaína en los E.U. y el resto del mundo creó gran interés acerca de sus efectos en fetos y neonatos de embarazadas con abuso a esta sustancia. Hay una variación en los efectos en neonatos como son: retraso de crecimiento fetal, microcefalia, funciones neurológicas anormales, microoftalmia y complicaciones obstétricas maternas. En éste estudio, el efecto de la administración prenatal de cocaína fue evaluado microscópicamente en la retina de los fetos de rata (Wistar). Fueron preñadas 25 ratas, inyectadas intra-peritonealmente con una solución acuosa de cocaína usando una dosis diaria de 30 mg/kg durante el tiempo de gestación.

Se sacrificaron las ratas a los 21 días , y se obtuvieron los fetos para su evaluación. Los estudios histopatológicos de las retinas en microscopio electrónico mostraron edema intersticial, áreas reducidas de células alargadas hipercromáticas, y fue significativamente menor el número de células en las retinas de las ratas expuestas a esta sustancia que con aquellos fetos de ratas control. En cuatro casos, se observaron lesiones teratogénicas en la retina, por lo que el desarrollo de ésta en fetos prenatalmente expuestos se ve afectado.

El efecto del uso de cocaína por la mujer embarazada sobre el feto e infantes neonatos es nocivo y de gran relevancia en salud pública. Las complicaciones médicas más comunes del abuso de cocaína en el humano son: hipertensión, convulsiones, paro respiratorio, lesiones cardiacas, testiculares, y falla renal.

El abuso de la cocaína en paciente obstétrico está asociado con incremento de aborto espontáneo. En humanos, la exposición prenatal a la cocaína puede resultar en un incremento de defectos de nacimiento, tal como vasos tortuosos en el ojo, anomalías mayores y menores craneofaciales, infarto cerebral, hidronefrosis, signos y síntomas neurológicos tales como temblores, rigidez en extremidades, hiperactividad, electroencefalograma anormal, ataques, orientación anormal, función sensora alterada e incapacidad motora.

La dosis empleada de cocaína en el presente estudio, produjo una gran disminución en el número de células de la retina en fetos prenatalmente expuestos; esta disminución, puede tener consecuencias en la retina de la rata, algunos investigadores han descrito que las células ganglionares normales declinan su desarrollo en un 35% en los primeros 4 días después de que nacen. 25 Isenberg encontró anomalías en el iris de neonatos, causada por vasoconstricción secundaria inducida por cocaína; Silva Araujo, reportó hemorragias retinales, necrosis isquémica en el estrato de la fibra del nervio y crecimiento anaplástico en la retina. Resultados muy similares a los reportados en infantes que fueron expuestos a cocaína, quienes presentaron hipoplasia óptica con displasia colateral de disco, retina bilateral, coloboma y microftalmia con disgenesia retinal. Estas lesiones destructivas parecen tener una base vascular y pueden ocurrir sólo en la gestación.

La cocaína es un potente vasoconstrictor lo cual con frecuencia trae respuesta hipóxica, resultando en edema, hemorragia y daño en el tejido. 25

Los reportes de infantes expuestos a cocaína revelaron una migración neuronal en el cerebro, lo cual puede ser relacionado al desarrollo desconocido de estratos retinales observados en el estudio.

Se mostró también que la exposición prenatal a éste compuesto causa inhibición de la síntesis de DNA durante el desarrollo cerebral, y la división de las células es retrasada por el efecto de la cocaína.

Todos estos datos sugieren que los daños inducidos por la cocaína en el desarrollo de neuroblastos del SNC puede resultar en parte de la interferencia directa con el desarrollo del DNA, lo que altera y retrasa la replicación neural. 25

4. DIFENILHIDANTOINA

Uso: anticonvulsivo.

La Difenilhidantoína es un anticonvulsivo, es considerado como el agente causal de 105 malformaciones en recién nacidos expuestos a éste medicamento.

Dichas anomalías son calificadas como el síndrome fetal por difenilhidantoína, en el que se presentan microcefalias, ptosis, estrabismo, hipertelorismo, agenesia, defectos del conducto nasolagrimal, coloboma del iris, retinosquisis, paladar hendido, irregularidad en los dientes, malformaciones vertebrales, escoliosis, defectos cardiacos, retardo en el crecimiento y desarrollo, alteraciones del lenguaje y retraso mental. De tal manera que comparados con la población en general, los niños con este síndrome presentan un riesgo dos o tres veces mayor de padecer malformaciones cardiacas y cinco a diez veces la posibilidad de presentar paladar hendido. Además, se debe de tomar en cuenta la asociación de

factores con respecto a los cuadros epilépticos de la madre que puedan contribuir a la etiología de las malformaciones en el niño. 38

5. ETANOL

Nombre químico: Etanol (La palabra alcohol es usada en referencia al Etanol)

Uso: se le utiliza como depresor del SNC.

Los efectos anómalos del alcohol en el feto son conocidos durante más de cien años y observados cada vez con mayor frecuencia en la actualidad pues el incremento de alcoholismo en mujeres embarazadas es muy notable en las últimas décadas,

Los efectos nocivos del alcohol en el feto en desarrollo se conocen desde hace al menos 20 años. El consumo de alcohol por parte de la madre se reconoce como quizá la principal causa de retraso mental. Las consecuencias de la exposición al alcohol también incluyen retraso en el crecimiento prenatal y posnatal, características faciales y defectos esqueléticos (incluyendo anomalías en las articulaciones) y cardíacos. Existe relación dosis-respuesta: los niños cuyas madres beben más, presentan alteraciones fenotípicas más grave. Las posibles diferencias en cuanto a la influencia de la variación genética en el metabolismo del alcohol no se han documentado. A diferencia de otros teratógenos, los efectos nocivos de la ingestión materna de alcohol no se restringen a un periodo sensible del embarazo temprano, sino que se extienden a toda la gestación. 38.

En general los niños con síndrome fetal alcohólico (SFA) evolucionan con retraso en el crecimiento y disfunción cerebral. Las malformaciones predominantes del

SFA son fisuras palpebrales cortas, nariz hipoplásica, maxilar superior aplanado, labio leporino, retrognatismo en niños, micrognatismo en adolescentes y anomalías en pabellones auriculares. Las evidencias existentes atribuyen el efecto teratógeno a la molécula de etanol y a su metabolito el acetaldehído.

Se determinó la asociación entre el consumo moderado de alcohol el primer trimestre de embarazo y el riesgo de aumento de malformaciones fetales, evaluando:

- Mujer embarazada
- Consumo moderado de alcohol (mayores de 2 bebidas/ 2 bebidas por persona/ día)
- Estudios de casos control
- Presencia de un grupo de abstinencia (0 a 2 bebidas /semana).
- Resultados, incluyendo menores o mayores malformaciones
- El estudio incluyó la evaluación de 130, 810 consecuencias, de las cuales 8 son resultados de embarazadas, 24,007 en el grupo moderado de alcohol y 106,803 en el grupo control

En 1998 se estableció que el consumo moderado de alcohol durante el primer trimestre de embarazo no es asociado con el aumento de riesgo de malformaciones en el feto.

El síndrome fetal alcohólico caracterizado por pre y post natal, con retraso en el crecimiento, dismorfología facial, aborto espontáneo y disminución en peso, fue

reconocido en el año 73, como una consecuencia de exposición crónica al alcohol durante el embarazo.

La proporción de probabilidad para mayor malformación entre la usuaria de alcohol moderado que indica que no hay incremento de riesgo de malformación fetal asociada fue de 1.01 (tabla 4); cantidad con el consumo moderado de alcohol maternal.

Tabla 4. Resultados de estudios comparando la incidencia de malformación fetal en madres con consumo moderado de alcohol.

Tipo de estudio	Expuestas	Defectos congénitos		Proporción de probabilidad.
		Si	No	
Caso-control	Si	166	7191	1.05
	No	1701	77279	
	Total	1867	84470	
Serie	Si	4	474	9.09
	No	0	479	
	Total	4	953	
Serie	Si	5	63	2.3
	No	2	58	
	Total	7	121	
Serie	Si	4	158	0.37
	No	17	247	
	Total	21	405	
Serie	Si	18	110	1.59
	No	14	136	
	total	32	246	
Serie	Si	1187	14108	0.99
	No	1336	15778	
	Total	2523	29886	
Serie	Si	14	505	1.13
	No	233	9523	
	Total	247	10028	

Basándose en los resultados obtenidos, el estudio realizado señala que el consumo de alcohol moderado en el primer trimestre de embarazo no aumenta el riesgo de malformaciones mayores. 33

6. FENITOÍNA

Nombre químico:

5,5-difenil-2,4-imidazolidinadiona

Uso: La Fenitoína es un anticonvulsivo y depresor cardiaco, es empleado generalmente en el tratamiento de todas las variantes de epilepsia, y como antiaritmico.

Hace 40 años, la anemia megaloblastica fue la primera reportada en pacientes epilépticos con terapia anticonvulsantes. Después se encontró que la anemia era corregida por la administración de folato, por lo que se creyó que se debía a la deficiencia del mismo. Estos efectos fueron relacionados tanto en paciente con monoterapia y politerapia con fenitoína.

Los mecanismos de la fenitoína son múltiples y complejos, aunque hay un acuerdo general que cualquiera de los mecanismos produce deficiencia del folato.

La fenitoína es un compuesto primario para todos los tipos de epilepsia; la administración crónica de éste en pacientes epilépticos, puede causar disfunción y degeneración cerebelosa e hipoplasia (cerebelar). Ha sido establecida la neurotoxicidad en la exposición a la fenitoína, en el cerebelo con animales experimentales, debido a que realizaron estudios donde administraban bajas dosis

en suspensión de fenitoína por vía oral a ratones recién nacidos, y determinaron el nivel tóxico umbral. 30

Algunas anomalías que encontraron fueron hipoactividad motora e incoordinación motora. Con bajas dosis, no causó muerte en ningún ratón, mientras que con altas dosis causó mortalidad.

Otros estudios en animales indicaron que los niveles de fenitoína en suero más bajos que 25 mg/kg en ratón preñado, ratas y mono Rhesus, pueden ocasionar alteraciones morfológicas o consecuencias de conducta en la descendencia.

Durante el embarazo de mujeres epilépticas se les debe administrar fenitoína, a las más bajas dosis efectivas, y los niveles de este compuesto en plasma deben ser regularmente monitoreados.

Los embriones y fetos expuestos a fenitoína generalmente se examinan para detectar malformaciones cerebelares, usando técnicas de imagen, tales como tomografía computarizada, transcranial e imagen de resonancia magnética. (30).

6. HORMONAS (Dietilestilbestrol)

Uso: en terapia como hormona estrogénica.

Las hormonas son sustancias secretadas por diversas glándulas y transportadas por la sangre al órgano blanco sobre el cual producen su efecto biológico.

El dietilestilbestrol que en la mujer causa ciertos rasgos de masculinización, anomalías del cérvix y cuello uterino, provocó en un 75% de las niñas recién

nacidas expuestas antes de la novena semana del embarazo, adenosis vaginal y una vez que llegaron a la pubertad, adenocarcinoma vaginal.

Por otro lado, en los recién nacidos varones el dietilestilbestrol produjo anomalías en el sistema reproductor como son la estenosis del meato, quistes del epidídimo, anomalías de espermatozoides, e hipotrofia testicular.

En cuanto a los andrógenos, en el embrión femenino produjo hipertrofia del clítoris, con o sin fusión de los labios menores. De ahí la controversia para el empleo de los anticonceptivos orales, según algunos autores no hay relación entre las mezclas hormonales y las malformaciones; sin embargo, otros señalan una alta incidencia de abortos, muerte perinatal debido a las hormonas, además de malformaciones vertebrales, anales, retraso mental, alteraciones conductuales y de la personalidad.

Aun no se ha comprobado la relación de la ingestión de hormonas sexuales femeninas por la mujer embarazada, con las malformaciones cardíacas congénitas en la progenie. Aunque muchos estudios han reportado la evidencia de una asociación positiva.

Se realizó un estudio sobre 50 282 nacimientos ocurridos en 12 centros médicos en los E.U. de 1958 a 1966(Tabla 5).

La unidad de epidemiología de fármacos reportó un riesgo relativo de 2.3 para defectos cardiovasculares en progenie de mujeres embarazadas, expuestas a hormonas sexuales femeninas durante los meses 1 a 4 del embarazo. 5

Tabla 5.

Datos originales relacionados con defectos cardiovasculares congénitos y exposición de hormonas sexuales femeninas.

	Afectados	no afectados	total	proporción	riesgo relativo
Exposición	19	1,023	1,042	1.82%	2.33
No expuesto	385	48,855	49,240	0.78%	
Total	404	49,878	50,282		

(Hook Ernest B., et al. 1992).

El riesgo es de 2.3 en la exposición materna a hormonas sexuales femeninas durante los meses 1 a 4 del embarazo y malformaciones cardiovasculares en infantes.

Otros estudios de la asociación, se limitaron a los nacidos vivos, con relación a la ingestión maternal de hormonas sexuales femeninas, involucrando la supervivencia o selección diferencial de los afectados, así como también aborto espontáneo o nacidos muertos. 5

8. METALES

Hg (II), Pb (II), As (III), Li (I)

Los minerales y elementos traza tienen un papel fundamental como nutrientes en la fisiología y el desarrollo corporal; los metales participan en las principales funciones fisiológicas como por ejemplo el calcio el cual es esencial para la calcificación ósea (formación de matriz), ayuda a la coagulación normal, participa en la contracción muscular y en la transmisión nerviosa.

El Fósforo es un importante anión intracelular involucrado en muchas reacciones corporales, y es necesario para la generación de energía (ATP), y el magnesio es parte esencial de muchos sistemas enzimáticos, es importante para mantener el potencial eléctrico en membranas nerviosas y musculares así como también para la generación de energía. Otros metales sirven como elementos traza como el Fe, Zn, I, Cu, Mn, F, Cr, Se y Mo, mismos que participan en evitar anemias nutricionales formando parte en la molécula de hemoglobina como en el caso del Fe. Otros participan también en procesos enzimáticos en las vías metabólicas, el Se también es muy importante debido a que funciona como parte de la enzima glutatión peroxidasa que protege a los componentes celulares del daño oxidativo. Sin embargo, algunos metales como el mercurio, plomo, talio, arsénico y el litio entre otros, están asociados a graves daños en los recién nacidos que son expuestos a éstos; según resultados bien documentados basados en experiencias sufridas en Japón y Minamata por epidemias debidas a la ingesta de peces con altas concentraciones de metilmercurio en los años 1953 y 1971, el 6% de los recién nacidos presentaron daño cerebral, microcefalias, temblores, sordera, parálisis cerebral, ceguera, ataxia, corea, convulsiones y retraso mental.

Otras evidencias epidemiológicas parecen indicar que el talio también es teratógeno y que la intoxicación por el mismo puede originar daño cerebral, hipoacusia o bien deformidad de las extremidades. 34

También se ha asociado la exposición del Plomo con la producción del daño neurológico y los trastornos del crecimiento en los recién nacidos, aun que se desconoce el periodo embrionario o fetal en que éstos pueden ocurrir.

Por otro lado, el tratamiento de la psicosis maniaco depresivas de las mujeres embarazadas a base de Litio tiene efectos teratogénicos, en donde observamos paladar hendido, problemas oculares, y de pabellon auricular; mientras que referente al arsénico su efecto esta relacionado al grado de las concentraciones a las que se exponga el embrión. 6

9. METOTREXATO

Nombre químico:

Acido N-[4-[(2,4-diamino-6-pteridinil) metil] metilamino] benzoil]-L-glutámico.

Uso: Se emplea como agente antineoplásico para tratar las leucemias linfociticas aguda y subaguda y meníngea, para artritis reumatoide severa.

El Metotrexato es un compuesto antineoplásico que actúa como un antagonista del ácido fólico; es un derivado metilado de la aminopterina, por lo que su efecto es similar a ésta; se usa también en el tratamiento de la Psoriasis.

Los antagonistas del ácido fólico interfieren seriamente en la embriogénesis provocando anomalías o aborto; el sitio de acción se encuentra principalmente en el mesenquima embrionario. Los tejidos como por ejemplo la placenta, no son afectados por las dosis de fármacos que causan muerte fetal.

Los embriones jóvenes son mucho más susceptibles que los más desarrollados. La administración de Metotrexato durante el embarazo se acompaña por lo tanto de grandes riesgos para el feto, debido a que produce embriofetalidad y malformaciones en ratas, conejos, ratón y humanos. 21

Actualmente, se cree que los defectos inducidos en animales por aminopterina y metotrexato, son debidos a perturbaciones en el metabolismo de un carbono y homeostasis del folato.

En la revisión sobre el caso de una mujer que estuvo expuesta al metotrexato (en la 5ta. y 6ta. semanas de gestación), el equipo de trabajo, revisó en la literatura a los dos antagonistas del ácido fólico conocidos, el metotrexato y la aminopterina, encontrando que cuando la mujer es expuesta sobre todo de 0 a 8 semanas, a metotrexato, el producto presenta malformaciones similares al "síndrome aminopterina" (sobre todo abortos).

Así bien la documentación de malformaciones similares en la oveja, afirman la creencia de que los antagonistas del ácido fólico son teratogénicos.

Se deben considerar 3 características para cualquier exposición de fármacos durante el embarazo:

- 1.- Vida media del fármaco
- 2.- Retención
- 3.- Interacciones con fármacos.

Con una dosis baja, la vida media estimada del metotrexato es de 10 horas, pero el riñón y el hígado puede retenerse durante semanas o meses. La interacción de los medicamentos entre el metotrexato y el ibuprofeno disminuye la excreción del metotrexato y potencialmente puede aumentar la concentración en plasma a niveles tóxicos.

Son aspectos importantes para determinar si después de la concepción el feto puede estar expuesto a dosis de la madre:

- El periodo crítico de oportunidad y dosis, no dirigida previamente en la literatura
- Responsabilidad médica hacia la paciente
- Prevención de abortos innecesarios cuando la paciente ha recibido información médica del riesgo teratogénico.

Por lo que se admite que el tiempo y la dosis de la exposición materna al Metotrexato deben ser cuantificadas para determinar el riesgo fetal para malformaciones congénitas. Más sin embargo a una exposición a bajas dosis de éste compuesto en las primeras semanas de gestación pone en un relativo y bajo riesgo al feto. 13

10. NICOTINA

Nombre químico:

β -piridil-alfa-N-metilpirrodilona

Uso: insecticida agrícola y parasiticida

La nicotina es un alcaloide, se obtiene del tabaco o se produce de manera sintética. Se emplea como estimulante del SNC. En la industria se utiliza como insecticida agrícola y en medicina veterinaria como parasiticida. Actualmente se vive con mucho estrés, debido a la gran expansión que ha tenido este compuesto en todos los niveles socioeconómicos como resultado de la transición tan importante que esta viviendo el país. El problema más frecuente observado en los recién nacidos, hijos de madres consumidoras del tabaco, son el incremento de la mortalidad perinatal, retardo en el crecimiento y desarrollo, apgar bajo, malformaciones congénitas, problemas neurológicos y un aumento significativo de meconio decolorado, asociado a hipoxia fetal, algunos otros presentan temblores, sobresaltos, respuesta visual anormal a la luz. Otros estudios observaron malformaciones similares al Síndrome fetal alcohólico.

Por otro lado, no debemos pasar por desapercibida la exposición pasiva al humo del tabaco (fumador pasivo), pues también tiene grandes repercusiones como por ejemplo el síndrome de muerte súbita infantil, así como predisposición a las infecciones respiratorias. Los niños pueden nacer con un bajo peso corporal y presentar efectos a largo plazo como son estatura corta, retraso en el coeficiente intelectual e hiperactividad. 10

11. TALIDOMIDA

Nombre químico:

2-(2,6-Dioxo-3-iperidini)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.

Uso: Sedante e hipnótico.

La talidomida es sin duda el fármaco mejor conocido como teratógeno. Se introdujo en 1956 por la industria farmacéutica, como un sedante hipnótico. Fue usado en todo el mundo, para mejorar náuseas y vómito en el embarazo. Aparentemente no presentaba toxicidad o propiedades adictivas en humanos y animales adultos a niveles terapéuticos de exposición.

Sin embargo, su administración durante el periodo de la organogénesis en los años de 1959 y 1962 causó una gran epidemia de malformaciones congénitas como focomelia (preaxial de reducción de los huesos largos de las extremidades, involucrando lado izquierdo y derecho, o amelia (reducción en brazos), agenesia de lóbulos pulmonares, atresia duodenal y vesical, defectos cardiovasculares, estenosis rectal, agenesia renal, trastornos oculares y auditivos, todas estas malformaciones variaban de menor a mayor grado dependiendo del periodo y tiempo de exposición a la talidomida durante el embarazo. De ahí que se establecieron numerosas teorías tratando de explicar estas anomalías, no obstante muchas de estas eran tan controvertidas e insostenibles que solo se optó por prohibir el medicamento hasta que se realizaran estudios más concretos. Aun se desconoce la embriopatía de la talidomida pues solo se tiene postulaciones sugestivas en el que se cree que actúa inhibiendo indirectamente en la interacción entre el tejido metanéfretico y el tejido mesenquimatoso a partir de la cual se

origina la condrogénesis de las extremidades. No obstante, la gravedad de los defectos la talidomida no afecta la función mental sino que estas son debidas directamente al impedimento físico y no al daño estructural del SNC.

El fármaco se prescribió ampliamente bajo una variedad de nombres comerciales a una dosis oral de 50 a 200 mg/día; había pocos informes de neuritis periférica atribuidos a talidomida, pero solamente en pacientes con uso de hasta 18 meses. En la clínica pediatra de Universidad en Hamburg, ningún caso de focomelia fue visto en la década 1949-1956. En 1961 Lenz en Alemania y MC Bride en Australia independientemente identificaron talidomida como el agente causante (en malformaciones congénitas).

Esta fue prohibida en cuanto se descubrió su asociación con las malformaciones de los infantes, ya que el grado de los defectos era severo. Por otro lado, esto incrementó la investigación de compuestos, para ser sometidos a diversas pruebas y poder determinar su potencial teratogénico. 7

Los estudios de multigeneración se llevaron a cabo con animales continuamente expuestos al agente tóxico a evaluar, tomándolo en la comida o en el agua, durante tres generaciones. Estas pruebas de protocolo fueron desarrolladas con exposiciones crónicas, utilizando aditivos de alimentos y plaguicidas, revisando la función reproductora. Los animales de parentela son los primeros expuestos después de ser destetados (30 a 40 días), y cuando maduran reproductivamente, son repartidos para producir la generación F1.

De la descendencia F1 son seleccionados para producir la descendencia F2 y así sucesivamente. Para este tipo de estudios se tomó un grupo control y otros

dos para el experimento con un mínimo de 20 animales preñados por cada grupo y por generación. Las variables que se evalúan en el estudio son fertilidad, tamaño, sexo, entre otros.

Los procedimientos de prueba para la evaluación, consisten en tres fases:

- 1.- Evaluación de fertilidad y funcionamiento general en reproductividad
- 2.- Estimación del desarrollo de toxicidad.
- 3.- Evaluación peri y post natal.

Un número de teorías han sido propuestas para explicar la bioquímica y el mecanismo celular de la teratogénesis de la talidomida; hay interferencia en el metabolismo con el ácido fólico o ácido glutámico, depuración de una intercalación directa entre pares de bases y acilación de poliaminas, sitios de toxicidad celular, siendo examinados y evaluados, los efectos tóxicos directos en miembros mesenquimatosos y daño para el desarrollo de la cresta neural, así como también malformaciones del esqueleto y vísceras.

Después del episodio de la talidomida y el reconocimiento de diferentes especies en respuesta y sensibilidad, el énfasis cambiado desde la herencia genética como una causa primaria en la explicación para defectos de nacimientos durante la exposición de químicos en las embarazadas. 14

12. TRIMETADIONA

Nombre químico:

3,5,5-trimetil-2,4-oxazolidinediona;

Uso: anticonvulsivo.

La trimetadiona es un anticonvulsivo, de uso en disolución de males pancreáticos. Con respecto a éste compuesto, se sabe que más del 80% de los fetos expuestos pueden ser abortados o bien presentar malformaciones, las anomalías se caracterizan por las cejas en forma de V, implantación baja de los pabellos auriculares y hélix doblada hacia delante, paladar en arco, pigmentación de encías conociéndose a éstos como síndrome fetal por trimetadiona que a diferencia del síndrome fetal por difenilhidantoína, puede o no haber malformaciones cardiacas, retraso en el desarrollo psicomotor, pues aunque se desconoce el mecanismo exacto de producción de este síndrome, se cree que actúa de manera semejante al de difenilhidantoína. 16

13. WARFARINA

Nombre químico:

4-hidroxi-3-(3-oxo-1-fenilbutil)-2H-1-benzopiran-2-ona;

Uso: como anticoagulante en terapias, y como raticida en roedores.

La warfarina es un anticoagulante de uso oral que se administra para ciertos trastornos de hipercoagulabilidad, entre los que tenemos algunas patologías como son la tromboembolias pulmonares, las enfermedades trombóticas de miembros

inferiores y pélvicas, o bien también se utilizan como profilaxis posterior a cirugías mayores, sin embargo como resultado de algunos experimentos con animales se sabe que este fármaco administrado entre las semanas 8 y 14 del embarazo es potencialmente teratogénico causando malformaciones entre un 10 y 25% de los recién nacidos que estuvieron expuestos al anticoagulante oral durante el embarazo.

Se tiene entendido que la warfarina es capaz de inhibir la formación de residuos de γ -carboxiglutamilo a partir de los residuos del glutamilo disminuyendo la habilidad de las proteínas para unirse al calcio de ahí la explicación de las anomalías tales como, osificación, hipoplasia nasal, calcificaciones, malformaciones esqueléticas (también en la terminal de falanges) y anomalías del SNC, así como también puede causar muerte fetal o hemorragia entre otros defectos de nacimiento; la warfarina y los derivados de la cumarina, fueron establecidos como teratógenos potenciales. 31

Capítulo 3

SUSTANCIAS QUIMICAS CON ACTIVIDAD TERATOGENA POTENCIAL

“No hay un animal modelo que pueda ser usado para el estudio de teratógenos de todos los químicos para humanos”.

Anónimo

3.1 TERATOGENOS POTENCIALES

Las sustancias teratógenas que se han venido descubriendo en el transcurso de los años y a través de diferentes estudios y experimentos tanto en animales como en seres humanos, aún siguen siendo utilizados por médicos e instituciones, aunque de una manera más controlada y para determinados pacientes y enfermedades. Otras sustancias químicas (incluyendo fármacos) están siendo investigadas para tratar de completar su información tal es el caso de la carbamacepina, colestiramina, furosemida, pargilina, fenilbutazona, propranolol, metronidazol, ergotamina; cuyo potencial teratogénico no ha sido totalmente demostrado. 10

Aunque es conocido el tipo de anomalía o el tiempo en que pueden dañar al embrión o al feto algunas sustancias químicas o fármacos en diversos animales, es poco conocido sobre la bioquímica fundamental y mecanismos moleculares, o las determinantes de susceptibilidad teratológica en humanos.

Tabla 6.

TERATOGENOS POTENCIALES	
1. Alprazolam	2. Carbamacepina
3. Epinefrina y Norepinefrina	4. Fenobarbital
5. Hidroxiurea	6. Insulina
7. Pentahidrato de Cefotaxima	8. Rifampicina
9. Vasopresina	

1. ALPRAZOLAM

Nombre químico:

8-Cloro-6-fenil-1-metil-4H-[1,2,4] triazol[4,3-a][1,4] benzodiazepina.

Uso: Ansiolítico

El alprazolam con nombre comercial tafil es una triazolobenzodiazepina. Indicado para el tratamiento de ansiedad (neurosis de ansiedad con síntomas de depresión y crisis de angustia (ataques de pánico), así como también para fase crónica de abstinencia alcohólica, padecimientos orgánicos o funcionales.

El mecanismo de acción de este fármaco no ha sido establecido hasta ahora, clínicamente, todas las benzodiazepinas causan una depresión del SNC dosis-dependiente variando desde mínimas alteraciones hasta la hipnosis.

Se debe tener precaución con el uso durante el embarazo debido a que el uso del mismo podría aumentar el riesgo de malformaciones congénitas. 34

2. CARBAMACEPINA

Nombre químico:

5H-dibenz[b,f]acepin-5-carboxamida.

Uso: Anticonvulsivo y analgésico

La carbamacepina es un fármaco que se emplea como anticonvulsivo y analgésico, también en el tratamiento del dolor concomitante con neuralgia del trigémino y en la epilepsia manifestada por algunas clases de ataques. Estudios realizados con carbamacepina, han mostrado anomalías como paladar hendido,

ventrículo cerebral dilatado y retardo en el crecimiento en fetos de ratón, y en estudios con exposición crónica al fármaco (en la dieta durante la gestación), se observaron defectos malformaciones congénitas del SNC o urogenital. Otras anomalías como hidronefrosis, defectos septal ventricular, hidrocefalia, y anomalías esqueléticas fueron reportadas en los 90 por Vorhees, sin embargo aún no está demostrado en el humano. 14

3. EPINEFRINA Y NOREPINEFRINA

Nombre químico:

4-[1-hidroxi-2-(metilamino)-etil]-1,2-bencenediol. (Epinefrina)

(R)-4-(2-amino-1-hidroxietil)-1,2-bencenediol (Norepinefrina)

Uso: Estimulador del Sistema Nervioso parasimpático y

Vasopresor, simpatomimético (respectivamente).

La epinefrina y la norepinefrina son hormonas secretadas por la médula suprarrenal como reacción a estímulos espláncnicos y se almacenan en los gránulos cromafines; son liberados también como respuesta a la hipoglucemia. La epinefrina es un potente estimulador del sistema nervioso parasimpático (receptores adrenérgicos) y potente vasopresor, que aumenta la presión arterial, estimula el músculo cardíaco, aumenta la frecuencia del corazón y el gasto cardíaco. También incrementa las actividades metabólicas de glucogénesis y liberación de glucosa. Se emplea principalmente como vasoconstrictor tópico, estimulante cardíaco y broncodilatador.

Este es un fármaco simpatomimético que actúa sobre alfa- y β -receptores aunque es más potente el activador alfa-receptor; en estudios donde administraron por vía intravenosa a ovejas preñadas se observó que este es un constrictor potente de la sangre uterina.

En otros experimentos la epinefrina fue inyectada dentro de la cavidad peritoneal de ratas preñadas o conejos y los fetos fueron examinados de 2 a 4 días después, habían hematomas sobre la cabeza, extremidades de los fetos, y defectos de amputación en miembros.

En una investigación de los mecanismos de Teratogénesis inducida por epinefrina, se mostró que una inyección intraperitoneal o intrayugular de epinefrina (25 μ g) en el día 16 de rata preñada, causando bradicardia, la reducción de proporción del corazón fetal fue acompañada por reducción fetal de la presión sanguínea. Aunque se cree que los daños al feto que se presentaron fueron provocados por efectos secundarios del sistema materno.

La epinefrina es ampliamente usada sin embargo la teratogénesis en humanos no ha sido comprobada. Como por ejemplo la Norepinefrina presenta por vía intravenosa en el mono Rhesus preñado asfixia severa fetal, mientras que en humanos no está comprobado. 10

4. FENOBARBITAL

Nombre químico:

5-etil-5-fenil-2,4,6-(1H,3H,5H)pirimidinatriona

Uso: Barbitúrico

El fenobarbital es un barbitúrico de acción duradera, es empleado como sedante, hipnótico y anticonvulsivo. Este fármaco ha sido utilizado en medicina clínica, estudios experimentales han demostrado su potencial teratogénico en roedores, las malformaciones que se han observado en diversos experimentos, es paladar hendido y malformaciones estructurales, afectando en los días 7 y 18 de gestación, otras respuestas teratogénicas que fueron observados con dosis-dependientes, fueron defectos esqueléticos, cardiacos, neural y urogenital. 14

5. HIDROXIUREA

Nombre químico: Hidroxicarbamida

USO: Agente antineoplásico

La hidroxiurea se emplea en el tratamiento de melanoma, leucemia mielocítica crónica rebelde y carcinoma ovárico, metastático o inoperable, se administra por vía bucal. Inhibe la ribonucleotidorreductasa.

El papel primario de hidroxiurea en la quimioterapia es en el manejo de desordenes mieloproliferativo. La estructura simple de éste compuesto es bien absorbida y difundida en las células.

La embriotoxicidad y teratogenicidad de hidroximetilglutimidato han sido reportado en varias especies animales incluyendo ratas, ratón, conejos, gatos y changos .

Paladar hendido, anomalías de miembros traseros, necrosis cerebral y la médula espinal son los mayores defectos descritos.

Por los años 1980 y 1981 Millicovsky y Desesso reportaron, anomalías cardiovasculares (Plétora) en embriones de conejo, pero esos efectos, solo son relacionados con algunos casos en la exposición en un embarazo en humanos. 18

6. INSULINA

Uso: Se utiliza en el tratamiento de diabetes

La insulina es una hormona proteínica de doble cadena formada a partir de la proinsulina en las células beta de los islotes pancreáticos de Langerhans.

Es la principal hormona reguladora de la combustión en el hombre secretada hacia la sangre como reacción al aumento en la concentración de glucosa en la misma y también al aumento en la concentración de aminoácidos en ella.

La diabetes materna se asocia con un incremento pronunciado en el riesgo de malformaciones mayores de los sistemas cardiovascular y Nervioso Central fetales.

Los hijos de madres con diabetes gestacional que requieren insulina durante el tercer trimestre del embarazo también tienen un riesgo incrementado.

Parece existir un efecto dosis-respuesta, en el que, conforme mejor sea el control

glucémico durante el primer trimestre del embarazo, menor será el riesgo de defectos al nacimiento; algunos investigadores consideran la insulina como teratógeno que causa anomalías, sin embargo no esta totalmente comprobada. 38

7. PENTAHIDRATO DE CEFTAZIDIMA

Nombre químico: Cefotazidima

Uso: antibacterial

En ratones y ratas se realizaron estudios de reproducción con dosis hasta de 40 veces la recomendada en el humano y no revelaron evidencias de trastornos en la fertilidad o daños al feto.

Sin embargo no hay estudios bien controlados en mujeres embarazadas, por lo que Tagal (nombre comercial) no debe ser utilizado durante el embarazo si no es requerido. 34

8. RIFAMPICINA

Nombre químico:

3-[[[(4-metil-1-piperazinil)imino]-metil]rifamicin.

Uso: indicaciones terapéuticas en Tuberculosis, Lepra y como antibacterial

Indicada también en los portadores asintomáticos de H. Influenzae como en la quimioprofilaxis de niños menores de 4 años, brucelosis e infecciones estafilocócicas severas.

La rifampicina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y se distribuye

ampliamente a todo el organismo, las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan a las 2 a 4 horas. La eliminación de la rifampicina se realiza principalmente por vía biliar/fecal (60 a 65%) el resto se excreta por la orina. Se debe tener precauciones del uso de éste medicamento durante el embarazo y la lactancia. Porque, aunque no existen estudios bien controlados con la rifampicina en la mujer embarazada; en dosis altas ha mostrado acción Teratogénica en roedores. Además es excretada en la leche materna.

Se ha reportado que la rifampicina atraviesa la barrera placentaria y aparece en cordón umbilical, el efecto de este fármaco solo o en combinación con otro antibiótico en el feto humano, no es aun conocido.

Así bien cuando se administra durante las últimas semanas del embarazo, este compuesto puede causar hemorragias posnatales tanto en el recién nacido como en la madre.

No debe ser administrado a mujeres embarazadas, ni que amamanten, a menos que según el médico los beneficios potenciales para la paciente superen los riesgos posibles para el recién nacido. 34

Malformaciones congénitas en ratas y en ratones (espina bífida y hendidura palatina) llegan a ocurrir cuando las dosis de rifampicina exceden de 20 veces las dosis usuales diarias humanas. No se ha podido demostrar que tenga potencial teratogénico en el hombre; sin embargo casos aislados de malformaciones fetales han sido reportados. 34

9. VASOPRESINA

10. Nombre químico: β -hipofamina

Uso: Hormona antidiuretica

La vasopresina es una hormona antidiuretica formada en el hipotálamo, y es liberada por la pituitaria posterior dentro de la circulación en respuesta al incremento osmolar en plasma y disminución en el volumen extracelular. Actúa directamente sobre el riñón, y el fallo de la secreción adecuada llega a causar diabetes insípida. En altas concentraciones la vasopresina causa vasoconstricción general.

La inyección intraperitoneal en ratas preñadas (10-40 mU) causan hemorragias en los dígitos del feto, defectos como amputaciones y en algunos casos bradicardia; la vasopresina o análogos sintéticos tales como desmopresina han sido usadas en tratamiento de diabetes insípida en humanos durante el embarazo, pero no se han reportado efectos adversos como tampoco se han reportado defectos de nacimiento en el humano con el uso de vasopresina, desmopresina o lipresina. 10

CONCLUSIONES

Las investigaciones en las malformaciones congénitas, se realizaban desde los años 20 aunque de forma empírica y los estudios eran en animales, pues no se sospechaban ni siquiera que estas malformaciones fueran causadas por fármacos teratogénicos, los cuales se prescribían en forma indiscriminada y sin control alguno. Se creía que los mecanismos protectores naturales de la madre eran suficientes para mantener al producto libre de cualquier agresión o lesión, No se imaginaron que existían factores como las radiaciones, fármacos virus, y deficiencias nutricionales, que lesionaban directamente al producto desde su fecundación y durante toda su organogénesis ocasionando notables malformaciones. Las lesiones se observaron en una gran variedad de órganos y sistemas como es el esquelético, las vísceras, el SNC, trastornos visuales, auditivos, intestinales, cardiovasculares, malformaciones de extremidades superiores e inferiores, defectos pulmonares etc.

Más tarde, comenzaron a relacionar aquellas malformaciones con enfermedades maternas y/o deficiencias nutricionales, pero no fue sino hasta que relacionaron las malformaciones congénitas con la ingestión de talidomida, lo que dio origen al desarrollo e integración de grupos de investigación en el campo de la teratogénesis. Descubriendo también la gran importancia que tienen los factores que contribuyen al efecto teratogénico: la dosis, la estructura molecular y propiedades fisicoquímicas de la sustancia, características genéticas del organismo expuesto y el más importante, el tiempo de exposición en el cual el

embrión o el feto puede ser dañado.

En la actualidad, no solo los fármacos son responsables de causar efectos teratogénicos; ya que se sabe que sustancias presentes en el medio ambiente y alimentos, tales como el plomo, pueden provocar este mismo tipo de alteración. Situación que enfatiza la importancia de las investigaciones en esta área del conocimiento.

Al revisar las publicaciones que se han dado a conocer referentes a estudios sobre la teratogénesis, nos percatamos que a pesar del avance en las investigaciones que tenemos hoy en día, aun nos falta mucho por estudiar sobre todos aquellos factores que están íntimamente ligados a la teratogénesis y más aún, carecemos de las alternativas de solución para evitar este tipo de consecuencias a las que se enfrenta el ser humano en su desarrollo, crecimiento y supervivencia, una vez que ha sido alcanzado por los efectos de sustancias químicas que le cause defectos tanto estructurales como funcionales.

Los estudios más recientes muestran evidencias de que los mecanismos por los cuales se da la teratogénesis involucran intermediarios electrófilos y proteratogenos que son activados por enzimas como citocromos P450, peroxidases, lipoxigenasas entre otras, incluso también al estrés oxidativo como se menciona en el capítulo 2, sin embargo se requiere de más investigación en esta dirección.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

APENDICE

ACIDO FOLICO: Es un factor esencial de la dieta del cual deriva una coenzima, el ácido tetrahidrofólico y un grupo de derivados estructuralmente relacionados, que intervienen en la transferencia metabólica de unidades monocarbónicas.

AGENTE: Fuerza, principio o sustancia capaz de producir un efecto, sea físico, químico o biológico.

AGENTE FETOTOXICO: Cualquier agente (xenobiótico, fármaco, virus, rayos x) que cause daño fetal de cualquier clase.

ANENCEFALIA: Se caracteriza por falta de la bóveda craneana, el feto muere al nacer.

AMINOPTERINA: Antiabortivo.

BLASTOCITO: Célula embrionaria que aún no se ha diferenciado.

CICLOPIA: Malformación congénita, dificulta la supervivencia (ojo único).

COLORQUINA: Medicamento que puede afectar al feto y producir sordera, opacidad corneal y coriorretinitis.

DEFECTO DE CIERRE DEL TUBO NEURAL: Nombre genérico de varias Malformaciones congénitas que tienen en común la hernia del SNC a través del cráneo o de la columna vertebral.

DIFERENCIACION: Acción y efecto de adquirir caracteres completamente individuales, como ocurre en la diversificación progresiva de las células y los tejidos del embrión.

DISGENESIA: Desarrollo defectuoso o malformación.

ENZIMA: Proteína producida en una célula, que por su acción catalítica puede apresurar la reacción química de una sustancia (substrato) para la cual suele ser específica.

EMBRIOGENESIS: Desarrollo de un nuevo individuo gracias a la reproducción sexual, esto es, a partir del huevo, proceso de formación del embrión.

EMBRION: Es el producto de la concepción desde la implantación hasta la octava semana después del período menstrual.

ENDOMETRIO: Es la mucosa del útero que tapiza las paredes de la cavidad interna del órgano.

ESPECIE: Categoría taxonómica subordinada a un género (o subgénero), y superior a una subespecie o variedad, compuesta por individuos que poseen caracteres comunes que los distinguen de otras categorías de individuos del mismo nivel taxonómico.

ESPINA BIFIDA: Anormalidad en la cual no hay un cierre completo de las vértebras (2.5 de cada 10,000 nacidos vivos).

FARMACO: Es toda sustancia natural o sintética, que tenga alguna actividad farmacológica, y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presentan en forma farmacéutica y que reúnan condiciones para ser empleadas como medicamentos o ingredientes del mismo.

FENILCETONURIA: Transmisión autosómica, la incapacidad para oxidar la fenilalanina a tirosina y la ausencia de la hidroxilasa hepática de fenilalanina en estos pacientes.

FETO: El producto de concepción desde la octava semana hasta el nacimiento.

FERTILIZACION: Procedimiento para lograr o recuperar la capacidad de ser fértil.

HIDROCEFALIA: Cabeza de gran volumen por acumulación de líquido cefalorraquídeo.

HIPOXIA: Falta de oxígeno.

KERNICTERUS: Trastornos neurológicos por altas concentraciones de bilirrubina

LABIO LEPORINO: Deformación facial.

LUXACION CONGENITA DE CADERA: Otro tipo de anomalía.

MALFORMACION: Un error primario del desarrollo normal.

MALFORMACION CONGENITA: son defectos estructurales presentes en el nacimiento, pueden ser internas o externas, esporádicas o familiares únicas o múltiples, hereditarias o no hereditarias y según su magnitud y significación clínica, mayores o menores.

METILMERCURIO: Enfermedad de minamata (Japón).

MICROCEFALIA: Consiste en cabeza pequeña y retraso mental

MUSTINA: antineoplástico.

NECROSIS CEREBRAL: Muerte de tejido encefálico

ORGANOGENESIS: Origen y crecimiento de los órganos.

OSMOLARIDAD: Concentración de partículas osmóticamente activas en solución.

PALADAR HENDIDO: Deformación facial.

PLETORA: Abundancia de sangre o humores en el cuerpo.

POLIDACTILIA: Presencia de dedos supernumerarios.

PROFILAXIS: Es el conjunto de medidas higiénicas preventivas que tienden a defender al hombre de cualquier causa morbosa directa o indirecta, capaz de menos cabar su estado de salud.

PSORIASIS: Enfermedad no neoplásica de la piel caracterizada por la proliferación anormalmente rápida de células epidérmicas.

SINDACTILIA: La unión de dos o más dedos de las manos o de los pies.

TERATOGENESIS: Es el estudio de defectos inducidos durante el desarrollo entre la concepción y el nacimiento.

TERATOGENO: Un agente químico o físico que provoque desarrollo de anomalías de naturaleza estructural o funcional.

TERATOLOGIA: Es el estudio de defectos inducidos durante el desarrollo entre la concepción y el nacimiento.

XENOBIOTICO: Toda sustancia extraña al ser viviente, incluye sustancias benignas o dañinas, excluye vitaminas y hormonas.

ZIGOTO: Célula huevo ya fecundada ó fertilizada, resultado de la fusión de gametos masculinos y femeninos.

BIBLIOGRAFIA

1. Aron, Judy; Ornoy, Asher. Clinical Teratology counseling and consultation case report: Outcome of pregnancy after failure of early induced abortions. *Teratology* 1995; 51: 120-122
2. Brent, R.I.; Becman, D.; Landel, Cp. Clinical Teratology. *Current Opinion Pediatric* 1993; 5 (2): 201-21
3. Brent, Robert L. Clinical Teratology Consultation Case Report: Exposure to Diagnostic Radiation Early in Pregnancy. *Teratology* 1992; 46: 31-33.
4. Buehler, Ba.; Rao, V.; Finnell, Rh. Biochemical and molecular teratology of fetal Hydantoin Syndrome. *Neurology Clinical* 1994; 12 (4): 741-748
5. B. Hook, Ernest. Cardiovascular birth defects and prenatal exposure to female sex hormones: A reevaluation of data reanalysis from a large prospective study. *Teratology* 1994; 46: 261-266
6. Carrera Macia, J. M. *Biología y Ecología Fetal*; Ed. Salvat Editores S.A., 1981; pp 66, 495-507
7. Casarett and Doull's *Toxicology*; 3ra edition; Mc Millan. Publishing company, New York, 1986; pp 245-285.
8. Cayre, R.; Sanchez, Gomez, C.; Moreno Rodriguez, R.; De la Cruz, M. Teratology and epidemiology in the study of environmental teratogens. *B. Medical Hospital infant. Mex* 1992; 49 (7): 397-403
9. Charles, V.; Vorhees. Concepts in Teratology and developmental toxicology Derived from animal research. *Institute for Developmental Research* 1989 pp 31-40.

10. Danielsson, B.R.; Webster, W.S. Drug Toxicity in embryonic development ; Cardiovascular Active Drugs; Ed. Springer, 1997; pp 161-175
11. Duffus; Howard, G. J. Fundamental toxicology for chemists; Edited by John H.; Worth, 1996; pp 101-111
12. Franck, C. Lu Toxicología básica; riesgos por exposición a sustancias químicas; editorial Harla México, 1992; pp149-158
13. Feldkamp, Marcia; Carey John, C. Clinical teratology counseling and consultation case report: Low dose Methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology* 1993; 47: 533-539
14. Finnell, R. H.; Bielec, B.; Nau, H. Drug Toxicity in embrionic development II; Anticonvulsant Drugs: Mechanisms and Pathogenesis of Teratogenicity; Ed. Springer, 1997; pp 121-123, 125-150
15. Guerin, M. R.; R. A. Jenkins B. A. Tomkins. The Chemistry of enviromental Tobacco Smoke; Composition and measurement, 1992; pp 137-140
16. Hansen, D.K. Drug toxicity in embrionic development I; Alterations in Folate metabolism; Editorial Board G.V.R. Born, London vol. 124/I, 1997; pp 417-423
17. Harris, C. Drug Toxicity in embrionic development I; Hypoxia and altered redox status in embryotoxicity; Editorial Board G.V.R. Born, London vol. 124/I, 1997 pp 529-531
18. Kavlock, R. J.; Daston, G. P. Drug Toxicity in embryonic development II; Ed. Springer, 1997; p 69

19. Kelce, W. R.; Earl, L. Gray Jr. Drug Toxicity in embryonic development II; Endocrine Disruptors; Ed. Springer, 1997; pp 448-458
20. Klaus, J; Busam; Drucilla, J. Roberts. Clinical Teratology and consultation case report: two distinct anterior neural tube defects in a human fetus: Evidence for an intermittent pattern of neural tube closure. *Teratology* 1993; 48: 399-403
21. Lau, C. Drug toxicity in embryonic development I; Nucleotide Pool Imbalance; Editorial Board G.V.R. Born, London vol. 124/I, 1997 pp 356-357
22. Ling, Liu and Peter, G. Wells. Potential molecular targets mediating chemical teratogenesis: In vitro Peroxidase-Catalyzed Phenytoin metabolism and Oxidative damage to proteins and lipids in murine maternal hepatic Microsomes and embryonic 9000g supernatant. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1995; 134: 71-80
23. Lisker, Ruben; Armendares, Salvador Introducción a la genética humana; Ed. El manual moderno S. A. De C. V., 1994; pp 116-122
24. Malinverno, G; Rusch, G.M.; Millischer, R.J.; Hugues, E.W.; Schroeder, R.E.; Coombs, D.W. Inhalation teratology and reproduction studies with 1,1-Dichloro- 2,2,2-Trifluoroethane (HCFC-123). *Fundamental and Applied Toxicology* 1996; 34: 276-287
25. Méndez, M. Armenta; Barroso, R. Moguel; Villeda, J. Hernández; Romero, V. Díaz And Ríos, C. Retinal lesions in rat fetuses prenatally exposed to cocaine. *Neurotoxicology and Teratology* 1997; 19 (3): 199-202

26. Menegola, Elena; Broccia, Maria L.; Nau, Heinz; Prati, Mariangela; Ricolfi, Rossana; Giavini, Erminio. Teratogenic effects of sodium Valproate In mice and rats at midgestation and at term. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 1996; 61: 97-108
27. Miller, R. K. From the pages of Teratology –Vitamin A to Pseudoephedrine Issues in Patient Counseling. *Teratology* 1992; 45: 341-343
28. Moore, Keith L. Embriología Básica; 1ª edición; editorial Interamericana, 1976; pp 88-99, 190-195.
29. Neubert, R.; Neubert, D. Drug Toxicity in Embryonic Development II; Peculiarities and Possible mode; Ed. Springer, 1997; pp 45, 52-53
30. Ohmori, Hiromitsu; Yamashita, Keisuke; Hatta, Tatsuo; Amasaki, Setsuko; Kawamura, Mitsutoshi; Higashi, Yutaka; Yata, Noboru; Yasuda, Mineo. Effects of low – dose Phenytoin administered to newborn mice on developing cerebellum. *Neurotoxicology and Teratology* 1997; 19 (3): 205-21
31. Pauli, R. M. Drug Toxicity in embryonic development II; Anticoagulants; Ed. Springer, 1997; pp191-222
32. Peter, G. Wells; and Louse, M. Winn. Biochemical toxicology of chemical. *Critical Reviews in biochemistry and molecular biology* 1996; 31(1): 1-40
33. Polygenis, Dimitris; Wharton, Sean; Malmberg, Christine; Nagwa, Sherman; Kennedy, Debbie; Koren, Gideon; and Einarson, Thomas R. Moderate alcohol consumption during pregnancy and the incidence of fetal malformations: A meta–analysis. *Neurotoxicology and Teratology* 1998; 20 (1): 61-67

34. Rosenstein, S. Emilio Diccionario de especialidades Farmacéuticas; DFF edición 33 y 41; 1995; pp 1128-1129
35. Salamanca, F. Citogenética humana; Fundamentos y aplicaciones Clínicas; Ed. Panamericana, 1990; pp 287-290
36. Stanley, E. M. Anahan Toxicological Chemistry; second edition; Ed. Lewis Publishers, 1992; pp 227-229
37. The Merck Index; An encyclopedia of Chemicals and Drugs; Twelfth edition; Published by Merck Research Laboratories Division of Merck y CO., 1996; pp 82, 315, 1149, 1826, 1998, 2517-2518, 3181, 4900, 5011, 6612, 7390, 7475-7476, 8383, 9836, 10053, 10072, 10178
38. Thompson, Mc.; Willard, Innes Genetics in Medicine; fifth edition; Ed. W. B. Saunders company, 1996; pp 94, 392-393, 441
39. Toshiaki, Tachibana; Yoshiki, Terada; Katsuhiko, Fukunishi; and Takashi, Tanimura. Estimated magnitude of behavioral effects of Phenytoin in rats and its reproducibility: A collaborative behavioral teratology study in Japan. *Physiology and Behavior* 1996; 60 (3): 941-952
40. Williams, Phillip I.; Burson, James I. Industrial toxicology; Ed. Van Nostrand Reinhold New York, 1985; pp 67-69
41. Zimmerman, E. F.. Drug Toxicity in embryonic development I; Palate; Editorial Board G.V.R. Born, London vol. 124/1, 1997; pp 191-194