



Autor: Dra. Florencia Petracchi

Fecha de Publicación: febrero de 2015. Revisión 2014.

La teratología es el estudio de las anomalías congénitas y sus causas. Antes del conocimiento acerca del poder teratogénico de la rubeola y posteriormente el de la talidomida, se creía que los defectos congénitos eran todos heredados. El útero y la placenta eran considerados una barrera frente a los factores externos. Este escenario se ha modificado drásticamente en los últimos años, con un desarrollo muy importante en el conocimiento acerca de los agentes teratogénos (Rasmussen and Friedman 2011). A pesar de ello, existen muchas dificultades en la adquisición de conocimientos y en la información disponible para obtener conclusiones válidas acerca de la teratogénesis.

### Algunos conceptos en teratogénesis

Un agente teratogénico es aquel que actúa alterando el crecimiento, la estructura o la función del embrión o feto en desarrollo.

No es lo mismo un agente teratogénico que una exposición teratogénica: esta diferencia se debe a que en una exposición teratogénica son importantes las dosis y la vía de administración. Asimismo, la mayoría de las drogas llegan al feto a través de la sangre materna, por lo tanto, la exposición embrionaria y fetal depende de varios factores críticos como: edad gestacional al momento de la exposición, absorción de la droga, niveles séricos maternos; y el clearance materno y placentario. Es necesario el pasaje placentario del agente para ejercer su efecto teratogénico, y este pasaje está determinado por el metabolismo materno, la edad gestacional, la unión a proteínas, la carga iónica, la liposolubilidad y el tamaño molecular (Buhimschi and Weiner 2009).

#### **La edad gestacional es crucial.**

Existen tres períodos definidos para la teratogénesis que sirven para determinar riesgos tanto para la investigación como para el asesoramiento en la práctica clínica:

1. *Preimplantación* (desde la fertilización a la implantación): Se caracteriza por el fenómeno de “todo o nada”. Durante el desarrollo temprano de un embrión, un daño importante en el número de células embrionarias llevará presumiblemente a una pérdida espontánea del embarazo. Ahora bien, si el número de células dañadas es menor, existe un fenómeno denominado compensación, a partir del cual las células totipotenciales pueden suplir a las faltantes y no se desarrollan malformaciones.
2. *Organogénesis* (desde la 2da a la 8 semana postconcepción): es en este momento donde cada sistema tiene su máxima vulnerabilidad. La mayoría de las malformaciones inducidas por agentes teratógenos se producirán en este período.
3. *Período fetal* (9 semanas postconcepción al término): en este período se producen alteraciones sobre todo de la maduración y la funcionalidad (Buhimschi and Weiner 2009).

### **Aporte genético materno y fetal.**

También es muy importante el aporte genético tanto de la madre como del feto. Este concepto ha sido objeto de investigación durante los últimos años. Un ejemplo de ésta interacción surge de los trabajos realizados en pacientes con fenitoína, donde se estudió que el mecanismo subyacente de éstas anomalías depende de algunas características genéticas maternas, como por ejemplo, la capacidad de detoxificar metabolitos intermediarios de la fenitoína. Esta habilidad está determinada genéticamente, y resulta un ejemplo ilustrativo del papel de la interacción gen-ambiente en la etiología de los defectos congénitos (Buehler et al. 1990). Otro ejemplo que ilustra este concepto es un trabajo recientemente publicado en el que se estudiaron embarazadas en tratamiento con antiepilépticos. En esta investigación se analizaron madres epilépticas que habían recibido la misma droga en sucesivos embarazos. Se encontró que el riesgo de malformaciones atribuibles a los medicamentos fue mayor en la descendencia de aquellas madres que ya habían presentado un hijo previo con malformaciones. La conclusión fue que podrían existir determinantes genéticos maternos que predispongan a un mayor riesgo de malformaciones ante la exposición a las mismas drogas (Vajda et al. 2013).

### **¿Cómo se determina si un agente es teratogénico en humanos?**

Desafortunadamente, los estudios en animales están realizados de tal manera que maximizan la oportunidad de producir un efecto adverso. Como consecuencia de esto y de las diferencias inherentes a la anatomía, fisiología, bioquímica, farmacología, placentación, y desarrollo embrionario que existe entre humanos y animales de laboratorio, los estudios en animales pocas

veces son predictivos de lo que sucede en embarazos en humanos bajo condiciones habituales. Por lo tanto, la única forma de reconocer exposiciones teratogénicas en humanos requiere estudios en mujeres embarazadas (Friedman 2011).

#### Modelos de laboratorio y su rol en determinar teratogenicidad

La determinación clásica de teratogenicidad por la cual han sido estudiados los medicamentos y las exposiciones se basa en modelos animales. Las guías regulatorias para drogas y pesticidas que van a ser introducidas en el mercado requieren, en la actualidad, la evaluación de la exposición en un animal roedor y otro no roedor, generalmente un conejo (Daston 2011). La introducción de un animal no roedor surgió a partir de la experiencia de la talidomida, la cual no había demostrado ser teratogénica en roedores (Daston 2011). La biología del desarrollo ha estado últimamente muy activa en descubrir los procesos celulares, bioquímicos y moleculares que sustentan el desarrollo normal y anormal de los embriones. Los procesos claves que controlan el desarrollo parecen estar altamente conservados en las especies, hasta el punto que, inclusive en modelos no mamíferos como el pez cebra, pueden ser predictores de toxicidad en humanos (Chapin et al. 2008). El conocimiento de estos mecanismos permite elegir el mejor modelo de evaluación para el agente en cuestión. Sin embargo, la correlación entre la teratogénesis en animales y en humanos no es perfecta. En la actualidad se encuentran en perfeccionamiento sistemas computarizados e investigaciones en células madres que resultan prometedores para evaluar toxicidad en humanos en el futuro y eventualmente reemplazar los clásicos modelos animales (Daston 2011).

#### Determinación de causalidad

Los principios importantes en la determinación de causalidad son aquellos eventos que presentan: dosis respuesta, exposición durante el período embrionario susceptible para esa malformación, el desarrollo de modelos animales consistentes y la plausibilidad biológica (ver tabla 1).

Cabe señalar, que toda asociación puede ocurrir por azar. La mejor forma de disminuir la probabilidad de que una asociación sea debida al azar es que sea reproducida por diferentes estudios independientes y con metodologías diversas. La reproducibilidad de una asociación es un factor importante en la determinación de causalidad. Sin embargo, la replicación de una asociación no es suficiente para asegurar causalidad ya que asociaciones consistentes pueden deberse a factores confundidores no reconocidos.

La significancia estadística determina cuál es la probabilidad de que la asociación que se encontró sea debida al azar. Una asociación puede ser estadísticamente significativa pero no ser clínicamente relevante. La importancia clínica depende al mismo tiempo de la magnitud absoluta del riesgo y de la entidad del mismo. Por ejemplo: con respecto a la exposición a benzodiazepinas durante el embarazo, se encontró un riesgo elevado de desarrollar fisura labial y paladar hendido. Sin embargo, el riesgo absoluto aumenta un 0,01%, es decir de 6:10.000 a 7:10.000 (Altshuler et

al. 1996). Además de que otros estudios que no pudieron reproducir este riesgo, la verdadera significancia clínica de este hallazgo es discutible (Eros et al. 2002). Lo mismo sucede con las exposiciones a radiaciones y el riesgo de carcinogénesis (ver más adelante).

### **Clasificación de la FDA.**

La clasificación de la FDA es ampliamente utilizada y consultada por médicos de todo el mundo para tomar decisiones en cuanto a suspender, continuar o indicar medicamentos durante el embarazo. Sin embargo, la mayoría de los medicamentos pertenecen a la categoría C (los riesgos no han podido ser excluidos en humanos pero los beneficios parecen sobrepasar los riesgos) y sólo el 1% de los medicamentos pertenecen a la categoría A (sin riesgo en humanos). También, increíblemente, algunas drogas de categoría X (clara evidencia de que la medicación causa anomalías en los fetos) no están absolutamente contraindicadas durante el embarazo y muchas de las categorías C y D son teratógenos humanos conocidos o tienen efectos adversos fetales severos (Buhimschi and Weiner 2009). Se ha comprobado que estas categorías suelen ser subóptimas, anticuadas, y demasiado superficiales para poder ser utilizadas siempre y en forma exclusiva en el cuidado de las pacientes embarazadas o de lactantes (Buhimschi and Weiner 2009).

### **Problemas en la adquisición de conocimientos.**

Si bien la investigación en el desarrollo de nuevos medicamentos se expande constantemente, con el compromiso de las agencias gubernamentales y privadas, existe un gran déficit en el estudio de la seguridad y la eficacia de la mayoría de los medicamentos utilizados durante el embarazo (Adam et al. 2011). Por otra parte, el desarrollo de nuevos medicamentos para ésta población es muy escaso (Fisk and Atun 2008). Para ejemplificar esta situación, existen algunos números preocupantes (Adam et al. 2011) :

- El riesgo teratogénico es indeterminado en el 97,7% de los medicamentos introducidos entre 2000 y 2010.
- De los medicamentos aprobados entre 1980 y 2000, sólo un 5% cambió de categoría en los últimos 10 años debido a estudios publicados.
- El tiempo promedio que lleva que una droga pase de riesgo indeterminado a uno más preciso es 27 años.

Sin embargo, la exposición a medicamentos durante el embarazo dista de ser baja y se ha incrementado en los últimos años. Hoy se calcula que dos tercios de las mujeres toman al menos

una medicación durante el embarazo. En un estudio realizado en Estados Unidos, ha sido estimado que aproximadamente 12.000.000 de prescripciones médicas consideradas potencialmente teratógenas son indicadas a mujeres en edad reproductiva, sumado a que la mayoría de los embarazos no son planeados en países desarrollados ni en aquellos en vías de desarrollo (Gadow et al. 1998; Schwarz et al. 2009) . Por los datos presentados, se pone en evidencia que la falta de información sigue siendo un problema grave para la salud pública (Adam et al. 2011; Parisi et al. 2011). Asimismo, ello genera conflictos en la práctica clínica diaria para asesorar a pacientes expuestas a medicamentos durante el embarazo (Parisi et al. 2011).

Actualmente, la evidencia disponible es insuficiente para establecer riesgos teratogénicos asociados con tratamientos convencionales, de venta libre, medicinas alternativas o exposiciones ambientales.

Esta falta de conocimientos genera que:

1. Algunas mujeres no reciban tratamientos que mejorarían su salud y la del feto.
2. Otras mujeres puedan declinar sus deseos reproductivos.
3. Probablemente haya exposiciones nocivas para el feto que aún no han sido determinadas.

### **Los estudios epidemiológicos.**

Los primeros datos para determinar defectos congénitos de una droga en el mercado aparecen en forma de reporte de casos. Estos reportes pueden ser muy útiles o totalmente inútiles para establecer riesgos basados en datos estadísticos. La warfarina, el dietilestilbestrol y la isotretinoína fueron identificados a partir de reportes de casos (Koren et al. 1998). Si la droga en cuestión es consumida por una relativamente pequeña muestra de mujeres (isotretinoína) o causa una malformación muy poco frecuente (como agenesia del pabellón auricular), o una malformación que previa a la introducción de un medicamento era muy infrecuente y aumenta radicalmente su aparición, entonces, pocos casos sí pueden establecer una asociación fuerte.

Sin embargo, si una droga es recibida por un amplísimo caudal de mujeres, un pequeño número de casos reportados de malformaciones puede estar representando la ocurrencia espontánea de malformaciones en la población general, que suceden en el 3 % de los casos. Este principio se ve violado cuando existe un poder teratogénico muy importante o con un patrón muy específico, como sucede con el alcohol o la talidomida (Koren et al. 1998).

Hasta el momento los teratógenos conocidos han sido identificados en general por un patrón de malformaciones (Koren et al. 1998).

Características de los estudios en teratogénesis:

- Tamaño muestral: la mayoría de los defectos congénitos son muy poco frecuentes y muchos teratógenos, aún cuando se asocian a un riesgo aumentado de una malformación específica, no afectan a la mayoría de los fetos. Pocas drogas en realidad aumentan la tasa de malformaciones globales más de dos veces. Por ejemplo, si el riesgo de una malformación mayor en la población general es del 3%, entonces al menos, 220 mujeres expuestas e igual número de controles van a ser necesarias para demostrar un riesgo mayor a 2,5 con un poder del 80% (Koren et al. 1998).
- Efecto de las enfermedades maternas: las enfermedades maternas para lo cual se indica una medicación pueden estar relacionadas *per se* con un aumento de defectos congénitos, con lo cual determinar si la droga o la enfermedad es la causa puede resultar conflictivo.
- Sesgo de recolección: está demostrado que las mujeres embarazadas que reciben medicamentos por una enfermedad crónica recuerdan mejor que aquellas que recibieron una medicación de venta libre (Feldman et al. 1989). De igual manera, aquellas madres de un niño malformado, recuerdan más todo lo sucedido durante el embarazo que aquellas con un hijo sano. Por lo tanto, al utilizar controles sanos pueden obtenerse conclusiones erróneas acerca de teratogénesis. Una manera de evitar este sesgo es recurrir a madres de hijos afectados con una malformación diferente, para ser utilizadas como controles. Por ejemplo, al determinar los riesgos para síndrome de Mobius debido a la exposición a misoprostol durante el embarazo, en un clásico estudio realizado por Pastuszak, se adoptaron como controles a madres de hijos con anomalías de cierre del tubo neural (Pastuszak et al. 1998).
- Estudios no randomizados: otras complicaciones evidentes de los estudios es que no son randomizados y que dependen del reporte voluntario. Y es mucho más probable que se reporten los casos donde se obtuvo un efecto adverso que los casos sin complicaciones (Koren et al. 1998).

Dentro de la literatura disponible, se encuentran:

1. Reportes de casos: muchos reportes de casos son publicados asociando un recién nacido malformado con una exposición. Sin embargo, la mayoría de las veces la asociación es coincidente más que causal. Ello se debe a que la frecuencia de defectos congénitos es del 2 al 3% de la población, y a que la exposición materna a drogas también es muy frecuente. Además, los reportes de casos no pueden ser utilizados estadísticamente ni proveen estimaciones de riesgo. Sí resultan válidos para desarrollar hipótesis que pueden ser investigadas posteriormente (Friedman 2011).

2. Series de casos: las series de casos han demostrado su utilidad en la identificación de potentes teratógenos como talidomida, rubeola y alcohol. Sin embargo su poder estadístico es muy limitado ya que al no contar con controles, están sujetos a sesgos de verificación y múltiples fuentes de confundidores. Tampoco pueden ser utilizados estadísticamente para estimar riesgos (Friedman 2011).
3. Registros de embarazadas expuestas a medicamentos: presentan una característica diferente de los anteriores en que la exposición es registrada *antes* de que se produzca alguna malformación. Esta forma “prospectiva” disminuye el sesgo de estudiar todos los malformados expuestos, y no a las mujeres expuestas que tuvieron recién nacidos sanos. Los inconvenientes que presentan estos estudios para extraer conclusiones son:
  - a) dependen de la notificación *voluntaria* de las mujeres embarazadas o de sus médicos tratantes.
  - b) no cuentan con grupos control.
  - c) la información suele ser incompleta.
4. Estudios de cohortes: los estudios de cohorte poblacional son extensos y muy onerosos para ser realizados y rara vez se utilizan en teratología. Los datos son más fidedignos que en los registros voluntarios. Sin embargo, también están sujetos a sesgos y confundidores. Además, al ser en general el número de expuestos pequeño, y los eventos también raros; el poder del trabajo para encontrar diferencias no suele ser suficiente (Friedman 2011).
5. Estudios de casos y controles: como se focalizan en mujeres expuestas con casos (malformados) y controles (sanos) representan una herramienta más útil que las cohortes para obtener conclusiones. Pueden obtenerse ODDS ratios y significancias estadísticas con respecto a exposición y malformaciones. Sin embargo, muchas veces estos estudios son realizados con entrevistas a las mujeres tiempo después del parto, y por lo tanto, debido al mayor tiempo desde la exposición, la probabilidad de sesgo de recolección está presente; es decir, es posible que no recuerden igual las madres de niños malformados que las madres de niños sanos (Koren et al. 1998; Friedman 2011).
6. Metaanálisis: son ideales para eventos poco frecuentes como los defectos congénitos y su asociación con exposición a medicamentos. El problema es que en teratología clínica al combinar estudios, se utilizan diferentes definiciones de lo que significa exposición y resultado final. De esta manera, no pueden unificarse los resultados para obtener conclusiones. El sesgo de publicación (la mayor probabilidad de publicar resultados que muestren alguna asociación, en comparación con aquellos que no muestran asociación) ha sido observado en estudios de teratología (Koren et al. 1998).

## Teratógenos comprobados

Los agentes teratógenos comprobados incluyen: factores físicos, químicos, medicamentos, drogas sociales, agentes físicos e infecciones (Buhimschi and Weiner 2009; Obican and Scialli 2011) (Ver tablas 2 y 3).

### **Isotretinoína.**

Se utiliza para el acné y tratamientos dermatológicos en forma local y sistémica. Es un teratógeno comprobado que inhibe la migración celular. Produce malformaciones del sistema nervioso central, de los miembros, cardiovasculares y faciales. También ha sido asociada a defectos cognitivos (Obican and Scialli 2011). La recomendación actual es suspender la medicación oral 3 meses antes de la concepción. Sin embargo estudios farmacocinéticos han determinado que no se encuentra circulando en plasma luego de los 10 días de la última toma. Han sido publicados algunos reportes de casos de malformaciones asociadas al uso tópico de isotretinoína. Sin embargo, la baja absorción sistémica y estudios posteriores no pudieron comprobar teratogénesis con el uso de isotretinoína tópica (Obican and Scialli 2011).

### **Metotrexate.**

Se utiliza en el tratamiento del embarazo ectópico, psoriasis, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico y en algunas neoplasias. La exposición durante el primer trimestre resulta en un riesgo aumentado de malformaciones entre las que se incluyen: craneofaciales, cardiopulmonares, y gastrointestinales, además de retraso madurativo (Buhimschi and Weiner 2009; Obican and Scialli 2011). Sin embargo, la mayoría de los embarazos expuestos a bajas dosis no presentan efectos adversos (Buhimschi and Weiner 2009).

### **Etanol.**

Los efectos del alcohol materno sobre los recién nacidos, fueron referidos por primera vez por Lemoine en 1968 y sus observaciones relataban una facies característica y retardo de crecimiento. Sin embargo la evidencia de que el alcohol podría relacionarse con defectos congénitos se remonta a la antigua Grecia (Obican and Scialli 2011).



Se define como síndrome de alcohol fetal a los signos descritos en la tabla 4. La incidencia del síndrome de alcohol fetal va desde el 4,3 al 40 % (Obican and Scialli 2011). La exposición a alcohol también ha sido asociada a otros efectos adversos como riesgo aumentado de aborto espontáneo y muerte intrauterina (Obican and Scialli 2011). Es importante destacar que se desconoce el nivel de seguridad del alcohol. Ha sido reportado que la ingesta de menos de tres medidas de alcohol semanales produjo RCIU (Obican and Scialli 2011). Por lo tanto, la recomendación actual es evitar la ingesta de alcohol durante el embarazo (Obican and Scialli 2011).

### **Misoprostol.**

El misoprostol ha sido identificado como un agente teratógeno. Durante el embarazo se utiliza para la terminación del embarazo en el primer trimestre. El inconveniente es que su eficiencia como abortivo es baja si se utiliza como única droga, y los embarazos siguen su curso con un riesgo aumentado de teratogénesis. En países donde el aborto no es legal, es amplia la utilización por cuenta propia de los pacientes (Obican and Scialli 2011).

Se han descrito múltiples malformaciones asociadas a misoprostol, pero sobre todo, ha sido asociado a anomalías transversas de los miembros y al síndrome de Mobius (Fonseca et al. 1991; da Silva Dal Pizzol et al. 2006). El síndrome de Mobius es una parálisis facial congénita (da Silva Dal Pizzol et al. 2006; Fonseca et al. 1991; Paustuszak et al. 1998). El riesgo de malformaciones globales incluye además: mielomeningocele, pie bot, y sindactilia (Pastuszak et al. 1998; da Silva Dal Pizzol et al. 2006). El mecanismo propuesto para la producción de estas anomalías es la interrupción del desarrollo vascular normal (Vargas et al. 2000).

### **Anticonvulsivantes.**

La mayoría de los anticonvulsivantes han sido asociados con el desarrollo de defectos congénitos. Como concepto, resulta evidente que la mayoría de las drogas estudiadas producen un mayor riesgo de malformaciones si se indican en politerapia que en monoterapia.

#### Ácido valproico

Presenta riesgo aumentado de malformaciones que han sido estimadas entre un 6 hasta un 18% (Obican and Scialli 2011). Las malformaciones relacionadas con la ingesta de ácido valproico, inclusive como monoterapia, son significativa: mielomeningocele, defectos cardíacos septales, paladar hendido, hipospadia, craneosinostosis, aplasia de radio y retardo mental (Jentink et al. 2010; Obican and Scialli 2011). Ha sido calculado que el retardo mental puede presentarse hasta en un

25% de los fetos expuestos y que es característico del ácido valproico y no de otros anticonvulsivantes. (Meador et al. 2009; Obican and Scialli 2011).

### Fenitoína

La fenitoína ha sido asociada con defectos congénitos. La prevalencia de malformaciones mayores en fetos expuestos es del 10% (Meador et al. 2006) y considerablemente mayor para malformaciones menores. Existe un síndrome dismórfico denominado síndrome de fenitoína fetal cuyas características son: implantación baja del pelo, cuello corto con pterygium colli, nariz pequeña, puente nasal deprimido, epicanto, hipertelorismo, boca grande, orejas con malformaciones, falanges distales hipoplásicas en los dedos de manos y pies, y pulgares digitalizados. A menudo, estos rasgos dismórficos se asocian a retraso del crecimiento y retraso del desarrollo psicomotor. El riesgo de deterioro neurológico se estima entre el 1 al 11%, y es de 2 a 3 veces mayor que en la población general. El riesgo de fisuras orales y malformaciones cardíacas es cinco veces mayor para los niños expuestos a la fenitoína. Se han reportado asociaciones con tumores neuroectodérmicos, sin embargo ésta es una asociación no comprobada (Obican and Scialli 2011).

### Carbamazepina

Los fetos expuestos a carbamazepina presentan un riesgo aumentado de malformaciones que ha sido estimado entre el 2 y el 8%. Los defectos congénitos descritos son espina bífida, fisura labiopalatina, hipoplasia ungueal, y retardo mental (Obican and Scialli 2011). Sin embargo, la posibilidad de desarrollar retardo mental ha sido cuestionada por otros autores (Meador et al. 2009). Existe una relación dosis- respuesta, con un riesgo de malformaciones 2 veces mayor si la dosis es mayor a 1000 mg/día comparado con menos de 400 mg/día (Morrow et al. 2006).

### Los “nuevos” anticonvulsivantes

La lamotrigina y el topiramato han sido estudiados en trabajos recientes. Si bien para la lamotrigina algunos trabajos no demostraron un aumento de riesgo de malformaciones, otros trabajos demostraron un aumento de riesgo de fisura labial y paladar hendido respectivamente (Holmes et al. 2008). El topiramato ha sido asociado con malformaciones, sobre todo fisura labial, y con bajo peso al nacer en algunos trabajos (Obican and Scialli 2011).

## **Radiaciones.**

A través de datos de estudios en animales, se sugiere que la exposición a altas dosis de radiación puede producir malformaciones severas en el desarrollo, y durante la implantación, pérdida del embarazo.

En humanos, los defectos congénitos asociados a altas dosis de radiación son: restricción de crecimiento, microcefalia, y retardo mental (ACOG 2004). Debido a los sobrevivientes a las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki, pudo determinarse que el riesgo mayor ocurre entre las semanas 8 y 15 de gestación. No se han demostrado mayores riesgos antes, ni después de estas semanas (ACOG 2004; Obican and Scialli 2011). Sin embargo, estos defectos congénitos se observan a dosis mayores de 20 RADS, que supone una dosis de radiación que no se obtiene con ningún método diagnóstico (ACOG 2004; Obican and Scialli 2011). Ha sido determinado que exposiciones menores a 5 RADS no se asocian a defectos congénitos y la mayoría de los estudios diagnósticos no alcanzan esta dosis (gráfico 1) (ACOG 2004; Obican and Scialli 2011).

El riesgo de carcinogénesis en niños de madres expuestas a radiaciones durante el embarazo es desconocido pero probablemente sea muy bajo. Ha sido estimado que a dosis entre 1 y 2 RADS puede aumentar el riesgo de leucemia de 1,5 a 2 veces el basal. Ello significa que el riesgo de leucemia es de 1:2000 en vez del basal de 1:3000 (ACOG 2004; Obican and Scialli 2011). Otra manera de interpretar el impacto clínico es el siguiente: existe un caso más de leucemia cada 6000 expuestos a radiaciones mayores de 1 a 2 RADS (Obican and Scialli 2011). Este es otro ejemplo donde la significancia clínica no es tan importante a pesar de que sí lo es la significancia estadística.

## **Asesoramiento en pacientes expuestas a medicamentos**

La exposición a medicamentos durante el embarazo causa ansiedad y confusión tanto en los pacientes como en los profesionales de la salud (Conover and Polifka 2011). Esto se debe principalmente a que los datos clínicos acerca de la seguridad de la mayoría de los medicamentos son escasos y mayormente anecdóticos (Conover and Polifka 2011). Por otra parte si se cuenta con estudios epidemiológicos acerca de la exposición en la población, la tarea de traducir estos datos a riesgos individuales resulta ardua para los profesionales en salud (Polifka et al. 1997).

Ha sido demostrado que los pacientes presentan dificultades en la percepción de los riesgos para el embarazo ante una exposición a drogas. De hecho, la mayoría de los estudios coinciden en que existe una sobreestimación del riesgo teratogénico (Koren et al. 1989; Hancock et al. 2007). También los médicos a cargo de embarazadas tienen percepciones del riesgo que no se

correlacionan con datos publicados (Pole et al. 2000). Por otra parte, resulta complejo explicar probabilidades a las mujeres embarazadas, sobre todo cuando no se cuenta con información certera. También es importante comprender que, en la percepción de riesgos, existen muchos factores que influyen como: contexto cultural, creencias religiosas y relación médico-paciente entre otras (Conover and Polifka 2011).

### **Maneras de informar un riesgo:**

- Marco positivo: es recomendable informar riesgos a través de un marco positivo. Si el marco en el que se informa un riesgo es negativo, ello es percibido como un mayor riesgo. Por ejemplo en un estudio canadiense, las mujeres que recibieron una información con un marco negativo: por ejemplo: riesgo de 1 a 3% de malformaciones para la descendencia, percibieron un riesgo mucho mayor que cuando la información se otorgaba en un marco positivo: 97 a 99% de descendencia sana (Jasper et al. 2001).
- Riesgos relativos, absolutos y atribuibles: los riesgos relativos hablan de comparación entre dos poblaciones. Las magnitudes en los asesoramientos sobre riesgos relativos suelen sobreestimarse (Conover and Polifka 2011). Es más fácil de comprender para un paciente, e incluso para los profesionales, si los riesgos se explican en términos absolutos. Si una medicación aumenta el 100% en riesgo relativo de producir una anomalía de cierre del tubo neural (ACTN), esa información es generalmente percibida en forma muy negativa. Sin embargo, si la frecuencia de ACTN es de 1:1000, puede informarse que el riesgo actual es 2:1000, lo cual es lo mismo, pero depende de cuán frecuente es la ocurrencia del defecto. De esta manera, resulta mucho más probable que sea percibido en forma menos alarmante. Inclusive el término “riesgo” no es el más feliz; se sugiere suplantarlo por otros como “probabilidad” o “chance”(Conover and Polifka 2011).
- Riesgos basales: en la información acerca de teratógenos, resulta recomendable informar los riesgos basales así como los riesgos de medicamentos similares, y de ser posible, los riesgos inherentes a la patología materna si ésta permaneciera sin tratamiento. Este concepto resulta de vital importancia en pacientes que requieren medicación psiquiátrica, ya que a pesar de los bajos riesgos de malformaciones que pueda presentar algún medicamento, el riesgo para la madre y para el embarazo de la suspensión de la medicación ha sido asociado con recaídas, bajo cumplimiento con los controles obstétricos, y malnutrición; lo que supone, en definitiva, un riesgo mayor de complicaciones materno-fetales.

Dentro de las recomendaciones generales, se sugiere no hablar sobre riesgos hasta no tener la información actualizada sobre un medicamento o una exposición necesaria o inadvertida durante el embarazo. Para ello son útiles las bases de datos online o las consultas con especialistas en la materia, y sobre todo, descartar aquella información que puede obtenerse de los prospectos de los medicamentos. En el asesoramiento de riesgo es más importante ser eficiente, que estricto y certero. Ello significa que deben contemplarse los tiempos, las creencias, las percepciones y las preocupaciones de los progenitores. También los estudios han demostrado que resulta más eficiente mantener un marco positivo, hablar en riesgos absolutos o atribuibles, no usar decimales y no exagerar con la cantidad de información (Conover and Polifka 2011). También es válido recordar que la mayoría de los medicamentos no producirán malformaciones, y que gran parte de los defectos congénitos son el resultado de causas multifactoriales o genéticas.

## Anexo: Tablas y Gráficos

**Tabla 1:** Evidencias de causalidad (adaptado de Hill Criteria of causation, 1965) ((Obican and Scialli 2011).

<b>Evidencias de Causalidad</b>	
<b>Robustez estadística</b>	La probabilidad de que la asociación no se debe a confundidores, azar o sesgo.
<b>Consistencia</b>	Ha sido reproducida en diferentes poblaciones.
<b>Especificidad</b>	Asociación específica con respecto a exposición y resultado.
<b>Relación temporal</b>	Tiempo de exposición relacionado con edad gestacional y embriogénesis. La anomalía no era frecuente previo a la aparición del medicamento.
<b>Coherencia</b>	La causa es compatible con conocimiento fisiopatológico previo.
<b>Gradiente biológico</b>	Hay un gradiente dosis respuesta.
<b>Experimento</b>	Reduciendo la causa, disminuye el efecto. Puede reproducirse en animales.
<b>Plausibilidad Biológica</b>	La asociación no viola principios conocidos.
<b>Analogía</b>	La evidencia es similar a otras relaciones causa- efecto.

**Tabla 2:** Agentes teratogénicos: Infecciones prenatales.

<b>Infecciones prenatales</b>	
<b>Rubeola</b>	Hipoacusia, cardiopatías, glaucoma, cataratas retinitis, microcefalia, microftalmia, parálisis cerebral, RM, RCIU, MIU.
<b>Varicela</b>	Anomalía de miembros, cicatrices, atrofia muscular, cataratas corioretinitis microftalmia, retraso psicomotor.
<b>Citomegalovirus</b>	Ictericia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, RM, convulsiones, hipoacusia, RCIU.
<b>Sífilis</b>	Hepatoesplenomegalia, osteocondritis, ictericia, anemia, lesiones en piel, compromiso del SNC, corioretinitis.
<b>Parvovirus</b>	Hidrops, MIU.
<b>Toxoplasmosis</b>	RM, corioretinitis, calcificaciones periventriculares, ventriculomegalia, convulsiones, ascitis, rash.
<b>Herpes</b>	Vesículas en piel, microcefalia, hidrocefalia

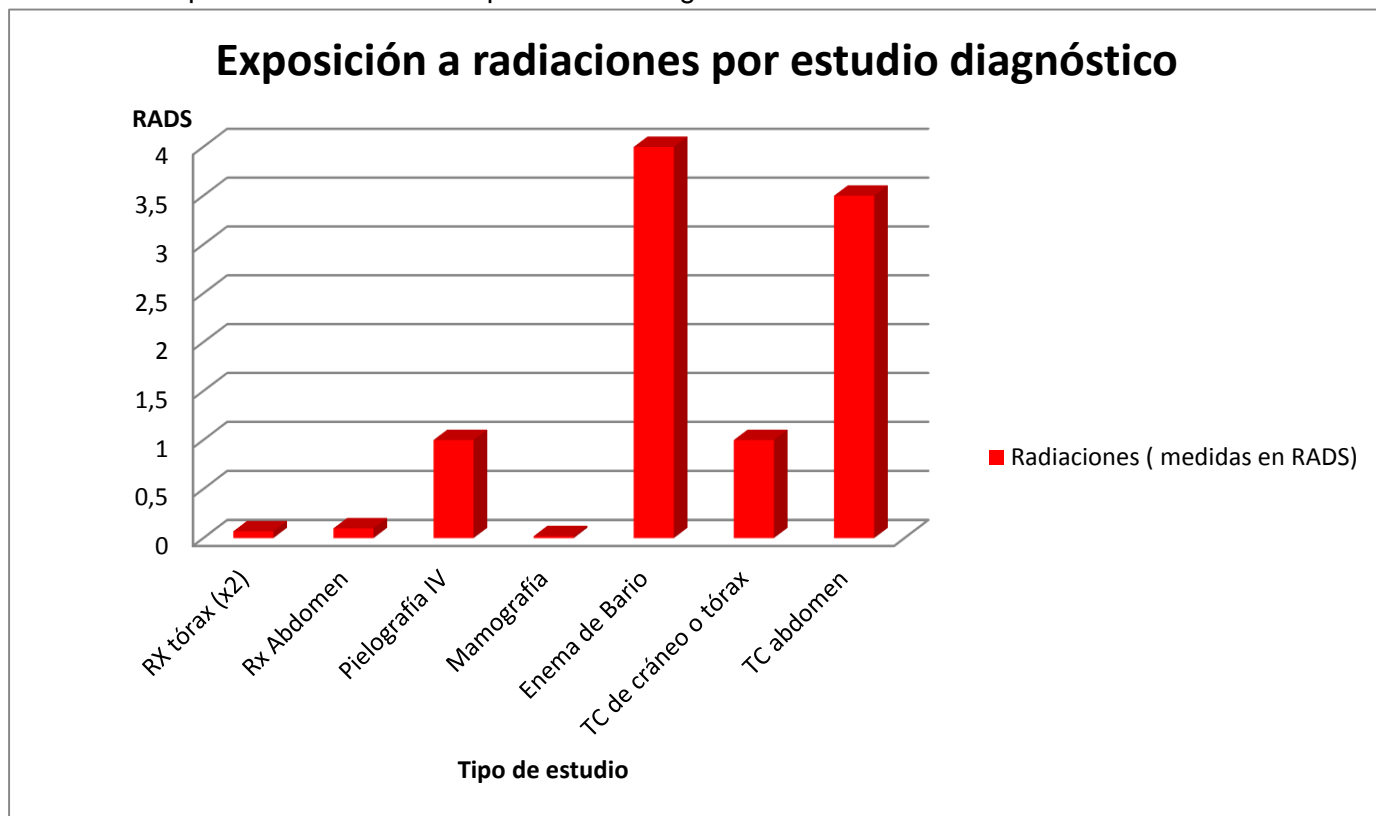
**Tabla 3:** Agentes teratogénicos: Medicamentos de uso frecuente.

<b>Medicamentos de uso frecuente</b>	
<b>Inhibidores de la ECA</b>	Oligoamnios, hipocalvaria, falla renal, cardiopatías y anomalías del SNC.
<b>Isotretinoína</b>	Malformaciones severas del SNC, cardiovasculares y endocrinológicas.
<b>Metotrexate</b>	Malformaciones craneofaciales, esqueléticas, cardiopulmonares, gastrinintestinales y RM.
<b>Warfarina</b>	SNC: agenesia del cuerpo caloso, Malformación de Dandy Walker, atrofia óptica y bajo CI.
<b>Anticonvulsivantes</b>	Anomalías faciales, del SNC, del tubo neural y cardíacas.
<b>Misoprostol</b>	Defectos del cráneo, parálisis de nervios de pares craneales, malformaciones faciales y de los miembros.
<b>Litio</b>	Arritmias, hipoglucemia, diabetes insípida nefrogénica, alteración en la función tiroidea, cardiopatías. La anomalía de Ebstein fue asociada pero no confirmada en estudios prospectivos.
<b>Metimazol</b>	Aplasia cutis, atresia de esófago y atresia de coanas.
<b>Ansiolíticos</b>	No hay evidencia de riesgos significativos: leve aumento de fisura labio-alveolo-palatina. Puede producir depresión del SNC.
<b>Antidepresivos</b>	No hay grandes evidencias de riesgos, sí dificultades transitorias de adaptación neonatal. La paroxetina ha sido asociada con leve riesgo de cardiopatías.
<b>Penicilamina</b>	Anomalías del tejido conectivo.
<b>Hormonas</b>	Hipospadias y masculinización han sido sugeridas pero a altas dosis.

**Tabla 4:** Síndrome de alcohol fetal.

<b>Anomalías asociadas al síndrome de alcohol fetal</b>	
<b>Crecimiento</b>	RCIU y postnatal (97%)
<b>Cráneo</b>	Microcefalia (89%)
<b>CI</b>	Retraso mental (89%)
<b>SNC</b>	Hidrocefalia, anomalías cerebrales, del cuerpo caloso y cerebelo.
<b>Dismorfias</b>	Fisuras palpebrales cortas, philtrum largo, labio superior fino.
<b>Esquelético</b>	Anomalías articulares.
<b>Cardíaco</b>	Defectos septales.

**Gráfico 1:** Exposición a radiaciones por estudio diagnóstico.





## Bibliografía

- ACOG "ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy." *Obstet Gynecol* 2004 **104**(3): 647-651.
- Adam, M. P., J. E. Polifka and J. M. Friedman "Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy." *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011 **157**(3): 175-182.
- Altshuler, L. L., L. Cohen, M. P. Szuba, V. K. Burt, M. Gitlin and J. Mintz "Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines." *Am J Psychiatry* 1996 **153**(5): 592-606.
- Buehler, B. A., D. Delimont, M. van Waes and R. H. Finnell "Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome." *N Engl J Med* 1990 **322**(22): 1567-1572.
- Buhimschi, C. S. and C. P. Weiner "Medications in pregnancy and lactation: part 1. Teratology." *Obstet Gynecol* 2009 **113**(1): 166-188.
- Conover, E. A. and J. E. Polifka "The art and science of teratogen risk communication." *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011 **157**(3): 227-233.
- Chapin, R., K. Augustine-Rauch, B. Beyer, G. Daston, R. Finnell, T. Flynn, S. Hunter, P. Mirkes, K. S. O'Shea, A. Piersma, et al. "State of the art in developmental toxicity screening methods and a way forward: a meeting report addressing embryonic stem cells, whole embryo culture, and zebrafish." *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2008 **83**(4): 446-456.
- da Silva Dal Pizzol, T., F. P. Knop and S. S. Mengue "Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: systematic review and meta-analysis." *Reprod Toxicol* 2006 **22**(4): 666-671.
- Daston, G. P. "Laboratory models and their role in assessing teratogenesis." *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011 **157**(3): 183-187.
- Eros, E., A. E. Czeizel, M. Rockenbauer, H. T. Sorensen and J. Olsen "A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002 **101**(2): 147-154.
- Feldman, Y., G. Koren, K. Mattice, H. Shear, E. Pellegrini and S. M. MacLeod "Determinants of recall and recall bias in studying drug and chemical exposure in pregnancy." *Teratology* 1989 **40**(1): 37-45.
- Fisk, N. M. and R. Atun "Market failure and the poverty of new drugs in maternal health." *PLoS Med* 2008 **5**(1): e22.
- Fonseca, W., A. J. Alencar, F. S. Mota and H. L. Coelho "Misoprostol and congenital malformations." *Lancet* 1991 **338**(8758): 56.
- Friedman, J. M. "How do we know if an exposure is actually teratogenic in humans?" *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011 **157**(3): 170-174.
- Gadow, E. C., J. E. Paz, J. S. Lopez-Camelo, M. G. Dutra, J. T. Queenan, J. L. Simpson, V. H. Jennings and E. E. Castilla "Unintended pregnancies in women delivering at 18 South American hospitals. NFP-ECLAMC Group. Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations." *Hum Reprod* 1998 **13**(7): 1991-1995.
- Hancock, R. L., G. Koren, A. Einarson and W. J. Ungar "The effectiveness of Teratology Information Services (TIS)." *Reprod Toxicol* 2007 **23**(2): 125-132.
- Holmes, L. B., E. J. Baldwin, C. R. Smith, E. Habecker, L. Glassman, S. L. Wong and D. F. Wyszynski "Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy." *Neurology* 2008 **70**(22 Pt 2): 2152-2158.
- Jasper, J. D., R. Goel, A. Einarson, M. Gallo and G. Koren "Effects of framing on teratogenic risk perception in pregnant women." *Lancet* 2001 **358**(9289): 1237-1238.

- Jentink, J., M. A. Loane, H. Dolk, I. Barisic, E. Garne, J. K. Morris and L. T. de Jong-van den Berg "Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations." *N Engl J Med* 2010 **362**(23): 2185-2193.
- Koren, G., M. Bologna, D. Long, Y. Feldman and N. H. Shear "Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester." *Am J Obstet Gynecol* 1989 **160**(5 Pt 1): 1190-1194.
- Koren, G., A. Pastuszak and S. Ito "Drugs in pregnancy." *N Engl J Med* 1998 **338**(16): 1128-1137.
- Meador, K. J., G. A. Baker, N. Browning, J. Clayton-Smith, D. T. Combs-Cantrell, M. Cohen, L. A. Kalayjian, A. Kanner, J. D. Liporace, P. B. Pennell, et al. "Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs." *N Engl J Med* 2009 **360**(16): 1597-1605.
- Meador, K. J., G. A. Baker, R. H. Finnell, L. A. Kalayjian, J. D. Liporace, D. W. Loring, G. Mawer, P. B. Pennell, J. C. Smith and M. C. Wolff "In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations." *Neurology* 2006 **67**(3): 407-412.
- Morrow, J., A. Russell, E. Guthrie, L. Parsons, I. Robertson, R. Waddell, B. Irwin, R. C. McGivern, P. J. Morrison and J. Craig "Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 **77**(2): 193-198.
- Obican, S. and A. R. Scialli "Teratogenic exposures." *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011 **157**(3): 150-169.
- Parisi, M. A., C. Y. Spong, A. Zajicek and A. E. Guttmacher "We don't know what we don't study: the case for research on medication effects in pregnancy." *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011 **157**(3): 247-250.
- Pastuszak, A. L., L. Schuler, C. E. Speck-Martins, K. E. Coelho, S. M. Cordello, F. Vargas, D. Brunoni, I. V. Schwarz, M. Larrandaburu, H. Safattle, et al. "Use of misoprostol during pregnancy and Mobius' syndrome in infants." *N Engl J Med* 1998 **338**(26): 1881-1885.
- Pole, M., A. Einarson, N. Pairedeau, T. Einarson and G. Koren "Drug labeling and risk perceptions of teratogenicity: a survey of pregnant Canadian women and their health professionals." *J Clin Pharmacol* 2000 **40**(6): 573-577.
- Polifka, J. E., E. M. Faustman and N. Neil "Weighing the risks and the benefits: a call for the empirical assessment of perceived teratogenic risk." *Reprod Toxicol* 1997 **11**(4): 633-640.
- Rasmussen, S. A. and J. M. Friedman "Emerging issues in teratology: an introduction." *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011 **157**(3): 147-149.
- Schwarz, E. B., A. Santucci, S. Borrero, A. Y. Akers, C. Nikolajski and M. A. Gold "Perspectives of primary care clinicians on teratogenic risk counseling." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009 **85**(10): 858-863.
- Vajda, F. J., T. J. O'Brien, C. M. Lander, J. Graham, A. Roten and M. J. Eadie "Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women." *Epilepsia* 2013 **54**(1): 181-186.
- Vargas, F. R., L. Schuler-Faccini, D. Brunoni, C. Kim, V. F. Meloni, S. M. Sugayama, L. Albano, J. C. Llerena, Jr., J. C. Almeida, A. Duarte, et al. "Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study." *Am J Med Genet* 2000 **95**(4): 302-306.