

Teratogenicidad

Dres. Bondani, A.

Córdova F. y

López Fiesco, A.

División de Farmacología Experimental y Clínica, Departamento de Investigación en Medicina Experimental, Subjefatura de Investigación Científica, Centro Médico Nacional, I.M.S.S.

El estudio de la producción de malformaciones congénitas en los recién nacidos por la administración de medicamentos, recibe el nombre de Teratología. Teratogenicidad es la capacidad de algunos medicamentos de producir estas malformaciones.

El mecanismo de producción de estas malformaciones no se conoce con exactitud, pero la época del desarrollo embrionario más susceptible a dichas alteraciones por medicamentos se encuentra comprendida entre los 15 y 40 días de la gestación.

Estos efectos teratogénicos son el resultado ya sea del uso de medicamentos en humano o de estudios experimentales en animales tales como rata, ratón, conejo, cobayo y mono.

Desde el problema ocurrido con la Talidomida, las restricciones para que un medicamento sea aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, aumentaron en forma considerable y, después de la corrección de Harris Keuffner en 1968, a la Ley de Alimentos, Bebidas y Cosméticos, es necesario efectuar estudios de teratogénesis química con cualquier medicamento para que se permita su uso en el hombre.

Casi todos los ministerios de salud pública de los diferentes países han adoptado estos requisitos en sus reglamentos; por lo tanto, se espera que en el futuro ocurran menos accidentes tales como el de la Talidomida. Sin embargo, día a día se encuentra que los medicamentos que el médico tiene en su armamentario terapéutico, y que

ha estado usando por varios años, tienen la capacidad de producir trastornos teratológicos; y cada vez con más frecuencia, aparecen en la literatura reportes u observaciones de efectos teratológicos con estos medicamentos ya sancionados por el uso.

Es necesario que el médico, ante cualquier malformación congénita, trate de encontrar si hay antecedentes de administración de algún medicamento, ya que, con las drogas que la industria farmacéutica ha lanzado recientemente, pueden aparecer trastornos de la diferenciación embrionaria, aunque éstas ya hayan sido estudiadas en animales. Esto se debe a que muchas de las alteraciones pueden ser propias del hombre o aparecer con una frecuencia tan baja que solamente se hagan evidentes después de miles de casos tratados.

En esta revisión se han incluido los medicamentos más usados en la terapéutica de los cuales existen reportes teratológicos y se han dividido por grupos de fármacos similares.

Anestésicos generales

La importancia de estudiar este grupo de líquidos y gases radica en el gran porcentaje de mujeres que se someten a intervenciones quirúrgicas durante el embarazo. Cuando se expusieron en forma experimental ratas embarazadas en un ambiente que contenía óxido nitroso y oxígeno, sus fetos presentaron anomalías localizadas en vértebras y costillas, la talla fue más pequeña al nacimiento y aumentó la incidencia de abortos y muerte *in utero*.¹ Para el embrión de pollo, este gas resultó ser letal por producir anomalías principalmente de tipo neurológico.²

En humanos, en un estudio clínico efectuado en 124 casos, no se encontró depresión importante del recién nacido, cuando

Teratogenicidad

el óxido nitroso se administró en diferentes periodos antes del nacimiento.³

En 1939, Smith demostró que el *ciclopropano* cruza la barrera placentaria:⁴ clínicamente, produce depresión del recién nacido cuando se administra como anestésico a la madre durante trabajo de parto.

Se ha observado que el tricloroetileno atraviesa la barrera placentaria en ovejas y en cabras, descubriéndose éste en sangre fetal seis minutos después de iniciada la anestesia.⁵ En el recién nacido humano, Flowers⁶ comunica depresión después de anestesiarse a la madre.

Por lo que respecta al Halotane, se sabe que éste cruza rápidamente la barrera placentaria. En un informe de 1600 partos efectuados por vía vaginal, bajo anestesia general con Halotane, no se demostró depresión importante en el recién nacido.⁷ Sin embargo, es de suma importancia la duración de la anestesia y la cantidad de anestésico administrado.

Anestésicos locales

Entre las drogas utilizadas para aliviar el dolor durante el trabajo de parto, así como en diferentes situaciones en las cuales es necesario intervenir quirúrgicamente a la madre, el clorhidrato de procaína se ha descubierto en la circulación fetal; los niveles séricos elevados de esta droga se ven asociados con arritmias cardíacas, metahe-moglobulinemia y depresión respiratoria en el recién nacido. Estas alteraciones se presentan también cuando se administran lidocaína, trilocaína y mepivacine.^{8,9,10,11}

Antibióticos

Una de las drogas más utilizadas para el tratamiento de la tuberculosis durante el embarazo, ha sido la estreptomina y sus congéneres; por el uso prolongado de ésta, se han reportado alteraciones localizadas principalmente en el noveno par craneal.¹²

Ha aparecido en la literatura gran número de casos. Leroux,¹³ describe el caso de un niño de dos años con sordera bilateral cuya madre recibió un total de 30 g de es-

treptomina en el último trimestre del embarazo. Kern¹⁴ ilustra el caso de una niña de seis años de edad con sordera; en este caso se habían administrado 20 g de dihidroestreptomina en el primer trimestre del embarazo. En 1962, aparece un reporte de 10 niños, los cuales recibieron un total de 80 g de dihidroestreptomina durante la vida intrauterina; el 50% de ellos mostró daño en el oído.¹⁵ En 1963, Grande y Vespa comunican 14 embarazadas a quienes se les habían administrado hasta 80 g de dosis total de dihidroestreptomina, 8 de sus productos presentaban sordera. Por lo anterior, se ha visto que el antibiótico que produce daño en el aparato acústico del feto es la dihidroestreptomina más que la estreptomina.¹⁶

Se ha demostrado que la administración de tetraciclinas a la madre puede ir seguida, en el feto, de inhibición del crecimiento del esqueleto, así como anomalías en el desarrollo de algunos huesos (carpo y metacarpo), displasias y coloración amarilla de los dientes.¹⁷ Beverlander y Ralle demostraron que la inyección de 5 g de tetraciclina dentro del saco embrionario del pollo produce grandes depósitos de la droga en los huesos y la deformidad de éstos. En contraste, las penicilinas son y han sido los medicamentos más usados durante el embarazo; sin embargo, no se han comunicado daños o cambios en el feto por su administración.^{19,20,21}

En contraste con la alta susceptibilidad del recién nacido, el feto no parece resultar afectado por el cloranfenicol cuando éste se administra a la madre; sin embargo, se ha visto que inhibe la síntesis de proteína e inclusive ciertos sistemas enzimáticos, cuya repercusión en la vida intrauterina aún no se ha establecido.²²

Antibióticos poliénicos

La griseofulvina es de las pocas drogas estudiadas en forma experimental en gatos con administración oral de 100 a 1000 mg de esta droga. Las malformaciones encontradas fueron: exencefalia, alteraciones en

el procencéfalo, espina bífida, anormalidades en la circulación, articulación atlanto-occipital; paladar hendido, ausencia de maxilar, cicloplejia, anoftalmía, ausencia de nervios ópticos con tractos ópticos rudimentarios y atresia de válvulas atrioventriculares.²³

Agentes antiprotozoarios

Entre las drogas antiamebianas y tricomonicidas más usadas en la actualidad destaca el metronidazol. Se sabe que interfiere con el ácido inocínico, un precursor de bases biológicas importantes; por esta razón, se ha tomado con precaución su uso durante el embarazo.²⁴ En un estudio reciente durante el cual se administró esta droga a embarazadas en el segundo y tercer trimestres, no se informaron alteraciones en los recién nacidos.²⁵

Drogas aromáticas relacionadas con cataratas congénitas

Hay informes de que ciertas sustancias aromáticas producen daño durante la vida fetal en los humanos, dando lugar a cataratas congénitas. Francois,²⁶ al efectuar una revisión de 217 niños con opacidad en el cristalino, estableció en un caso la posibilidad de que las sulfonamidas fueran el agente causante. Más tarde, aparece un reporte de 9 embarazadas a las que se administraron tetraciclina, sulfonamidas, dicioamina, butilamina y promacina; encontrándose en los niños cataratas uni o bilaterales de origen desconocido sin que presentarán anomalías extraoculares aparentes. El asunto se presta a discusión en la literatura, puesto que han aparecido reportes de niños normales cuyas madres habrán recibido sulfas, tetraciclinas y algún otro antibiótico de amplio espectro de tipo aromático.²⁷

Analgésicos no narcóticos

Por estudios experimentados en animales se han demostrado efectos de las drogas cuando se administran durante el primer trimestre del embarazo; sin embargo, se han hecho muy pocos estudios para establecer sus acciones en las etapas tardías de éste.

El ácido acetilsalicílico, es uno de los pocos fármacos estudiados en diferentes días del embarazo. En la rata, Sprage Dowley observó una alta incidencia de muerte neonatal. Para el ratón, cuando se administra en el 8o., 9o. y 10o. días de la gestación, la anomalía más frecuentemente encontrada es paladar y labio hendidados.²⁸ En el humano, se han comunicado casos aislados de ingestión de grandes dosis de ácido salicílico durante el embarazo, principalmente con fines suicidas. Jackson²⁹ informa el caso de una mujer que ingerió 200 g de esta droga durante el 8o. mes del embarazo dió a luz un niño muerto. Así mismo, han aparecido informes de abortos y de hemorragias del recién nacido después de grandes dosis de salicilatos;³⁰ no se ha establecido con seguridad si la aspirina es teratogénica en el hombre, pudiendo existir la posibilidad de que haga que el embarazo termine en aborto o en parto prematuro.

En 1959, se reportan malformaciones congénitas en la rata debidas a la administración de salicilatos;³¹ se encontraron hidrocefalia, espina bífida, defectos oculares y alteraciones en vértebras y costillas. En el ratón, los efectos teratogénicos relacionados a los salicilatos se han atribuido a la depresión de mucopolisacáridos ácidos. Si se administran estas drogas en los días comprendidos entre el noveno y el 17o. día de gestación, se eleva la incidencia de muerte neonatal y se presentan alteraciones en vértebras y costillas, y transposición de los grandes vasos.³²

Analgésicos narcóticos

La morfina y sus congéneres cruzan rápidamente la placenta y se han asociado con depresión respiratoria severa, pudiéndose identificar estas drogas en sangre y orina del recién nacido.³³ La incidencia de depresión neonatal está relacionada con las dosis del narcótico y con el tiempo de administración antes del parto; si se administra seis horas antes del parto, los efectos sobre el recién nacido son mínimos. Además se ha demostrado el desarrollo de

adicción *in utero* con heroína y también con morfina.³²

Anticonvulsivantes

Para el ratón, las drogas como la difenilhidantoína sódica, han producido paladar y labio hendido,³ hidronefrosis, hidrocefalia, anormalidades esqueléticas como sindactilia y mayor frecuencia de abortos.³⁵ Administrados a humanos durante el embarazo, han producido varias alteraciones. Meadow encontró frecuentemente labio leporino y paladar hendido; otros tipos de anomalías consistentes en deformidades esqueléticas en las manos, fueron informadas por Laughnan en 1973.³⁷

Anticoagulantes

El uso de estas drogas para varios estados patológicos en las embarazadas como por ejemplo, tromboflebitis y flebotrombosis, o como terapia anticoagulante cuando hay prótesis vulvares, se ha asociado con hemorragia y muerte fetal o neonatal.³⁸ Experimentalmente, se ha causado muerte fetal en vaca, perro y conejo con bishidroxicumarina.³⁹ La heparina es de los medicamentos que atraviesan el tejido placentario con dificultad, debido a su gran tamaño molecular y a su carga electronegativa; pocas publicaciones han aparecido que reportan alteraciones en el tiempo de coagulación y sangrado en el recién nacido cuando se administra esta droga a la madre. Si la heparina se administra directamente al feto durante la transfusión intrauterina, se presenta frecuentemente alargamiento del tiempo de coagulación y del tiempo de sangrado.

Antimitóticos

En cuanto a este grupo de drogas que muestran una actividad en células en expansión, se les ha atribuído un efecto potencialmente teratogénico para el embrión; así, con el uso de antimetabolitos o agentes alquilantes, en la inmensa mayoría de los casos se ha observado una alta incidencia de abortos y malformaciones congénitas múltiples.^{41,42}

Diuréticos

La administración de acetazolamida durante la gestación a ratas ocasionó ausencia del 4o. y 5o. dedo de las extremidades delanteras.⁴³ Esta anomalía específicamente fue reproducida por Hallesy y Leighton.⁴⁴ Para el hamster, se encontraron las mismas alteraciones, y en el ratón se produjo exencefalia, macroglosia, electrodactilia y poli-dactilia.⁴⁶

Drogas tiazídicas

En el humano, cuando se han administrado clorotiazida, hidroclorotiazida y metilclorotiazida a la embarazada, se ha reportado frecuentemente trombocitopenia en el recién nacido.⁴⁷

Estimulantes del sistema nervioso central

Hay varios informes que evidencian efectos teratogénicos en el ratón con la administración de sulfato de anfetamina, localizadas principalmente en el área cardiovascular; defecto en el tabique ventricular y auricular, y anomalías en otras localizaciones, como anoftalmía, exencefalia y paladar hendido.⁴⁸

En los humanos, se ha sugerido que la dextroanfetamina podría ser un agente predisponente durante la organogénesis a la transposición de los grandes vasos. Sin embargo, en un estudio retrospectivo de 52 casos de ingestión de dextroanfetaminas durante el embarazo no se encontró anomalías al nacimiento.

Adrenérgicos

Cuando se inyectó una sola dosis de *isoproterenol*, epinefrina, o *morepinefrina* en el saco embrionario del pollo, se indujeron malformaciones cardiovasculares, siendo éstas proporcionales al grado de actividad adrenérgica de cada droga. Se observaron: doble orificio en el ventrículo derecho, defecto en el tabique auricular o en el arco aórtico, hipoplasia del tronco arteriovenoso y de la aorta. Estas alteraciones se relacionan con la activación de receptores beta adrenérgicos.⁵⁰

Anticolinérgicos

Se ha demostrado que la atropina y la escopolamina pasan rápidamente a la sangre fetal.⁵¹ Hon fue el primero en observar taquicardia fetal 6 minutos después de la administración de atropina a la madre.⁵² Por medio de la fonocardiografía, se ha calculado que el tiempo necesario para producir bloqueo vagal en el feto es de 15 minutos después de la administración de atropina a la embarazada.⁵³

Drogas colinérgicas

Cuando se administraron cloruro de carbamilcolina, neostigmina, succinilcolina y trimetilfenilamonio en el embrión de pollo, se vieron dos tipos de anomalías: una sobre vértebras cervicales y otra en la musculatura de las extremidades (hipoplasia).⁵⁴

Con la acetilcolina, los efectos fueron acortamiento de la tibia, del peroné o del tarso y ausencia bilateral del 4o. dedo de las extremidades del pollo.⁵⁵

Colinesterásicos

En las raras situaciones, como en el tratamiento de la *miastenia gravis* durante el embarazo, a base de compuestos colinesterásicos, únicamente se ha encontrado debilidad muscular transitoria en el 10 al 20 por ciento de los recién nacidos.⁵⁵

Agentes bloqueadores ganglionares

La administración de exametonio en las gestantes humanas se ha asociado en pocas ocasiones con íleo paralítico en el periodo neonatal.⁵⁶ Sin embargo, hay que recordar que cuando los prematuros han sufrido hipoxia durante el nacimiento, presentan espontáneamente esta alteración.

Hormonas

A la luz de recientes investigaciones, se han evidenciado efectos virilizantes de los andrógenos y de algunas progestinas orales, induciendo fusión de labio escrotal y clítoris alargado cuando estas drogas se administran antes de la 13a. semana de gestación.^{57,58}

Di George⁵⁹ describe virilización de fetos femeninos cuando la embarazada fue tratada con grandes dosis de etilbestrol. Weskins⁶⁰ comunica 101 casos de virilización de fetos femeninos por la administración a la embarazada de etisterona, noretindrona, testosterona, y progesterona.

Jacobson⁶¹, en un estudio efectuado en 385 casos tratados con noretindrona, encontró un 18.3 por ciento de virilización fetal. Experimentalmente, en el mono Rhesus y en la rata, se ha podido demostrar virilización de los fetos a partir de la administración de la 17-hidroxiprogesterona, 17-etiniltestosterona y 19-nortestosterona.⁶²

Recientemente, se ha postulado que la asociación estrógeno-progestágeno usada como anticonceptivo oral, tomada durante el primer trimestre del embarazo, se asocia con la transposición de los grandes vasos en el hombre.⁶³

En 1975 la literatura informa de un estudio retrospectivo que revela la no asociación entre estos medicamentos y la frecuencia de tal alteración.⁶⁴

Corticosteroides

Las grandes dosis de corticosteroides y de hormona adrenocorticotropa pueden producir, en diferentes especies animales, aumento de muertes fetales, abortos y disminución del tamaño de las crías al nacimiento.^{65 a 68}

La anomalía más común es el paladar hendido en el ratón, dependiendo de la dosis, del día de gestación y de la cepa empleada.⁶⁹ En los humanos, en una revisión de 260 embarazos en los cuales se emplearon dosis farmacológicas de cortisonas en diferentes etapas de la gestación, hubo 8 recién nacidos a término, un aborto y 15 recién nacidos prematuros; en éstos no hubo malformaciones congénitas. Sin embargo, otros 7 presentaron anomalías: uno disfunción adrenal de tres días de duración que se recobró; únicamente dos (.74%) paladar hendido. En ambos casos, los esteroides se administraron a grandes dosis antes

de la 14a. semana de gestación. Se han reportado otros dos casos en toda la literatura de paladar hendido atribuible a estas drogas, con lo que se puede aducir que el feto humano resulta muy poco afectado tanto por los corticosteroides como por sus análogos.⁷⁰⁻⁷⁹

Hipoglucemiantes orales e insulina

Las sulfonilureas producen malformaciones experimentales en animales, principalmente relacionadas en el área oftálmica en las ratas recién nacidas.⁸⁰

Hay casos aislados reportados del malformaciones congénitas, en humanos tratados con *tolbutamida*. Uno de ellos corresponde a una diabética juvenil que cursó con curvas de tolerancia a la glucosa normal. Dió a luz un niño con múltiples anomalías congénitas; malformaciones en manos y pies, ausencia de la porción izquierda del diafragma, hidrocefalia, defecto cardiaco en el tabique ventricular.⁸⁰

La clorpropamida es una de las sulfonilureas de teratogenicidad poco conocida en el humano. Se informa de un caso de hipoglicemia prolongada y sintomática neonatal asociada con niveles séricos de clorpropamida en la sangre del recién nacido; se le había administrado a la madre esta droga; los síntomas desaparecieron con exanguíneo transfusión.⁸¹

Estudios efectuados en el mono Rhesus demostraron que la *insulina* marcada con I^{131} administrada a la madre, aparece después en la sangre fetal.⁸² Sin embargo, el paso de esta sustancia es limitado, pues la concentración del polipéptido marcado en la sangre fetal constituye únicamente una pequeña fracción de la que está presente en la sangre materna. Extrapolando este dato al humano se puede concluir que es poco probable que la administración de insulina a la madre a grandes dosis sea dañina al feto, y que los efectos asociados con el choque insulínico en la madre y la hipoglicemia consecuente serían más bien los causantes de alteraciones en el feto, y no la propia insulina.

Tiroides y agentes que afectan la función tiroidea.

Estudios morfológicos y bioquímicos demuestran que, en el humano, la glándula tiroides funciona durante la vida fetal. También se ha establecido que el desarrollo de la glándula tiroides se debe a la estimulación materna de la TSH. Así, se podría esperar que las sustancias que afectan la liberación de TSH o de tiroxina podrían ejercer efectos adversos sobre el desarrollo de la glándula tiroidea fetal.⁸³

En la rata, se ha observado retardo del desarrollo tiroideo seguido de la administración de grandes dosis de tiroxina a la madre.⁸³ La permeabilidad placentaria de la triyodotironina y tiroxina es escasa, por lo que la administración exógena de tiroxina durante el embarazo influye poco en el desarrollo del tiroides fetal humano.⁸⁴ Las anomalías que se han observado sobre el tiroides fetal humano resultan de la administración del propiltiuracilo o sus análogos a la madre en el segundo o tercer trimestre del embarazo. El propiltiuracilo cruza rápidamente la placenta e interfiere con la síntesis de tiroxina por el tiroides fetal.

El hipotiroidismo prenatal de la madre puede tener un efecto sistémico y ser responsable de retraso mental en el recién nacido.⁸⁵ La administración de yodo a la madre durante el embarazo se ve asociada con bocio fetal.⁸⁶ La administración de yodo radiactivo en el primer trimestre del embarazo trae consigo hipotiroidismo congénito.⁸⁷

Tranquilizantes

La reserpina empleada frecuentemente en el tratamiento de pacientes psiquiátricas durante el embarazo, ha sido objeto de varios reportes que indican que la administración de esa droga a la madre afecta al feto. Se ha descrito un síndrome que se presenta en el recién nacido humano y que consiste en letargia, bradicardia, ocasionalmente hipotermia y congestión nasal.^{88,89}

Las drogas fenotiazínicas atraviesan rápidamente la placenta y pueden ser descu-

biertas en la orina y sangre del recién nacido después de la aplicación de una sola dosis. Se sabe que son capaces de acelerar la formación de glucoroniltransferasa, cuyos resultados no están bien establecidos.⁹⁰

Cuando se administran altas dosis de meclizina a las ratas Sprage Dowley, se observan anomalías congénitas en cabeza, vértebras y patas; la droga fue administrada entre el primero y el 16o. día de la gestación.^{91,92,93}

En un estudio realizado en humanos con 27,000 embarazadas, se vio que el 1 por ciento había tomado meclizina durante su embarazo; no se reportaron elevación de la incidencia de anomalías fetales con dicha droga.⁹⁴

En estudios experimentales en animales a base de trifluoperazina, (10 veces más que las dosis usuales en el humano como antiemético) administrada durante todo el embarazo, no se reportaron diferencias en la incidencia de anomalías congénitas en comparación con el grupo control.

En base al extenso uso clínico de esta droga para las náuseas y vómitos del embarazo es importante que no se haya encontrado relación entre esta droga y anomalías congénitas en el humano.⁹⁵

Una de las drogas más usadas como tranquilizante durante el trabajo de parto es el diazepam. Esta farmaco cruza la barrera placentaria, encontrándose concentraciones en sangre fetal comparables a las de la sangre materna. Sin embargo, no se ha podido demostrar efecto depresor y sobre la calificación de Apgar atribuible a la administración de este medicamento. Hay reportes que sugieren que el diazepam administrado durante el trabajo de parto a la madre se ve asociado con hipotermia en el recién nacido inmediatamente después del parto.⁹⁶

Glucósidos cardiotónicos

La digital y sus congénes se han usado extensamente en gran variedad de enfermedades cardiovasculares en las embarazadas y se ha visto en general que, administradas

a dosis terapéuticas a la madre, no producen alteraciones en el feto ni en el recién nacido.⁹⁷

Barbitúricos

Se ha demostrado que el tiopental sódico cruza con facilidad la placenta humana.⁹⁸ Cuando dicha droga se administra antes del parto vaginal, raramente se presenta depresión del recién nacido; sin embargo, si se le administra antes de la cesárea electiva, esta sí se presenta.⁹⁹

En forma experimental, se ha demostrado que disminuye los movimientos respiratorios del conejo cuando se administran grandes dosis de pentobarbital sódico a la madre.¹⁰⁰

Vitamina K y compuestos relacionados

Si se administran grandes dosis de menadiona o vitamina K a la madre antes del parto, se produce aumento de la ictericia neonatal.^{101,102}

Antitoxina tetánica

Esta droga se administró en forma experimental a embriones de pollo reportándose efectos sobre la morfogénesis normal del sistema nervioso central.¹⁰³

Antidepresores

La imipramina es la droga más prescrita en pacientes con síntomas de depresión. Durante el embarazo y la lactancia, no se han establecido datos sobre teratogenicidad. Experimentalmente esta droga se administró por vía oral al mono Rhesus y a la Macaca mulatta durante 13 días de la gestación a dosis recomendadas para los humanos, no encontrándose alteraciones teratogénicas a estas dosis; sin embargo, cuando se elevaron las dosis hasta que se presentaron signos de toxicidad materna, la incidencia de abortos aumentó.¹⁰⁴

Talidomida

Se ha establecido que 10,000 niños nacieron con anomalías en extremidades superiores e inferiores (focomelia) debido a esta droga. Se sabe que una dosis de 100

mg causa severa focomelia; el periodo susceptible en el embrión humano es entre los días 28 y 42 después de la concepción. Aún no se conocen los mecanismos específicos de su producción.¹⁰⁵

En la revisión anterior, se pone de manifiesto que los medicamentos no son inocuos y esto, no sólo por sus efectos colaterales y secundarios que se puedan predecir. Estadísticamente, se ha revelado que el 15 por ciento de los ingresos totales a los hos-

pitales en Estados Unidos se deben a yatrogenia medicamentosa. Por otra parte, el poder y la capacidad de los medicamentos para producir alteraciones del desarrollo embrionario es de tenerse muy en cuenta para poder efectuar una terapéutica menos peligrosa, ya que cualquier medicamento es un agente entraño al organismo que altera en alguna manera su fisiología. Esto se ha de tener siempre presente, sobre todo cuando existe el binomio maternofetal. □

BIBLIOGRAFIA

1. Fink, B.R.: Shepard, T. H.; Blaudau, R.J.: *Nature*, 214:146, 1967.
2. Rector, G.H.M., y Eatwood, D.W.: *Anaesthesiology*, 20:109, 1964.
3. Smith, C.A.: *Surg. Gynec. Obst.* 70:781, 1940.
4. Smith, C.A.: *Surge. Gynec. Obst.* 69:584, 1949.
5. Helliwell, P. J.; Hutton, A.M.: *Anaesthesia*, 4:18, 1949.
6. Flowers, C.E.: *A.M. J. Obst. Gynec.* 65:1027, 1953.
7. Sheridan, C. A., y Robson, J.G.: *Canad. Anaesth. Soc.*, 1:365, 1959.
8. Bramage, R.P., y Robson, J.G.: *Anaesthesia*, 16:975, 1961.
9. Shnider, S.M.: *New England J. Med.* 274:226, 1966.
10. Kirtensen, L.; Hoffman, P., y Haussai, I.; *Acta Pharmacol et Toxi.* 22:205, 1965.
11. Epstein, B., y Coackley, C.S.: *Anaesthesiology* 28:248, 1964.
12. Robinson, G. Camben, K.G.: *New Engl. J. Med.* 271: 948, 1964.
13. Leroux, L.: *Ann. Oto-Laryng. (París)* 67:1974, 1950.
14. Kern, G.: *Schweiz Med.* 92:77, 1962.
15. Lenzi, E. y Ancona, Z.: *Rev. Ital. Gynec.* 46:115, 1962.
16. Grande, F.; y Vespa, F.: *Arch. Tisiol.* 18:772, 1963.
17. Babson, S.G.; Benson, R. C.; Mosby, T.C.: *Management of high-risk pregnancy and intensive care of the neonate.* San Louis Mo. 35, 1971.
18. Bevelander, G.; Nakahara, H., y Ralle, G.K.: *biol.* 2:298, 1960
19. Charles, D.J. *Obst. Gynaec. Brit. Emp.* 61:750, 1954.
20. Herell, W.E.; Nichols, D.R.; Heilman, D.H.: *JAMA*, 125:1003, 1944.
21. Woltz, J.H.E.; Wiley, M.M.: *J.A.M.A.*, 13:969, 1946.
22. Moya, F.; Thorndike, V.; *Am. J. Obst. & Gynecol.* 84:1778 1962.
23. Scott, F.W.; de Lahumt, A.; Schultz, R.D.; Bistner, S.I., y Riis, J.M.: *Teratology*, 11:79, 1975.
24. Goodman, L.S., y Gilman, A.: *The Pharmacological basis of Therapeutics.* Ed. 3, Nueva York, 1965. The Macmillan Company.
25. Robinson, S.L., Merchandoni, G.: *Am. J. Obst. Gynec.* 93:502, 1966.
26. Francois, J.: *Amer. J. Ophthal.* 52:207, 1961.
27. Harley, J.D.; Forror, J.F.; Grey, J.B.; Dunlop, I.C.; *Lancet*, 29: 472, 1964.
28. Eriksson, M.; Lorssen, K.S.: *Nature*, 220, 385, 1968.
29. Jackson, A.V.: *J. Path. Bact.*, 60:587, 1948.
30. West, G.B.: *J. Pharm. Pharmacol.* 16:788, 1964.
31. Workeny, J.; Takacs, E.: *Am. J. Path.* 35:315, 1959.
32. Larsson, K.S.; Ericsson, B., y Bostrom, H.: *Acta Morphol. Neer. Scand.* 6:35, 1964.
33. Apgar, V.; Burns, J.J.; Brodie, B.B., y Papper, E.M.: *Am. J. Obs. Gynec.* 64:1368, 1952.
34. Krause, S. O.; Muray, P.M.; Halmes, J. B., y Burch, E.E.: *Am. Obst. Gynec.* 75:754, 1958.
35. Mossey, K. M. :*J. Ther.* 2:380, 1966.
36. Meadow, S.R.: *Lancet*, 14, 1296 1968.
37. Loughnan, P.M.; Vance, J.C.: *Lancet*, 13:70, 1973.
38. Gordon, R.R., y Dean, T.: *Brit. M.J.* 2:719, 1955.
39. Baker, J.B.: *Pharmacol. Rev.* 12:37, 1960.
40. Freda, V., y Adamsins, K.Jr.: *Am. J. Obst. Gynec.* 39:817, 1964.
41. Warkany, J.; Beaudry, P.H.; Hornstein, S.: *Amer. J. Dis. Child.* 97:274, 1959.
42. Bausen, S.G.; Benson, R.C.: *Management of high-risk pregnancy and intensive care of the neonate.* 36, 1974.
43. Leyton, W.M. Jr. and Hallesy, D.W.; *Science*, 149:306, 1965.
44. Hallery, D.W., y Leyton, W.M. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 126:6, 1967.