

## Teratogenicidad de la prueba hormonal de embarazo

Raúl H. Erazo P., M.D.<sup>1</sup> y José Barbastéfano, M. D.<sup>2</sup>

### EXTRACTO

En 3 casos de prueba hormonal del embarazo usada en el período vulnerable de organogénesis, tuvo un posible papel teratogénico sobre las extremidades. Se revisa la literatura al respecto y se hace énfasis en la necesidad de abandonar ese procedimiento de gonadotropinas. Asimismo se recomienda estar seguros de la ausencia de embarazo antes de iniciar o continuar terapia anticonceptiva.

### Caso 1. (Historia Clínica 611470):

Varón de 4 meses de edad producto de una madre de 19 años (G1P1AO), quien refería que entre la semana tercera y cuarta de gestación recibió una ampolla endovenosa de una mezcla de progesterona 50 mg y benzoato de estradio 3 mg, como prueba hormonal de embarazo. Negó cualquier maniobra abortiva.

En la familia no había antecedentes de deformaciones congénitas. Los padres eran sanos. La madre tuvo control normal de su embarazo en un centro de salud. En el tercer mes de embarazo recibió una dosis de 1 g de metronidazol, y óvulos de nistatina por moniliasis vaginal. El parto espontáneo a las 38 semanas, en presentación cefálica, produjo un niño con Apgar 10 al minuto, a los 5 y a los 10 minutos. Peso 3,000 g; talla 49 cm.

1. Médico Interno, Hospital Universitario del Valle, División de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Instructor, Sección de Ortopedia y Traumatología, Departamento de Cirugía, División de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

El examen pediátrico a los 4 meses mostró un paciente en buenas condiciones generales. Perímetro craneano, 36 cm dentro de límites normales para su edad, de acuerdo con los criterios de Silver<sup>1</sup>; perímetro torácico, 33.5 cm; frecuencia cardíaca, 140 por minuto; respiratoria, 30 por minuto.

El examen físico por sistemas y el neurológico fueron considerados normales para su edad. No se evidenciaron signos secundarios de dismorfogénesis<sup>2</sup> como implantación baja de orejas, hipertelorismo, etc.

En las extremidades había manos en forma de "pinza" de cangrejo (Figura 1) y pies en "tenaza" (Figura 2).

En la radiografía tóraco-abdominal los campos pulmonares y el corazón eran normales, había distribución adecuada y normal de gas en las asas intestinales. Sus anomalías correspondían a una afalangia parcial bilateral de la clasificación de Frantz y O'Railly<sup>3</sup>. El paciente, sometido a cirugía correctiva, se encuentra en buenas condiciones.

### Caso 2. (Historia Clínica 646741):

Paciente de 2 meses de edad con anomalías congénitas en el miembro superior derecho. Producto de madre de 30 años (G1P1AO) que tuvo control prenatal sin complicaciones, pero refería haber recibido en el primer trimestre del embarazo 2 ampollas de una mezcla de progesterona-estrógeno como prueba hormonal del embarazo y haber tomado varias infusiones de perejil (*Petroselinum sativum*) con fines abortivos<sup>4</sup>. El embarazo terminó por cesárea pues era primigestante con feto en presentación podálica. No hay datos de Apgar al nacer. No existía historia familiar de malformaciones congénitas previas. En el examen físico se encontró un niño en buenas condiciones generales; activo; peso, 4,950 g; temperatura, 37° C; talla, 57 cm; perímetro craneano, 39 cm, cifra normal para su edad, según Silver<sup>1</sup>.



Figura 1. Caso 1. Paciente con deformidades en las extremidades. Detalle de la mano izquierda que muestra la agenesia del 3o. y 4o. dedos con sindactilia del 1o. y 2o. y que conforman la mano en "tenaza" o "pinza" de cangrejo.

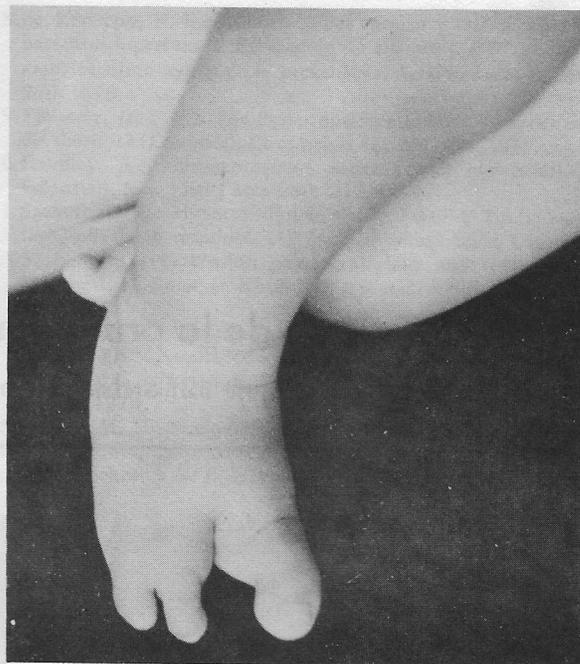


Figura 2. Caso 1. Miembro inferior derecho con agenesia del 2o. dedo y perodactilia del 3o.

El examen por sistemas y la evaluación neurológica fueron considerados normales. Presentaba en la mano derecha agenesia del segundo y quinto dedos con sindactilia. No se observaron signos secundarios de dismorfogénesis<sup>2</sup>. Había un cuadro asociado con dacriocistitis que se trató con buena respuesta en el Departamento de Oftalmología. Investigaciones recientes de Aragón y colaboradores<sup>4</sup> al demostrar que el perezil puede afectar el tubo neural y el cierre de la pared abdominal en fetos, hacen descartar que haya tenido efectos sobre las extremidades en este caso.

### Caso 3. (Historia Clínica 645306):

Paciente de sexo femenino vista a la edad de 22 días con deformidades congénitas múltiples. Producto de madre de 18 años, que tuvo un aborto espontáneo previo al embarazo de la paciente, y sobre el cual no se tiene mayores datos. No había antecedentes familiares de anomalías congénitas de ningún tipo. La madre refería que aproximadamente al mes de amenorrea un médico le formuló la prueba hormonal del embarazo en su forma oral. El control prenatal no presentó problemas médicos. El parto ocurrió a término, en presentación podálica, y sin complicaciones.

El examen por sistemas se consideró normal, con evaluación neurológica normal. Peso 2,950 g. En los miembros inferiores presentaba artrogriposis múltiple: a) Luxación congénita de cadera; b) Torsión femoral interna bilateral; c) Pie chapín bilateral; d) Luxación congénita de rodillas; e) Contracturas músculo tendinosas (Figura 3). No había otros signos de dismorfogénesis<sup>2</sup>.

Se pensó que el cuadro fuera de origen neuropático, pero las radiografías de columna lumbosacra no mostraron anomalías de segmentación, ni de fusión vertebrales, no había disrafismo. La paciente está siendo sometida a cirugías correctoras.

### DISCUSION Y REVISION DE LITERATURA

La prueba hormonal de embarazo se basa en que la elevación rápida de los niveles de progesterona y estrógeno provoca el sangrado en las amenorreas secundarias de corta evolución<sup>5</sup>. Se utiliza para el diagnóstico precoz del embarazo y, debido a una creencia popular muy extendida, también como abortivo<sup>6</sup>. En Colombia tiene una difusión amplia; en la mayor parte de casos las mujeres por cuenta propia, o la aconsejan los farmacéutas, y a veces hasta la prescriben los médicos. Dadas sus condi-

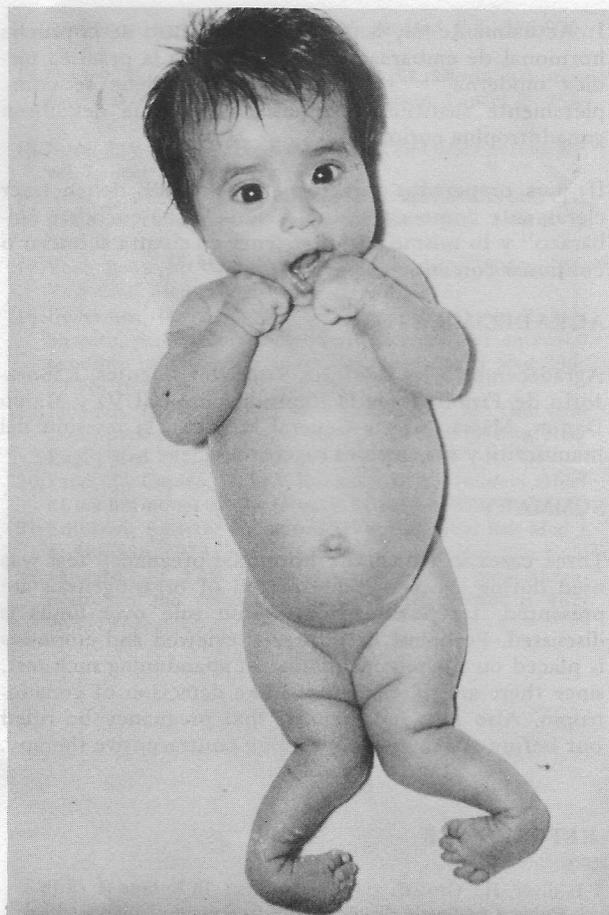


Figura 3. Caso 3. Múltiples anomalías en los miembros inferiores.

ciones de prueba temprana de embarazo se administra en el período vulnerable de organogénesis, 18 a 51 días<sup>7</sup>. Se introdujo en la práctica hace más de 20 años, y se consideró muy segura inicialmente, hasta cuando aparecieron los informes de Wilkins et al. (citados por Aarskog<sup>5</sup>) y Dubowitz<sup>9</sup> sobre masculinización de fetos femeninos. Posteriormente se relacionó con defectos de cierre en el tubo neural: espina bífida y meningomielocelo<sup>10</sup>.

Ante estas evidencias se comenzó a llamar la atención sobre su poder teratogénico y se sugirieron ensayos *in vitro*<sup>11</sup> antes de continuar su uso. Una de las primeras evaluaciones en mayor escala, hecha por los británicos arrojó evidencias de posible teratogenicidad a la asociación progestágeno-estrógeno (APE)<sup>12</sup>.

El efecto nocivo más difundido es la virilización de fetos femeninos<sup>13</sup>, pero también se han comunicado malformaciones de la tráquea y el esófago<sup>13,14</sup>. Además, Nora y Nora<sup>15,16</sup> describieron con el acrónimo VACTERL un síndrome de múltiples anomalías congénitas que afecta

vértebras, ano, corazón, tráquea, esófago, riñón y extremidades. Mencionan que de 19 pacientes con el complejo VACTERL, 13 habían sido expuestos in útero a la APE en el primer trimestre del embarazo y que para 1973 tenían más de 100 casos<sup>16</sup>, con un nivel de riesgo fetal después de exposición materna a la APE calculado como de 2 a 4 veces mayor que en la población general<sup>17</sup>.

Heinomen et al.<sup>18</sup> en el estudio perinatal colaborativo de los Estados Unidos, informan una de las más grandes evaluaciones de drogas y embarazo, donde hallaron que de 1042 fetos expuestos a hormonas sexuales femeninas (HES) 18.2 por 1000 tuvieron defectos cardiovasculares contra 7.8 por 1000 entre los no expuestos. El riesgo para APE fue 2.1. La mayor frecuencia correspondió a defectos septales.

La APE sobre las extremidades produce anomalías por reducción y forma que van desde amielias, focomielias y displasias o deformidades de las manos y dedos<sup>19,20</sup>. A este grupo pertenecen los casos que aquí se presentan.

Cuando se observan los informes es llamativo que la mayor parte de los afectados sean varones. Esto parece estar de acuerdo con un efecto sexo específico<sup>19,21</sup> que se puede explicar por las propiedades androgénicas de la mayoría de los progestágenos comerciales<sup>5</sup>.

Los resultados de estudios *in vitro*, se deben tomar con cautela porque algunos teratógenos tienen efecto específico de especie. El ejemplo clásico es la talidomida que produce deformidades en fetos humanos pero no en los de rata, ratón y conejo<sup>7</sup>. Sin embargo, se calcula que alrededor de 7.000 niños fueron afectados antes de suspender el uso<sup>8</sup>.

En los informes de teratogenicidad se nota que el riesgo es mayor cuando se utiliza la APE<sup>18</sup>. En estudios de las HES que evaluaron solo un derivado en grupos separados, no se encuentra teratogenicidad<sup>22</sup> o el riesgo es más bajo<sup>18</sup>. Esto puede tener explicación en datos experimentales de la interacción de la APE. Los estrógenos aumentan 10 veces la concentración de receptores a la progesterona *in vitro* en el oviducto de pollo<sup>23</sup>. La APE también estimula en mayor grado la síntesis de RNA en el ratón que los estrógenos solos<sup>24</sup>.

Siempre ha habido gran controversia en el tema de la teratogenicidad de las HES. Todos los investigadores saben las dificultades que hay para establecer la relación causa-efecto entre teratógenos ambientales y anomalías congénitas<sup>26</sup>. Sin embargo, se han acumulado informes de casos, estudios retrospectivos y, menos frecuentemente, estudios prospectivos<sup>5</sup> que aportan datos al esclarecimiento de la relación. El grupo escandinavo para estudio de drogas en el embarazo las evaluó y concluyó que "sus datos no excluían un efecto teratogénico de las HES; sin embargo, tampoco pueden apoyarlo"<sup>27</sup>.

Nocke<sup>28</sup> expresa recientemente su convencimiento que las HES no son teratogénicas, pero no lo respalda con referencias bibliográficas sólidas.

Las HES atraviesan la membrana celular, para unirse a un receptor (R) citoplasmático, y forman un complejo, HES-R, que luego se trasloca al núcleo donde afecta directamente el genoma, para producir síntesis de proteínas específicas; de esta manera se podría alterar la codificación de la información genética<sup>23-25</sup>.

Ha habido cierta evidencia de unión covalente de las HES con el DNA nuclear de células fetales<sup>29</sup> lo cual también podría provocar cambios en la información genética, y a esto se esgrime como argumento para carcinogénesis<sup>30</sup>.

Los tejidos "blanco" de las HES son aquellos que tienen R citoplasmático, principalmente gonadas y tejidos relacionados, a pesar de que todos los tejidos tienen el mismo complemento genético<sup>24</sup> y potencialmente pueden responder a las HES. Creemos que sea posible la existencia de R en tejidos de función no reproductiva en el desarrollo embrionario, y quizá de mayor afinidad en los fetos susceptibles.

Como la APE tiene potencial para actuar a nivel de las funciones de crecimiento con cambios en el DNA, RNA y síntesis de proteínas<sup>7</sup>, al afectar otros tejidos no gonadales podría producir efectos teratogénicos.

Experimentalmente hay evidencias de que las acciones a nivel de crecimiento y síntesis de proteínas son la base del efecto teratogénico de las HES.

Yottis y Fitzgerald<sup>31</sup> trabajando con estafilococo, que tiene un receptor para progestinas en su cápsula y establece un aparato básico para ser influenciado por la droga, demostraron que las HES en los caldos de cultivo provocan un descenso rápido en el crecimiento de las colonias producido por interferencia con la síntesis de proteínas, pues estas bacterias, en presencia de la HES, no captan aminoácidos marcados radioactivamente. Un feto "susceptible" in utero puede ser afectado por las HES por un efecto que dura mucho más que su nivel sanguíneo al formar enlaces covalentes con las células fetales.

Pardini et al.<sup>32</sup> discuten una posibilidad alterna cuando revisan la escasa literatura acerca del poder de las HES para provocar cambios cromosomales, y malformaciones secundarias. Pero es claro que mientras en otras épocas esta fue una buena posibilidad, los estudios más recientes tienden a negarla.

Sea cual fuere el mecanismo de acción teratogénica de la APE, y si es factible reunir tal cantidad de evidencias indirectas como las que aquí se presentan, se debe concluir en forma práctica lo siguiente:

I: Actualmente hay acuerdo en que el uso de la prueba hormonal de embarazo no tiene sitio en la práctica médica moderna<sup>12, 17, 18, 21, 32, 33</sup> y que debe ser completamente sustituida por las pruebas que descubren gonadotropina coriónica.

II: Los preparados comerciales de la APE deben traer claramente como contraindicación "Debe excluirse embarazo" y lo mismo hay que tener en cuenta al iniciar o continuar con anticonceptivos orales<sup>13, 33</sup>.

#### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los doctores Rodrigo Cifuentes, Laboratorio de Fisiología de la Reproducción (HUV) y Marco Danon, Massachusetts General Hospital, la revisión del manuscrito y sus amables sugerencias.

#### SUMMARY

Three cases in which the hormonal pregnancy test was used during the vulnerable period of organogenesis are presented. Its possible teratogenic role over limbs is discussed. Pertinent literature is reviewed and emphasis is placed on the recommendation of abandoning such test, since there are other methods like detection of gonadotropin. Also it is recommended that pregnancy be ruled out before starting or continuing contraceptive therapy.

#### REFERENCIAS

1. Silver, H.: Growth and development. In Kempe H. (Edit.) *Current pediatric diagnosis and treatment*. Lange Medical Publications, pp 8-39, 1974.
2. Smith, D. W.: An approach to clinical dysmorphism. *Pediatr* 91: 690-692, 1977.
3. Frantz, Ch. y O'Railly, R.: Congenital limb deficiencies. *J Bone Joint Surg* 43 (A); 1204-1224, 1961.
4. Aragón, J., Solanilla, J. y Bengoa, M.: Perejil (*Petroselinum sativum*) y malformaciones congénitas en humanos. *Acta Med Valle* 8: 83-85, 1977.
5. Aarskog, D.: Current concepts: maternal progestins as a possible cause of hypospadias. *N Engl J Med* 300: 75-78, 1979.
6. Harlap, S., Priwies, R. y Davies, A. M.: Birth defects and oestrogens and progesterones in pregnancy. *Lancet* 1: 682-683, 1975.
7. Rennet, O. M.: Drug induced somatic alteration. *Clin Obstet Gynecol* 18: 185-198, 1975.
8. Lenz, W.: Malformations caused by drugs in pregnancy. *Am J Dis Child* 112: 99-106, 1966.
9. Dubowitz, V.: Virilization and malformation of female infant. *Lancet* 2: 405-406, 1962.
10. Gal, I., Kirman, B. y Stern, J.: Hormonal pregnancy test and congenital malformations. *Nature* 216: 83, 1967.
11. Gal, I.: Risks and benefits of use of hormonal pregnancy test tablets. *Nature* 240: 241-242, 1972.
12. Crombe, D. L., Pinset, R. J., Slater, B. C., Fleming, D. y Cross, K. W.: Teratogene drugs RCGP survey. *Br Med J* 4: 178-179, 1970.
13. Frost, O.: Tracheo-oesophageal fistula with hormonal

contraception during pregnancy. *Br Med J* 2: 978-979, 1976.

14. Oakley, G. P., Flynt, J. W. y Falek, A.: Hormonal pregnancy test and congenital malformation. *Lancet* 2: 256-257, 1973.

15. Nora, J. y Nora, A. H.: Birth defects and oral contraceptives. *Lancet* 1: 313, 1976.

16. Nora, J. y Nora, A. H.: Congenital abnormalities and first trimester exposure to progestagen-oestrogen. *Lancet* 1: 941-942, 1973.

17. Year Book of Obstetrics and Gynecology. Pitkin, Ed. Year Book Medical Publishers, p. 163, 1976.

18. Heinonen, O. P., Slone, D., Monson, R., Hook, E. B. y Shapiro, S.: Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones. *New Engl J Med* 296: 67-70, 1977.

19. Janerich, D. T., Piper, J. M. y Glebatis, D. M.: Oral contraceptives and congenital limb reduction defects. *New Engl J Med* 291: 697-700, 1974.

20. Papp, Z., Gardos, D. b. y Ruzicka, G. Y.: Indirect effect of sex hormones on the fetus. *J. Pediat* 88: 524, 1976.

21. Editorial: Sintetic sex hormones and infants. *Brit Med J* 4: 485-486, 1974.

22. Goujard, J.: First trimester exposure to progestagen-oestrogen and congenital malformation. *Lancet* 1: 482-483, 1977.

23. Chan, L. y O'Malley, B.: Mechanisms of action of the sex steroid hormones. First part. *New Engl J Med* 294: 1322-1326, 1976.

24. Idem: Second part. 1372-1379, 1976.

25. Idem: Third part. 1430-1436, 1976.

26. Smithells, R. W.: Environmental teratogens of man. *Brit Med Bull* 32: 27-33, 1976.

27. Kullander, S. y Kallen, B.: A prospective study of drugs and pregnancy. Hormones. *Acta Obst Ginecol Scand* 55: 221-224, 1976.

28. Nocke, W.: Missbildung Svardacht Umbergrundet. *Munch Med Wochs Schrift* 120: 37-39, 1978.

29. Blackburn, G. M.: Binding of diethylstilbestrol to deoxyribonucleic acid by rat liver microsomal fractions *in vitro* an in mouse foetal cells in culture. *Biochem J* 158: 643-646, 1976.

30. Kanneth, J. R.: Diethylstilbestrol: Twenty five year later (editorial). *New Engl J Med* 298: 794-795, 1978.

31. Yottis, W. y Fitzgerald, T.: Hormonally induced alterations in *S. aureus*. *Ann Acad Scien NY* 236: 187-202, 1974.

32. Pardini, A., Pellico, M y Giannardi, I.: Alterazioni cromosomiche e malformazioni congenite dopo assunzione di estroprogestinici. *Riv Ital Ginecol* 57: 195-203, 1976.

33. Nora, J. y Nora, A.: Can the pill cause birth defects? (editorial). *New Engl J Med* 291: 731-732, 1974.