

Efecto teratogénico del metronidazol sobre el prosencéfalo

JOSÉ SÁNCHEZ-CORONA,
DIANA GARCÍA-CRUZ y
JOSÉ MARÍA CANTÚ

Se estudió a una niña de 16 meses de edad, con labio y paladar hendidos, así como con otras malformaciones congénitas menores, cuya madre recibió terapia antiamebiana con metronidazol en etapas tempranas de la gestación. Esta relación concuerda con observaciones previas de otros autores y se presenta como muy posible evidencia del efecto teratogénico del metronidazol. Por tal efecto, y por sus acciones mutagénica y carcinogénica plenamente comprobadas, dicha droga obliga a su uso restringido y deberá ser contraindicada en varias circunstancias, entre ellas el embarazo.

Precio de suscripción al volumen 119 (doce números): \$ 1,200.00 para la República Mexicana; U\$ \$ 30.00 para otros países. Precio por número atrasado de los volúmenes 104 a 118: \$ 120.00 ó U\$ \$ 3.00. Números de volúmenes anteriores al 104, in-330. México, D. F., C.P. 06725.

CLAVES: Metronidazol, embarazo, teratogenicidad, prosem céfalo, labio y paladar hendidos, malformaciones congénitas.

Recibido: 29 de junio de 1982.

Aceptado: 15 de agosto de 1982.

Todos los autores. División de Genética. Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara.

Después del descubrimiento del azomycin (2-nitroimidazol) por Nakamura en 1955¹ y de la demostración de sus propiedades tricomonicidas por Horie en 1956,² algunos derivados como aminitrozol fueron utilizados con poco éxito,³ hasta que en 1959, Cosar y Julou⁴ describieron la actividad tricomonicida, tanto *in vitro* como *in vivo*, del 1-(β -hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol (metronidazol). A partir de entonces este fármaco ha sido utilizado ampliamente para tratar infestaciones por trichomona o entamoeba. Su efecto carcinogénico fue planteado por Rustia y Shubik en 1972,⁵ al demostrar que daba lugar a incremento en la incidencia de adenomas y linfomas en ratones. Goldman y col.⁶ aportaron evidencias corroboradas.

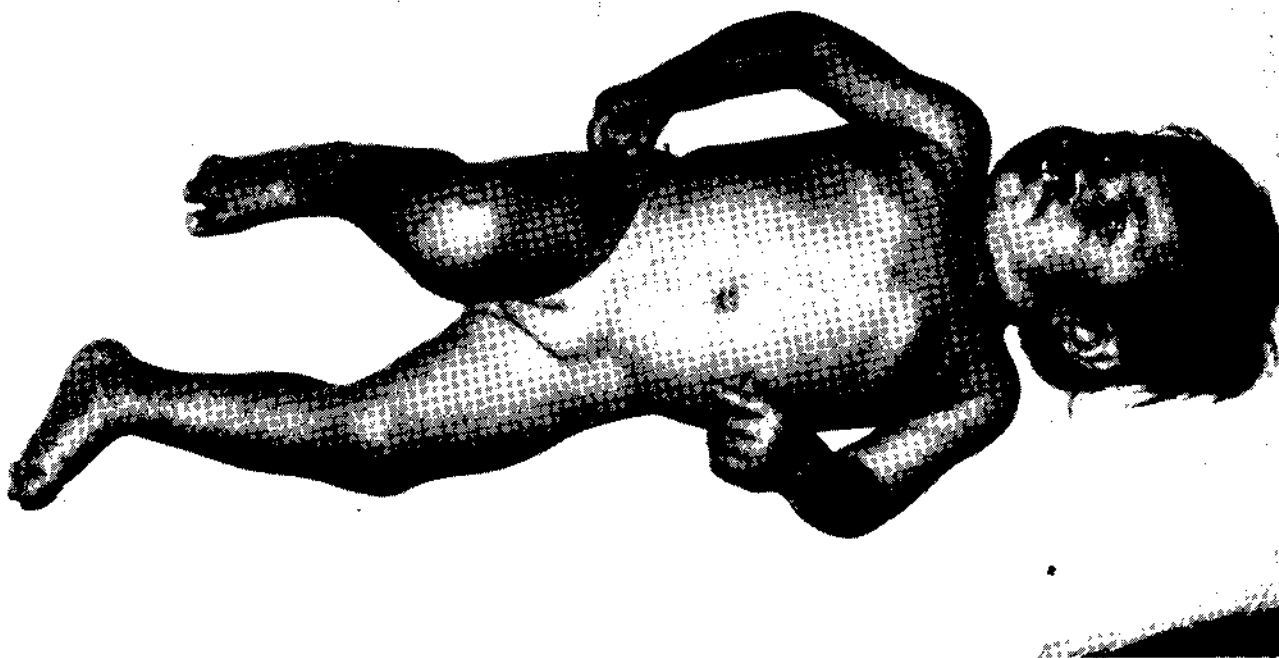


Fig. 1. La paciente a los 16 meses de edad.

tivas, y en 1975 Rosenkranz y Speck⁷ demostraron que ciertas enzimas hepáticas de mamíferos activan el compuesto a un intermedio genéticamente activo, y por lo tanto, carcinogénico.

La actividad mutagénica del metronidazol fue demostrada por aumentar la tasa de mutación de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii* y *Salmonella typhimurium*.⁸ Se estima que la dosis diaria utilizada en humanos para el tratamiento de ciertas formas de amebiasis lleva consigo un riesgo potencial de que la tasa de mutación se vea acrecentada por un factor de 5 a 10.⁸ También se ha demostrado mutagenicidad en la orina de pacientes tratados con metronidazol.⁹ Por otra parte, el tratamiento a largo plazo con metronidazol induce un incremento significativo en la frecuencia de aberraciones cromosómicas¹⁰ y Edwards¹¹ ha sugerido que el metronidazol reducido

in vitro puede causar rompimientos en cadenas polinucleotídicas. LaRusso y col.¹² encontraron que la forma reducida es capaz de unirse covalentemente con la guanina y la citosina, aunque sin provocar la degradación de la molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN).

En lo que se refiere a teratogenicidad, cabe decir que la exposición de ratones, ratas y cuyos a metronidazol durante la gestación, se acompaña de incremento significativo en las frecuencias de prematuridad, óbitos y defectos congénitos.¹³ Sin embargo, en dos estudios realizados en humanos no ha sido posible aportar evidencias del efecto teratogénico del compuesto.^{14,15} A pesar de ello, Cantú y García-Cruz¹⁶ describieron recientemente la asociación de defecto facial medio y exposición intrauterina a metronidazol en dos pacientes, sugieren-

do una relación etiopatogénica entre metronidazol y los defectos faciales medios. Se presenta ahora una nueva observación de dicha asociación, en la cual la malformación congénita principal coincide con los defectos faciales previamente descritos.

Descripción del caso

La paciente en estudio fue producto de la segunda gestación a término. Durante la tercera y la cuarta semanas del embarazo se administró a la madre metronidazol por vía bucal, a razón de 500 mg tres veces al día durante diez días, para tratamiento de amebiasis intestinal. El peso de la niña al nacer fue de 3 200 g. Su desarrollo psicomotor ha sido aparentemente normal. Por presentar labio y paladar hendidos fue atendida en la consulta de genética del Hospital de Pediatría del Centro Médico del Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, a la edad de 16 meses. La talla era de 69 cm, es decir, por debajo de la tercera percentila para 13 meses; el perímetro cefálico, de 43.5 cm, o sea entre las percentilas 3 y 10 para 15 meses. Cráneo con occipucio plano y frente estrecha; pestañas largas; telecanto; puente nasal amplio con lóbulo de la nariz ancho y alas nasales hipoplásicas; labio superior hendido en forma bilateral, con compromiso de la encía, dando lugar a la formación de premaxila, paladar óseo blando hendido central; micrognatia, pabellones auriculares grandes, implantados por detrás del plano normal. En el tórax se observaron teletelia y *pectus excavatum* moderados. El labio mayor vulvar derecho presentaba hipoplasia, al igual que el extremo ungueal del dedo índice izquierdo. En la extremidad inferior derecha se encontró una zona de hipoplasia del tejido subcutáneo, originando una foseta en la región superoexterna de la rodilla. El resto de la exploración fue normal (fig. 1).

Fueron también normales los resultados de los estudios de laboratorio, que incluyeron biometría hemática, examen general de orina, química sanguínea, pruebas para la detección de errores congénitos del metabolismo (Fenistix,[®] glucosa-oxidasa, Millon, antrona, cloruro férrico, dinitrofenilhidrazina, nitrosonaftol, turbidez de albúmina ácida, cetiltrimetilamonio, para ácido metilmalónico, Benedict, cianonitroprusiato), cromatografía en placa fina para aminoácidos y sacáridos, y el cariotipo (bandas G). Radiológicamente se demostró desproporción de cráneo-cara, hipoplasia del hueso frontal y paladar hendido; se corroboró *pectus excavatum*. Los estudios neurológicos, que comprendieron electroencefalograma y tomografía craneal computada, fueron normales. La evaluación psicológica (prueba de Gessell) mostró un coeficiente intelectual de 100.

Datos familiares

Los padres de la paciente eran sanos, no consan-

guíneos, de 20 años de edad la madre y 22 el padre al nacimiento del caso índice; no hay casos similares en ninguna de las ramas parentales. Una hermana de la paciente, de dos años de edad, también fue considerada sana.

Comentarios

La actividad carcinogénica y mutagénica del metronidazol ha sido bien documentada en animales y sistemas bacterianos. Sin embargo, el efecto teratogénico no ha podido ser claramente demostrado. Ivanov, en 1969,¹³ comunicó que en ratones, ratas y cuyos, dosis de metronidazol equivalentes a las terapéuticas en humanos daban lugar a elevadas tasas de prematuridad, muertes perinatales y defectos congénitos. Robinson y Mirchandani comunicaron en 1965 sus observaciones en 277 mujeres embarazadas tratadas con metronidazol (250 mg orales, dos veces al día por diez días y 500 mg vía vaginal también por diez días) por tricomoniasis vaginal.¹⁴ La mayor parte de estas pacientes recibió el tratamiento en el segundo o el tercer trimestre del embarazo y el seguimiento de los recién nacidos no mostró ningún indicio de efecto nocivo imputable al metronidazol. Morgan¹⁵ estudió 880 mujeres embarazadas que padecían tricomoniasis vaginal, de las cuales 283 no fueron tratadas y 597 recibieron tratamiento con metronidazol por vía bucal (200 mg tres veces al día, por siete a diez días); de estas últimas, 62 fueron tratadas en el primer trimestre, 284 en el segundo y 251 en el tercer trimestre; en esta serie el metronidazol no afectó la incidencia de prematuridad en los productos ni la tasa de defunción prenatal. No obstante, *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*¹⁷ concluyó que el metronidazol debería considerarse potencialmente dañino en humanos y, por lo tanto, no usarse en mujeres embarazadas.

El hecho de que en el presente caso el metronidazol haya sido administrado alrededor de la cuarta semana de gestación, etapa en la que se desarrolla el prosencéfalo y a partir de este el proceso frontonasal, el cual se une con los procesos maxilares y originan el *filtrum* y el paladar primario y el secundario,¹⁸ apoya las conclusiones previas de Cantú y García-Cruz,¹⁶ en cuanto a la relación etiopatogénica del metronidazol y defectos en el desarrollo facial medio. Las malformaciones congénitas menores de la paciente podrían tener el mismo origen, ya que no se encontraron antecedentes de ningún otro tipo de causas ambientales ni genéticas, que explicaran dichas alteraciones.

En México, el metronidazol es ampliamente utilizado en el tratamiento de la amebiasis y la tricomoniasis. Existen 63 compañías que producen compuestos con metronidazol en 85 diferentes marcas y 129 presentaciones; sólo 73 de estas últimas especifican contraindicaciones en discrasias sanguíneas, 63 en el embarazo, 63 en enfermedades del sistema nervioso central y 43 en otras.¹⁹ Estos datos implican que más de 50 por ciento de las

presentaciones farmacéuticas con metronidazol no señalan contraindicaciones en el embarazo. Hay incluso una compañía que afirma en la propaganda de su producto con metronidazol que "puede ser administrado sin riesgo alguno en el embarazo".¹⁹

Por lo anterior, es indispensable que las autoridades competentes del Sector Salud reglamenten el uso del metronidazol, sobre todo en lo que se refiere a su contraindicación en el embarazo. Asimismo, es necesario informar al médico sobre la potencial teratogenicidad de este compuesto cuando se estudian malformaciones congénitas de causa desconocida.

REFERENCIAS

1. Rollo, I. M.: *Miscellaneous drugs used for protozoal infections*. En: *The pharmacological basis of therapeutics*. 4a. ed. Goodman, L. S. y Gilman, A. (Eds.) Nueva York, MacMillan. 1970, p. 1150.
2. Horic, H.: *Anti-trichomonas effect of azomycin*. J. Antibiot. 49:168, 1956.
3. Perl, G.; Guttmacher, A. F. y Raggazoni, H.: *Male and female trichomoniasis: diagnosis and oral treatment*. Obstet. Gynec. 7:128, 1956.
4. Cosar, C. y Julou, L.: *Activité d' (hydroxy-2-ethyl)-1 methyl-2 nitro-5 imidazole (8,823 R.P.) vis-à-vis des infections experimentales à Trichomonas vaginalis*. Ann. Inst. Pasteur (Paris) 96:238, 1959.
5. Rustia, M. y Shubik, P.: *Induction of lung tumors and malignant lymphomas in mice by metronidazole*. J. Natl. Cancer Inst. 48:721, 1972.
6. Goldman, P.; Ingelfinger, J. A. y Friedman, P. A.: *Metronidazole, isoniazid and the threat of human cancer*. En: *Origins of human cancer*. Hiatt, H. H.; Watson, J. y Winsten J. (Eds.) Cold Spring Harbor Symposia. 4: 465, 1977.
7. Rosenkranz, H. S. y Speck, W. T.: *Mutagenicity of metronidazole: activation by mammalian liver microsomes*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 66:520, 1975.
8. Voogd, C. E.; Van der Stel, J. J. y Jacobs, J. A.: *The mutagenic action of nitroimidazoles. I. Metronidazole, nimorazole, dimetridazole and ronidazole*. Mutat. Res. 26: 483, 1974.
9. Legator, M. S.; Connor, T. H. y Stoeckel, M.: *Detection of mutagenic activity of metronidazole and niridazole in body fluids of humans and mice*. Science 188:1118, 1975.
10. Mitchman, F.; Hartley-Asp, B. y Ursing, B.: *Chromosome aberrations and metronidazole*. Lancet 2:802, 1976.
11. Edwards, D. T.: *Action of metronidazole on DNA*. J. Antimicrob. Chemother. 3:45, 1977.
12. LaRusso, N. F.; Tomasz, M.; Kaplan, D. y Muller, M.: *Absence of strand breaks in deoxyribonucleic acid treated with metronidazole*. Antimicrob. Agents Chemother. 13:19, 1978.
13. Ivanov, I.: *The effect of trichomonicide on pregnancy in animal experiments*. Akush Ginekol. (Sofia) 8:241, 1969.
14. Robinson, S. C. y Mirchandani, G.: *Trichomonas vaginalis. V. Further observations on metronidazole (Flagyl) (including infant follow-up)*. Am. J. Obstet. Gynecol. 93:502, 1966.
15. Morgan, J.: *Metronidazole treatment in pregnancy*. Int. J. Gynaecol. Obstet. 15:501, 1978.
16. Cantú, J. M. y García-Cruz, D.: *Midline facial defect as a teratogenic effect of metronidazole*. Bth. Def. Orig. Art. Series, 1982. (En prensa.)
17. *Is Flagyl dangerous?* Med. Lett. Drugs Ther. 13:53, 1975.
18. Moore, K. L.: *The developing human*. En: *Clinically oriented embryology*. 2a. ed. Filadelfia, W. B. Saunders Co. 1977, p. 170.
19. Rosenstein, E. y Martín del Campo, A. (Eds.): *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. 26a. ed. México, P.L.M. 1981.