

## ACTUALIZACIONES

### IATROGENIA MEDICAMENTOSA - RIESGO PERINATAL

**Dra. Marta Molina de Chade**, Docente.

Cátedra de Clínica Obstétrica de la Universidad Nacional de Cuyo con asiento en la Maternidad José Federico Moreno, del Hospital Luis Lagomaggiore, Mendoza, Argentina.

#### RESUMEN

El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de las drogas en el embarazo. Su acción teratogénica a nivel humano.

Se trató de hacer énfasis en la vulnerabilidad embrionaria a los fármacos en sus diversos estadios.

Se destaca sucintamente la importancia que tiene la placenta en el mecanismo de transferencia de los fármacos y la incidencia de éstos en el binomio madre-feto.

#### SUMMARY

An evaluation on the teratogenic effects of drugs during the human pregnancy is presented.

It is particularly discussed the embryonic vulnerability to drugs during its several stages.

The role of the placenta in the mechanism of drugs transference and the incidence of drugs in the diad mother-foetus is underlined.

**Palabras clave:** Drugs - Pregnancy - Teratology.

No se puede hablar de iatrogenia medicamentosa ni de riesgo perinatal, sin referirnos a las malformaciones congénitas y entrar en el campo de la Teratología.

En estos momentos el obstetra goza de la posibilidad de recorrer una ruta que llega hasta el mismo antro materno y así observar muy de cerca el binomio madre-feto. Esta ruta es marcada por los genetistas, biólogos, bioquímicos, ecografistas, pero también ellos han puesto varias barreras en este camino. Una de ellas es en cuanto a la atención que merecen las malformaciones y, por supuesto, las que son causadas por el uso de los fármacos.

La sociedad actual es víctima del uso y abuso de los fármacos y, por supuesto, no está exenta la embarazada.

Estudios perinatales efectuados en E. U. A. y Escandinavia informan listas de 900 ó más drogas que la mujer ingiere en el embarazo, sin los suplementos vitamínicos. A esto le debemos agre-

gar el tabaco y el alcohol. Sólo 20 % de las embarazadas no toman drogas. El 40 % toma medicación durante la organogénesis.

Si bien el 65 a 75 % de los defectos del desarrollo son de causa desconocida, sólo 2 a 3 % son causados por drogas. Pero esto no debe tranquilizar, ya que allí falta aumentar la experimentación a nivel humano.

*¿Qué factores pueden influir para que una droga produzca una malformación?* Es de importancia la interacción entre los factores genéticos y de exposición. Se deben considerar:

- 1) Naturaleza del agente responsable.
- 2) Acceso al feto, momento de actuación, nivel y duración.
- 3) Configuración genética del huésped.

La naturaleza del agente responsable, que en este caso es el fármaco, se analizará al terminar el trabajo.

En cuanto al segundo orden, se puede decir que un agente externo difícilmente actúe antes de la concepción, a excepción de las irradiaciones.

Durante las primeras horas de gestación el huevo inicia su traslación en la trompa de Falopio. A pesar de la cinética que cumple para llegar a la implantación, en la cavidad uterina, puede ser afectado por sustancias que circulan en sangre materna y que pasan de la trompa al gameto o al huevo, ya que éstos toman elementos nutricios hasta su implante.

Entre el quinto y octavo día de gestación, en el lugar elegido en el endometrio, el huevo inicia el estadio de mórula, blástula y gástrula. Esto determinará que el acceso del fármaco desencadene las consiguientes gametopatías, blastopatías, embriopatías o que también altere a ese órgano fundamental que es la placenta.

El embrión durante los primeros días de su evolución inicia la morfogénesis y organogénesis y a partir de los sesenta días de desarrollo completará la histogénesis de sus partes constitutivas, o sea su crecimiento.

En estos dos primeros meses es el momento para considerar la "crisis epigenética", que es la época de mayor vulnerabilidad embrionaria para inducirse una malformación.

Algunos sistemas tienen gran precocidad para su desarrollo, como es el sistema nervioso central, o el corazón, que no sólo está organizado, sino que comienza a latir al vigésimo día de la gestación.

De esta manera podríamos armar un Calendario Embrionario que indique la mayor vulnerabilidad:

- Sistema nervioso ... 15 a 25 días de gestación
- Corazón ..... 10 a 40 días
- Extremidades ..... 20 a 46 días

y hasta el fin de la gestación:

- Sistema nervioso ... 40 semanas
- Aparato genital .... 40 semanas
- Dientes ..... 40 semanas

Si volvemos a la placenta, se debe decir que es el nexo más importante entre el feto y la madre. Curará permanentes funciones de intercambio hemodinámico y endocrino. Se establece al quinto día cuando el trofoblasto asegura la implantación del huevo en la mucosa. Se formará la membrana placentaria que se adelgazará a medida que avanza la gestación.

A su vez el fármaco tiene directo acceso por la circulación materna a la placenta.

Si observamos el esquema (fig. 1), la arteria uterina se bifurca en el miometrio. En el lado raaterno se formará la cámara intervélvosa con superficies circulares y cavidades con capacidad para 600 a 700 ml de sangre por minuto. De esto se deduce que la placenta no es una barrera.

Un fármaco puede pasar por múltiples acciones:

- 1) El fármaco administrado a la madre modifica parámetros fisiológicos, biológicos y bioquímicos del feto, a través de la placenta.
- 2) Se debe reconocer que la placenta es un órgano de capacidad metabólica y enzimática, que actúa en armonía con el feto y facilita su desarrollo.
- 3) El sistema vascular uterino-placentario-umbilical tiene propiedades únicas.

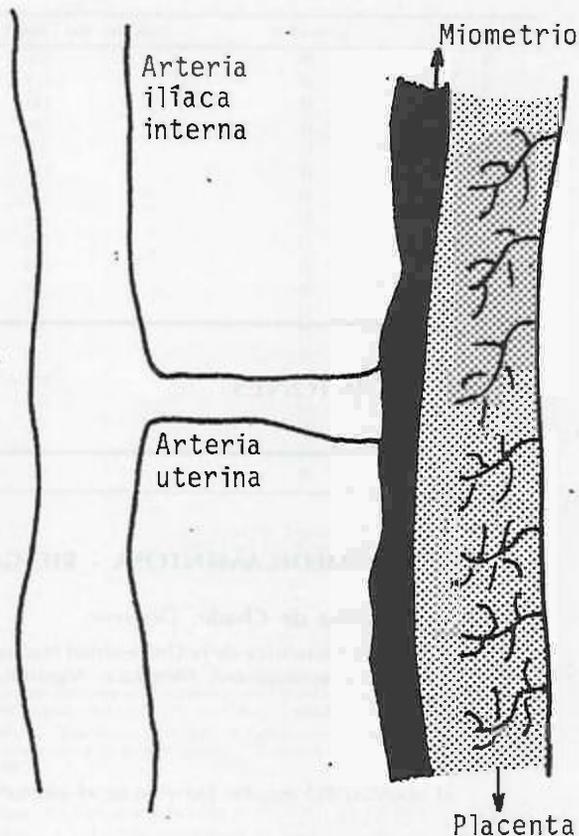


Figura 1

Si la placenta no es una barrera, ¿por qué mecanismos se transfieren las sustancias? Puede ser por varias formas:

- a) *Difusión simple*. La sustancia cruza la placenta del lugar de mayor concentración al de menor. Depende del grado de disociación. Es la forma que utiliza el  $O_2$ ,  $CO_2$ , anestésicos, barbitúricos, urea.
- b) *Difusión facilitada*. Pasa a velocidad acelerada con gradiente de concentración de ambos lados. Por ejemplo la glucosa.
- c) *Transporte activo*. El paso es por conversión con intervención de enzimas (oxidases reductoras). El caso de los aminoácidos.
- d) *Pinocitosis*. Usada por grandes moléculas, con presencia de mitocondrias, ribosomas, vacuolas de pinocitosis. Ejemplo: albúminas y globulinas.
- e) *Arrastre*. Por diferencia de presión hidrostática u oncótica.

Se puede utilizar en el paso del fármaco cualquier sistema.

Hay además otros factores a tener en cuenta:

- El fármaco pasa directamente por la arteria uterina a la placenta.
- El agua y el volumen aumentado pueden hacer variar la distribución del fármaco.
- La albúmina está disminuida en la gestación.
- La glucoronidación está disminuida, se inhibe el ácido glucurónico.

- La función renal está disminuida en el primer trimestre y se modifica la excreción del fármaco.

Analizada la transferencia en la madre, veamos cómo se hace en el feto.

Esta depende:

- De la concentración que alcanza en la madre.
- De la masa muscular, grasa y agua del cuerpo del feto.
- De la cinética del transporte proteico.
- De la metabolización del hígado fetal.
- De la excreción renal.
- De la edad y desarrollo de la placenta.

El hígado fetal metaboliza con dificultad y siempre en presencia de aminoácidos.

El riñón fetal excreta poco los fármacos, por tener un bajo índice de filtración.

A su vez el feto tiene órganos que son receptores fijadores de fármacos, como el corazón, ileon, hígado, adrenales.

Esto implicaría recordar la farmacocinética madre-feto (fig. 2).

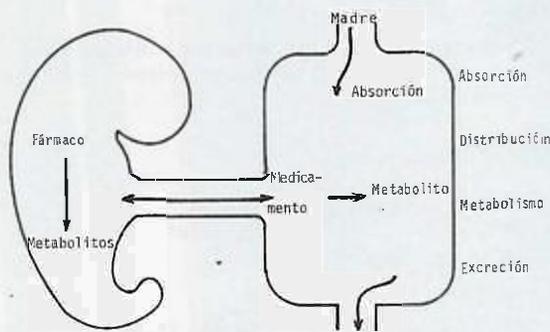


Figura 2

\*Nos quedaría ver cuáles son los riesgos de una droga:

- La droga: puede ser administrada como terapia para una enfermedad y dé origen a una malformación.
- La droga: puede inhibir el aborto de un embrión ya malformado.
- La droga: puede ser empleada con otra y esta segunda inducir una malformación.

Teniendo en cuenta todos estos parámetros de la embriogénesis del feto, de la madre y del fármaco, es que a continuación analizaré las distintas drogas que han tenido demostración y su efecto teratogénico o tóxico a nivel humano.

### Analgésicos

#### Narcóticos

##### Morfina

Cruza la placenta con facilidad. Deprime el centro respiratorio del feto. Eleva el umbral del dolor.

##### Meperidina

Cruza la placenta y deprime el centro respiratorio.

#### No narcóticos

##### Salicilatos

Pasan la placenta. Se encuentran en el cordón y plasma fetal. Prolongan la gestación. Aumentan la mortalidad perinatal.

Puede aparecer síndrome de crecimiento retardado.

#### Drogas hipotensoras

##### Sulfato de magnesio

El magnesio disuende en la placenta y se diluye en el plasma fetal. Deprime el S.N.C. fetal y da bloqueo neuromuscular. Disminuye la concentración de calcio en el cordón. Dura más de 80 horas después del parto.

##### Reserpina

Cruza libremente la placenta. Rinorrea al R.N. Letargo, anorexia. Depresión respiratoria.

#### Anticonvulsivantes

##### Difenilhidantoína

Pasa a la placenta. Hipoplasia digital. Displasia uñas. Microcefalia. Retardo mental. Ptosis palpebral. Puente nasal deprimido. Altera metabolismo ácido fólico. Hemorragia por disminución de la producción de vitamina K. Trastorno del crecimiento fetal. Trastorno en la implantación del pelo; pelo grueso. Cardiopatías congénitas. Anencefalia, espina bífida.

##### Fenobarbital

Es la droga más segura de utilizar. Puede haber una disminución del tiempo de protrombina y de los factores II, VII, IX y X.

##### Acido valproico

No se le conoce efecto teratogénico en el hombre.

#### Estimulantes del S.N.C.

##### Anfetaminas

Mal funcionamiento del aparato cardiovascular. Fisuras orales. Atresia biliar.

#### Diuréticos

##### Tiazidas

Son fármacos que disminuyen el volumen plasmático, con la caída de sulfato de dehidroepiandrosterona, por menor perfusión placentaria, y resulta perjudicial al feto. Deprimen la médula ósea. Inhiben enzimas del metabolismo del D.N.A. Bajo recuento de plaquetas.

##### Fursemida

No se han observado alteraciones.

#### Vitaminas

##### Vitamina A

Malformación vía urinaria. Malformación del S.N.C.

### Vitamina D

Hipercalcemia con estenosis aórtica supraauricular.

### Drogas psicótropas

#### Talidomida

Da embriopatía. Reducción de extremidades. Anomalías del oído. Anormalidad nasal. Malformación cardíaca. Estenosis pilórica. Atresia gastrointestinal.

#### Carbonato de litio

Produce malformaciones de corazón, grandes vasos. Hipotonía fetal. Depresión respiratoria.

#### Diazepam

En el primer trimestre del embarazo puede producir cardiopatías. Labio leporino. Fisura del paladar. Transferencia placenta inmediata. Se acumula en el corazón del feto, disminuye la frecuencia cardíaca, se deprime el centro respiratorio. Se altera la termogénesis. Disminuye el tono muscular. Síndrome de abstinencia.

#### Clordiacepóxido

Dependencia física.

### Hormonas

#### Andrógenos

Masculiniza al feto femenino. Desarrollo genital avanzado para el feto masculino.

#### Etilbestrol

Al feto masculino le da quiste de epidídimo, testículo hipotrófico, induración de testículo. Espermatozoides anormales. Feto femenino con mayor incidencia de cáncer vaginal.

#### Citrato de clomifene

Dan defecto del tubo neural. El doble de trisomía 21. Abortos espontáneos.

#### Progestágenos

Anomalías mayores. Defecto desarrollo de los vasos sanguíneos y corazón en el primer trimestre. Detención del desarrollo de la mama del feto.

#### Ocitocina

Hiperbilirrubinemia neonatal.

#### Corticosteroides

Anomalías congénitas no muy altas. Insuficiencia adrenal aguda del neonato.

### Agentes antimicrobianos

#### Estreptomina, Dihidroestreptomina, Neomicina

Daño del VIII par craneano. Pasa la placenta.

#### Tetraciclinas

Se une al ortofosfato de calcio y altera dientes y huesos. Retardo del crecimiento óseo. Desplaza la bilirrubina con su unión a la albúmina.

#### Thionamida

Defectos del S.N.C.

#### Gentamicina, Kanamicina

Pasan la placenta. Oto-toxicidad.

#### Penicilina

Muy segura.

#### Sulfonamidas

Pasan la placenta. No teratogénica. Puede competir con la bilirrubina y fijarse en las células.

#### Cloranfenicol

Tóxico para el R.N. Puede alterar los mecanismos de glucuroconjugación

#### Rifampicina, Ethambutol, Isoniacida

Sin evidencia de efecto teratogénico.

### Agentes antineoplásicos

#### Busulfán, Clorambucil

Retardo del crecimiento. Agenesia renal.

#### Ciclofosfamida

Defecto de las extremidades.

#### Mostaza nitrogenada, Trietile melamine,

#### Thiofosforamida

Aborto.

#### Metroxato

Defectos esqueléticos.

#### Azathioprina

Mielomeningocele, luxación de cadera, insuficiencia adrenal, retardo del crecimiento, fractura cromosómica.

### Agentes antiparasitarios

#### Quinina

Cruza la placenta. Aborto, anomalías congénitas del ojo y del oído.

#### Cloroquina

Anomalías congénitas diversas en retina, clóquea, vestíbulo y retraso mental.

#### Metronidazol

Cruza la placenta. Anomalías diversas.

### Anestésicos

#### Anestésico general

Su uso prolongado por profesionales puede inducir aborto y malformaciones.

Empleado una vez, pasa la placenta y se distribuye en los tejidos; no es teratogénico.

### Agentes con acción endocrina

#### Tiourrea

Cruza la placenta. Hipotiroidismo fetal. Bocio hipertrófico.

#### Ioduros inorgánicos

Cruzan la placenta. Dan agrandamiento tiroideo y cretinismo.

#### Hipoglucemiantes orales

Pueden ser teratogénicos.

#### Ciclamatos

Pasan la placenta. Escasas anomalías.

## Insulina

Sin evidencia de efecto teratogénico

## Anticoagulantes

Derivados cumarínicos

Cruzan la placenta. Hemorragia fetal. Muerte fetal. Hipoplasia nasal. Atrofia óptica. Microcefalia. Disminuye los factores II, VII, IX y X.

## Heparina

No cruza la placenta.

## BIBLIOGRAFIA

1. Aarskog, D.: "Association between maternal intake of diazepam and oral clefts". *Lancet*, 7941, 921, 1975.
2. Adler, R.: "Biología del desarrollo y malformaciones congénitas". B. Ateneo, Buenos Aires, 1974.
3. Aladjem, S.: "Riesgos en la práctica de la obstetricia". Salvat Editores S. A., Barcelona, 1978.
4. Annegers, J. F.; Elveback, L. R.; Allen Hauser, W., y Kurland, C. T.: "Do anticonvulsants have a teratogenic effect?" *Arch. Neurol.*, 31, 364-373, 1974.
5. Boileau, E.; Donini, G.; Piperno, R., y Zipparrì, L.: "Sulla pericolosità degli psicofarmaci in gravidanza". *Riv. Sperimentale di Freniatria*, CIII, 543-585, 1979.
6. Caldwell, J.: "The placental transfer of drugs during childbirth: a possible influence on the newborn". *J. Psychosom. Res.*, 20, 267-271, 1976.
7. Esteban-Altirriba, J.; Ciralt Lledó, E. Ll., y Durán-Sánchez, P.: "Perinatología Clínica 2". Salvat Editores S. A., Barcelona, 1978.
8. Golbus, M. S.: "Teratology for the obstetrician: Current Status". *Obstet. Gynecol.*, 55, 269-277, 1980.
9. Goodman Gilman, A.; Goodman, L. S., y Gilman, A.: "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica". 6ª edición. Panamericana, Buenos Aires, 1981.
10. Hartz, S. C.; Keinonen, O. P.; Shapiro, S.; Siskind, V., y Slone, D.: "Antenatal exposure to meprobamate and chlordiazepoxide in relation to malformations, mental development and childhood mortality". *New Engl. J. Med.*, 292, 726-728, 1975.
11. Janz, D.: "¿Tienen los antiepilépticos un efecto teratogénico en el hombre?" *Medicina Alemana*, 20, 2552-2555, 1979.
12. Käser, O.; Friedberg, V.; Ober, K. G.; Thomsen, K., y Zander, J.: "Ginecología y Obstetricia", Tomo I. "Embarazo y parto". Salvat Editores S. A., Barcelona, 1970.
13. Kleiss, E.: "Probleme der Teratogenese". *Dtsch. med. Wschr.*, 92, 1507-1514, 1967.
14. Lenz, W.: "Malformations caused by drugs in pregnancy". *Amer. J. Dis. Child.*, 112, 99-106, 1966.
15. Levy, E. P.; Cohen, A., y Clarke Fraser, F.: "Hormone treatment during pregnancy and congenital heart defects". *Lancet*, 7803, 611, 1973.
16. Machover Reinish, J.; Simon, N. G.; Karow, W. G., y Gandelman, R.: *Science*, 202, 436-438, 1978.
17. Milkovich, L., y van den Berg, B. J.: "Effects of prenatal meprobamate and chlordiazepoxide hydrochloride on human embryonic and fetal development". *New Engl. J. Med.*, 291, 1268-1271, 1974.
18. Montouris, G. D.; Fenichel, G. M., y McLain, Jr., L. W.: "The pregnant epileptic. A review and recommendations". *Arch. Neurol.*, 36, 601-603, 1979.
19. Morgan, I.: *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 15, 501-502, 1978.
20. Peterson, W. F.; Stauch, J. E., y Ryder, C. D.: "Metronidazole in pregnancy". *Am. J. Obst. Gynecol.*, 94, 343-349, 1966.
21. Ravina, J. M.: "Les thérapeutiques dangereuses chez la femme enceinte". *Presse Méd.*, 72, 3057-3059, 1964.
22. Rothman, K. J., y Lovik, C.: *New Engl. J. Med.*, 299, 522-524, 1978.
23. Rouquès, L.: "Les thérapeutiques dangereuses chez les femmes enceintes". *Presse Méd.*, 75, 667-668, 1967.
24. Safra, M. J., y Oakley, Jr., G. P.: "Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam". *Lancet*, 7933, 478-480, 1975.
25. Saxén, I., y Saxén, L.: "Association between maternal intake of diazepam and oral clefts". *Lancet*, 7933, 498, 1975.
26. Solère, M., y Haegel, P.: "Embriología". Cuadernos prácticos. Cuaderno segundo. Toray-Masson, S. A., Barcelona, 1969.
27. South, J.: "Teratogenic effect of anticonvulsants". *Lancet*, 7787, 1154, 1972.
28. Yeary, R. A.: "Teratogenic agents in man and in animals". *Lancet*, 7337, 831, 1964.