

EXTRACTOS DE REVISTAS

MEDICAMENTOS EN EL EMBARAZO Maternidad

Universitaria de Basilea (Jefe médico: Prof. Dr. O. Kaser)

H. Stamm

1. Influencia de los períodos del embarazo en las prescripciones medicamentosas

En la prescripción de medicamentos durante el embarazo es decisivo el que siempre sufren su acción dos organismos, el de la madre de reacción "normal" y el del feto, de reacción "supersensible". La diferente sensibilidad trae consigo la posible aparición de lesiones fetales en todo el tratamiento medicamentoso de la madre.

Es conocido el que el efecto farmacológico de los medicamentos sobre las células es tanto más intenso cuanto más rápidos transcurren su metabolismo, multiplicación y crecimiento. Por ello, los medicamentos tienen una acción más intensa en las fases de la vida que siguen a la fecundación, es decir, en la blastogénesis (— estadio de los blastómeros + estadio del blastocisto; dos semanas). En el estadio de la embriogénesis (gastrulación y organogénesis; diez semanas) disminuye la sensibilidad del feto a los medicamentos. A pesar de ello, aún es tan grande que el ginecólogo debe considerar la posible aparición de lesiones embrionales medicamentosas al realizar cualquier prescripción durante los tres primeros meses del embarazo. A continuación, en la fase del desarrollo embrionario (cuarto hasta noveno mes) es más fácil planear una terapéutica medicamentosa de la gravida. A pesar de ello, el feto es siempre mucho más sensible a los medicamentos que el aún supersensible niño pequeño o que el adulto.

La diferenciación de estos tres períodos tiene el siguiente significado desde el punto de vista farmacológico: durante la blastogénesis (primeras dos semanas) todas las células tienen la misma e intensa potencia de crecimiento; todas las células pueden ser dañadas por los medicamentos y el fruto de la concepción muere (figura 1). Durante la embriogénesis (hasta la doceava semana), las células que crecen más de prisa son las que participan en la formación de un órgano; en las intoxicaciones se lesionan estas células de forma electiva y pueden aparecer malformaciones de los órganos desarrollados recientemente. Como conocemos el espacio de tiempo de la determinación de los órganos, podemos saber en una intoxicación determinada qué órgano se habrá malformado, siempre y cuando se conozca el momento de la intoxicación (figura 1). Durante el desarrollo embrionario (13a a 40a semana) sólo existe crecimiento y maduración de los órganos desarrollados anteriormente, por lo que no hemos de temer la aparición de malformaciones. El feto puede padecer las enfermedades o sufrir inhibiciones o lesiones de crecimiento (figura 1).

2. Significado de la acción organotropa de muchos medicamentos.

El tipo de las lesiones fetales medicamentosas depende no sólo de la sensibilidad de las células condicionadas por el crecimiento, sino también de la afinidad de los medicamentos por determinados órganos.

EXTRACTOS DE REVISTAS

Narcóticos

Los fármacos lipófilos se acumulan de forma considerable en el tejido subcutáneo del feto. Esto tiene importancia para los narcóticos tiopental y gamma-OH-ácido butírico, ya que ambos desaparecen en parte en la grasa subcutánea, gracias a lo cual las células cerebrales fetales están protegidas, dentro de cierto grado, de su acción hipnótica.

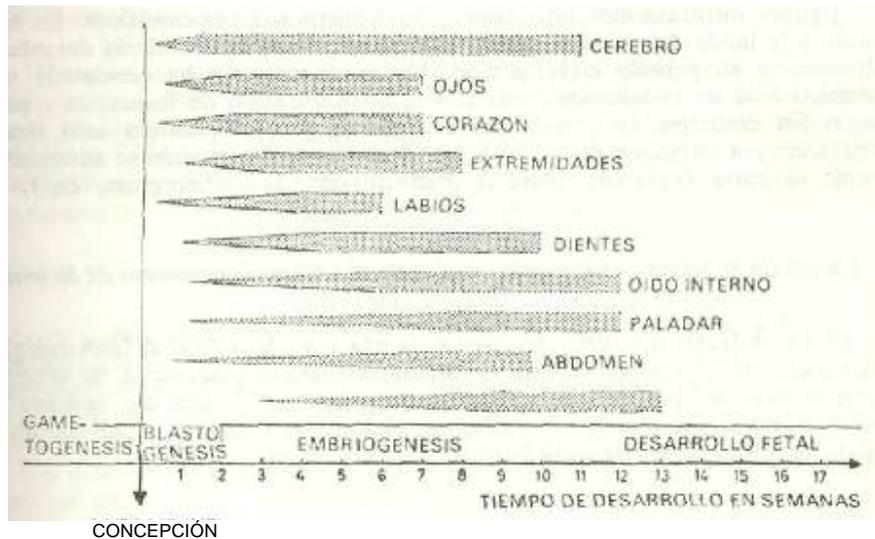


Figura 1.—Representación esquemática del tiempo de determinación de los distintos órganos. Durante esta fase (grosor máximo de las tiras representadas) es muy intensa la división celular en los órganos correspondientes, por lo que se producirán malformaciones de ellos si se administran a la madre sustancias citotóxicas o si padece de una enfermedad vírica. (Modificado según Crone).

Antibióticos

De los antibióticos se sabe que la estreptomina es ototóxica, que la tetraciclina se deposita en las zonas de crecimiento de los huesos y los dientes y produce inhibición de crecimiento y coloración amarilla, que el cloranfenicol inhibe la granulocitopoyesis y que la nitrofurantoína lisa los eritrocitos.

Hormonas

Las hormonas actúan en sus puntos normales de acción. Mientras el feto está protegido frente a las hormonas ováricas femeninas que circulan por el organismo materno (estrógenos y gestágenos), la administración de andróginos (testosterona, anabólicos, 19-nortestosterona, etc.) produce una virilización de los fetos femeninos. La medicación cuidadosa con preparados tiroideos o que contengan yodo condiciona la aparición de un hipertiroidismo congénito e incluso de un bocio. La administración de tireostáticos puede tener como consecuencia la aparición de cretinismo y bocio congénito. La insulina produce una hipoglucemia transitoria del recién nacido, la cual desaparece rápidamente con la administración de azúcar. Los antidiabéticos orales (sulfonilurea) pueden producir

la aparición de malformaciones. La terapéutica corticoide de la madre es inofensiva. Si se administra en las semanas antes del parto, puede aparecer en el recién nacido una insuficiencia transitoria de la corteza de la glándula suprarrenal, que puede controlarse fácilmente con la administración descendente de cortisona.

Hipnóticos y analgésicos

Algunos medicamentos hipnóticos y analgésicos son organotóxicos. La talidomida y la imida del ácido glutárido (Doriden) producen focomelia durante el embarazo en su período embriogénico. En casos raros, se ha presentado una formación fetal de metahemoglobina tras la administración de fenacetina y pirazolona. Sin embargo, en general los analgésicos y los hipnóticos sólo tienen importancia por su acción depresiva sobre el recién nacido cuando se administran durante el parto (opiáceos, petidina, barbicituratos, benzodiazepinas, etc.).

3. *Efecto de la barrera placentaria en el tratamiento medicamentoso de la madre*

El tercer factor que debe tenerse en cuenta para la actividad farmacológica de los medicamentos sobre el feto, es la llamada barrera placentaria. Se conocen cuatro formas del paso de principios activos desde el organismo materno al fetal, a través de la placenta: la difusión, el transporte activo, la pinocitosis y el paso a través de poros membranosos.

Difusión

Gracias a este fenómeno pasan gases (O₂, CO₂, etc.) y sustancias de molécula pequeña (hasta peso molecular alrededor de 500). Las moléculas lipomas (solubles en grasas) se difunden rápidamente a través de la membrana coriónica de tipo lipídico en los vasos fetales. Las sustancias hidrófilas se difunden difícilmente. La difusión es la posibilidad de pasaje diaplacentario más importante. El cociente de difusión corresponde a la concentración en la sangre materna. No es necesario ningún tipo de energía. Casi todos los fármacos más conocidos pueden pasar la placenta por difusión, los liposolubles muy rápidamente, los hidrosolubles despacio y lipofilizados (= no ionizados). Los ácidos y las bases (= ionizados) se difunden escasamente. Los azúcares hidrosolubles (polisacáridos, manitol), relajantes musculares o THAM pasan muy lentamente. En cambio pasan muy deprisa los esferoides hormonales. La penicilina, estreptomina, etc. puede detectarse en muy pequeñas cantidades en la sangre fetal al cabo de cuatro o cinco horas de su administración. El tiopental pasa al feto instantáneamente, el fenobarbital tras de 30 a 60 minutos.

Transporte activo

Es también muy importante el paso diaplacentario gracias a sistemas portadores. Todas las sustancias no lipofilizables pasan la barrera placentaria de esta forma (la glucosa por moléculas portadoras de oscilción rápida, los aminoácidos por sistemas portadores especiales, muchos medicamentos por portadores pirimidínicos, los fosfatos, hierro y calcio por uniones orgánicas complejas). Esta forma de transporte necesita energía, no muestra ninguna dependencia con las variaciones de concentración del fármaco en la circulación materna y está sujeto a las leyes de la inhibición competitiva.

Pinocitosis

Con este nombre se entiende la captación amiboide de grandes moléculas o virus por células trofoblásticas de la placenta y su transporte en vacuolas celulares. Tiene importancia farmacológica, pues los inmunocuerpos maternos, la gammaglobulina administrada terapéuticamente y las sustancias vacunales pasivas llegan por esta vía a la circulación fetal.

Paso a través de los poros membranosos

Por último, también tiene cierta importancia el paso de los fármacos a través de poros existentes en la membrana trofoblástica. Los poros celulares tienen un diámetro de 10 Å (= 1 nm), análogo a los del tracto intestinal y a los de la barrera hematoencefálica. Por ellos pasan también moléculas hidrosolubles hasta un peso molecular de 100, por ej. urea. No es demasiado grande la importancia de esta posibilidad de paso diaplacentario.

4. Selección medicamentosa fetomaterna y dosis de medicamento

Ya se ha citado el que el feto está protegido frente a la acción de los medicamentos gracias a ciertos mecanismos: las sustancias lipófilas, de fácil diálisis placentaria se depositan en la grasa subcutánea, las sustancias hidrófilas pasan la placenta difícilmente, los salicilatos y las sulfonamidas, unidos a albúminas maternas, sólo son liberados en pequeñas cantidades para el paso placentario, por lo que sólo las encontramos en proporciones del 10 al 30% de las que se encuentran en la sangre materna; las aminas biógenas se destruyen por la amino-oxidasa de la placenta, por lo que apenas se las encuentra en la circulación fetal; las fenilbutazonas se ven imbricadas en el metabolismo placentario y sólo aparecen en muy escasa concentración en el feto.

Esta protección del feto frente a los efectos medicamentosos, nos permite tratar a la madre durante el embarazo con las dosis normales para adultos, siempre que no se trate de medicamentos específicamente fetotóxicos. No necesitamos practicar el nihilismo terapéutico durante el embarazo usual, por lo menos a partir del cuarto mes de la gestación. Por otro lado, debemos conformarnos con la situación opuesta, es decir, que muchos medicamentos que quisiéramos que llegasen al feto (por ej. antibióticos en la rotura prematura de la bolsa de las aguas) no producen ningún efecto.

5. Eliminación fetal de medicamentos y significado de la insuficiencia excretora durante el período de recién nacido

La eliminación de los fármacos del tejido fetal sucede por difusión, filtración y resorción retrógradas a través de la placenta, así como por la eliminación renal en el líquido amniótico. La permanencia del medicamento en la circulación fetal corresponde a la que hay en la circulación materna. Durante el parto, desaparece la posibilidad eliminadora placentaria y el hígado fetal aún no está maduro para la eliminación de fármacos. Los sistemas enzimáticos detoxicantes aún no están completamente constituidos: oxidasas para la petidina (Dolantina), imipramina (Tofranil), fenacetina, barbituratos, tolbutamida (Rastinon), etc.; glucuronil-transferasa para la morfina, cloranfenicol, bilirrubina, etc.; acetilasa para las sulfonamidas, fenelcina (Stinerval, Nardil), isoniazida (Neoteben, Rimifon); pseudocolinesterasa para succinil-colina, etc. El ácido glucorónico, que al combi-

narse con muchas sustancias las hace hidrófilas y capaces de eliminarse, aún existe en cantidad insuficiente (bilirrubina, sulfonamidas, cloranfenicol, morfina). La transformación enzimática completa a partir del hígado o la eliminación tras hidrofiliación por conjugación no es posible hasta el 5^o a 50^o días de la vida extrauterina. Esto tiene como consecuencia que los medicamentos que se han administrado a la madre durante el parto, pueden actuar sobre el feto durante un lapso de tiempo más o menos largo. Por ejemplo, el tiempo medio de acción de la tolbutamida (Rastinon) en los adultos es de cuatro a ocho horas, mientras que en el lactante de un mes es de cuarenta horas. En los recién nacidos la insuficiencia excretora por falta de madurez enzimática para muchos fármacos, puede durar muchos meses.

Para el médico, la insuficiencia excretora neonatal condiciona un cuidadoso uso de medicamentos durante el parto. Los oxitócicos (hormonas sintéticas y naturales del lóbulo posterior de la hipófisis) son inactivados por la oxitocinasa materna en el plazo de pocos minutos, y no actúan por ellos sobre el feto. En cambio, los hipnóticos y sedantes, así como los analgésicos, tienen efecto depresivo sobre el recién nacido que se prolonga durante varios días. Los opiáceos sólo pueden utilizarse durante el parto con muchas precauciones, ya que pueden producir una depresión respiratoria en el recién nacido, lo cual puede controlarse por la administración de levalorfan, nalorfin o aminofenazol. También los barbitúricos liposolubles, a los cuales pertenecen la mayor parte de los anestésicos intravenosos, sólo pueden emplearse en dosis prudenciales. Se acumulan en el hígado y tejido celular subcutáneo del feto, por lo que su acción sobre el sistema nervioso central es muy ligera. También se conocen sustancias de efecto antídoto para los barbitúricos (Bemegrid — Eukaraton, Megimide). No es verdad que los psicofármacos sean inofensivos para el recién nacido, pues también permanecen varios días en la sangre del feto y desarrollan un efecto depresivo. Muchos medicamentos precisan de la capacidad de combinación de las albúminas de la sangre fetal y de la conjugación con el ácido glucurónico para su excreción. Estos mismos sistemas los utiliza también la bilirrubina fetal para su eliminación. Si estos sistemas están ocupados en neutralizar a los fármacos administrados, es imposible la eliminación de la bilirrubina producida en el catabolismo de la hiperhemoglobinemia fetal hacia normohemoglobinemia neonatal. Aparece un icterus gravis neonatorum que puede tener como consecuencia una lesión cerebral (Kernicterus). Por ello hemos de ir con mucho cuidado antes de administrar estos medicamentos (sulfonamidas, tetraciclina, fenacetina, salicilatos) antes del parto.

El cloramfenicol produce el peligroso síndrome de Grey de los recién nacidos, al condicionar un colapso. Los fármacos hipotensores a base de guanidinas (por ejemplo Ismelin) pueden producir atonía intestinal e ileus. La reserpina produce edema de la mucosa de las vías respiratorias altas, con síndrome disneico o incluso anorexia y letargia posparto. Se ha observado una insuficiencia de la corteza suprarrenal intercurrente tras la administración de corticoides y una hipoglicemia transitoria tras insulina. La aplicación de infusiones de electrolitos durante el parto puede tener como consecuencia un trastorno electrolítico en el recién nacido.

En resumen, vemos que la medicación durante el parto debe practicarse con muchas reservas. A pesar de ello, la dirección medicamentosa del parto, sin daños para el niño se ha impuesto también aquí.

Dirección del autor:

Prof. Dr. H. Stamm, CH-5400 Baden, Städtisches Krankenhaus

TABLA 1.—MEDICAMENTOS EN EL EMBARAZO

Medicamento	Desa-		Parto	Lac-	Lesiones fetales
	Embriogénesis	rrollo fetal			
1. Antibióticos, sulfamidas					
Penicilina	+	+	+	+	Ninguna
Estreptomicina	(-)	(-)	(-)	(-)	Acción ototóxica
Sulfonamidas	+	+	(+)	(+)	Inhibición de la eliminación posparto de la bilirrubina
Nitrofurantoína	(-)	(-)	(-)	(-)	Hemólisis y dientes amarillos
Cloranfenicol	(-)	(-)	(-)	(-)	Agranulocitosis in utero, síndrome de Grey del recién nacido por excreción insuficiente: colapso, asfixia, cianosis, vómitos, meteorismo
Clor-(tetraciclina)	(-)	(-)	(+)	(+)	Depósito en huesos y freno del crecimiento del esqueleto, dientes amarillos, Kernikterus posparto
Daraprim	(+)	(+)	(+)	(+)	Trombopenia
Isoniacida (Rimifon, Neoteben)	+	+	+	+	Ninguna
PAS	+	+	+	+	
2. Antidiabéticos					
Sulfonilurea	-	-	-	-	Malformaciones, inhibición de la eliminación pospartal de bilirrubina
Insulina	+	+	+	+	Ninguna
3. Antieméticos					
	+	+	+	+	En hiperdosificación prolongada: retraso
4. Antipiréticos					
Quinina	(+)	(+)	(+)	(+)	Trombopenia
Resochin	(-)	(-)	(-)	(-)	Trombopenia, malformaciones
5. Antitrombóticos					
Cumarina e indandiona	-	-	-	-	Hemorragias fetales
Heparina (Liquemin)	+	+	+	+	No pasa la placenta
6. Diuréticos					
Esidrex	+	+	+	+	Ninguna
Seguril	+	+	+	+	Ninguna
7. Hipotensores					
Ismelin	+	+	(+)	(+)	Posible ileus del recién nacido
Reserpina	+	+	(+)	(+)	Edema de la mucosa nasal, disnea, anorexia, letargia posparto
8. Hormonas					
Estradiol	+	+	+	+	Ninguna
Estilbenos	(-)	(-)	+	+	¿Virilización?

<i>Medicamento</i>	<i>Desarrollo fetal</i>				<i>Lesiones fetales</i>
	<i>Embriogénesis</i>	<i>Parto</i>	<i>Lactancia</i>		
Progesterona	+	+	+	+	Ninguna
19-nortestosterona a dosis elevadas	—	—	+	+	} Virilización de los fetos femeninos
Andrógenos	—	—	+	+	
Anabólicos	—	—	+	+	} Posible insuficiencia suprarrenal intercurrente posparto
Corticoides	(+)	+	+	+	
Preparados tiroideos	(+)	(+)	(+)	(+)	Hipertiroidismo
Preparados yodados	(—)	(—)	(+)	(+)	Bocio congénito, hipertiroidismo
Tireostáticos	(—)	(—)	(+)	(+)	Bocio congénito, cretinismo
9. Vacunación (activa) con microbios vitales					
Viruela					
1ª vacunación	—	—	—	—	} Dermatitis vacunal fetal
Revacunación	(—)	(—)	(—)	(—)	
Poliomielitis					
Sabin Cox (oral)	—	(+)	+	+	} El embarazo predispone a la poliomielitis
Salk (i.m.)	+	+	+	+	
BCG	—	+	+	+	
Fiebre amarilla	(—)	(—)	(+)	(+)	
10. Vacunación (activa) con toxinas					
Cólera	+	+	+	+	
Difteria	+	+	+	+	
Tosferina	(+)	(+)	(+)	(+)	
Tifus, paratífus	(+)	(+)	(+)	(+)	
Tétanos	+	+	+	+	
Rabia	+	+	+	+	
11. Infusiones	+	+	+	+	Trastornos electrolíticos
12. Minerales					
Hierro	+	+	+	+	
calcio	+	+	+	+	
13. Psicofarmacos					
Clorpromacina (Megaphen, Largactil)	(—)	(—)	(—)	(—)	} Inhibición del desarrollo y trastornos de comportamiento
Meprobramato (Miltan)	(—)	(—)	(—)	(—)	
14. Tabaco	(—)	(—)	(—)	(—)	Peso al nacer inferior, intoxicación nicotínica a través de leche materna
15. Oxígeno	+	+	+	(+)	En concentraciones de O ₂ por encima del 40% durante varias horas puede aparecer una fibroplasia retrolental

16. *Sedantes, hipnóticos, analgésicos*

Atropina	+	+	+	+	Depresión posparto Cuidado en el parto por depresión respiratoria posparto y catabolismo retrasado por el hígado infantil
Benzodiazepina	+	+	(+)	+	
Barbitúricos	+	+	(-)	+	
Opiáceos	+	+	(+)	(+)	Inhibición de la eliminación de bilirrubina posparto y formación de metahemoglobina
Fenacetina	+	+	(-)	(+)	
Salicilatos	+	+	(-)	(-)	
Pirazolonas	+	+	+	+	
Doriden	-	(-)	(-)	(-)	Malformaciones

17. *Vitaminas*

Complejo vitamínico B	+	+	+	+	En hiperdosificación calcificaciones orgánicas
Vitamina C	+	+	+	+	
Vitamina D	+	+	+	+	
Vitamina K1	+	+	+	+	Anemia tóxica hemolítica
Vitamina K2, K3, Sinkavit	(+)	(+)	-	-	
18. <i>Citostáticos</i>	-	-	-	-	Malformaciones y muerte fetal

- contraindicado, (-) mejor no darlo, (+) con reservas, + medicamento de elección.

(Tomado de Medizinische Klinik, N° 123, Editorial L. y E. Año XII, enero 1972, edición para México y Centroamérica).

SANDOZ
CONTRIBUYE AL PROGRESO
DE LA MEDICINA