

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



FÁRMACOS Y EMBARAZO

Dra Alejandra Plaza Rasjido
Dr Daniel Martin Navarrete
Programa Especialidad
Ginecología y Obstetricia
Universidad de los Andes



Introducción:

Obstet Gynecol. 2015 September

The Most Commonly Dispensed Prescription Medications Among Pregnant Women Enrolled in the United States Medicaid Program

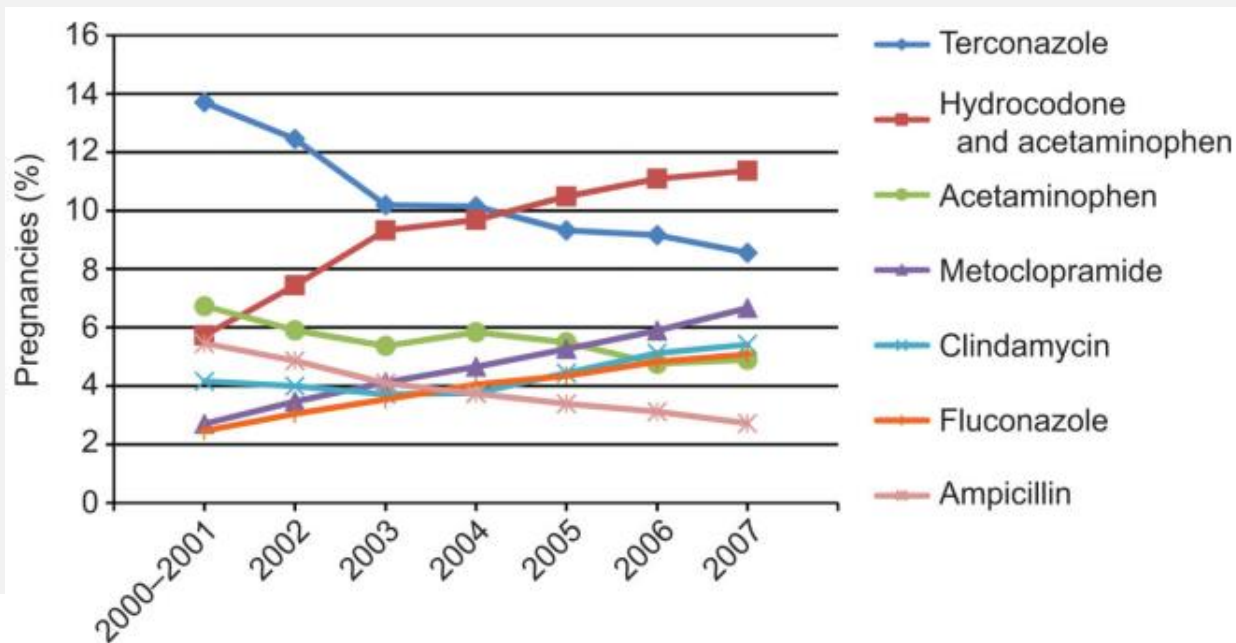
Appendix 1. Prevalence of any prescription medication

Pregnancy period	Any Medication %	Category D or X Medication %	Category X Medication %
Any time during pregnancy	82.5	42.0	5.3
3 months pre-pregnancy	52.3	39.8	14.1
1st Trimester	53.9	25.7	5.0
2nd Trimester	54.8	18.7	0.46
3rd Trimester	57.3	18.2	0.25

Introducción:

Obstet Gynecol. 2015 September

The Most Commonly Dispensed Prescription Medications Among Pregnant Women Enrolled in the United States Medicaid Program





Introducción:

- La prevalencia de uso de medicamentos en el embarazo alcanza hasta un 80%
- Durante el embarazo ocurren cambios fisiológicos que influirán en el efecto de éstos
- Algunos de estos medicamentos presentan efecto teratógeno que varía según:
 - Momento de la exposición (EG)
 - Magnitud de la exposición (Dosis)
 - Farmacocinética y metabolismo del fármaco

Hoja de ruta



1. Cambios fisiológicos del embarazo
2. Categorías de fármacos según la FDA
3. Mecanismos teratogénicos
4. Ejemplos de medicamentos

Cambios fisiológicos:



- Aumento del volumen plasmático 40-45% y agua corporal
 - Aumento de volumen de distribución
 - Disminución de concentración de medicamentos hidrofílicos
- Disminución de proteínas plasmática
 - Albúmina, a-acido glicoproteína
 - Aumento de fracción libre y clearance de muchas drogas
- Aumento fracción de eyección cardíaca con distribución diferencial

Cambios fisiológicos:



- Aumento de VFG, clearance de creatinina y actividad de transportadores renales
- Aumento de metabolismo hepático (citocromo)
- Absorción lenta por vía digestiva
- Aumento de absorción vía inhalatoria
- Algunos fármacos pueden cruzar placenta por difusión pasiva

Cambios fisiológicos:



- Feto realiza eliminación de sustancias a través del compartimento materno
- Capacidad fetal de eliminación de drogas es reducida
- Una parte importante de la vena umbilical alcanza el corazón y cerebro fetal

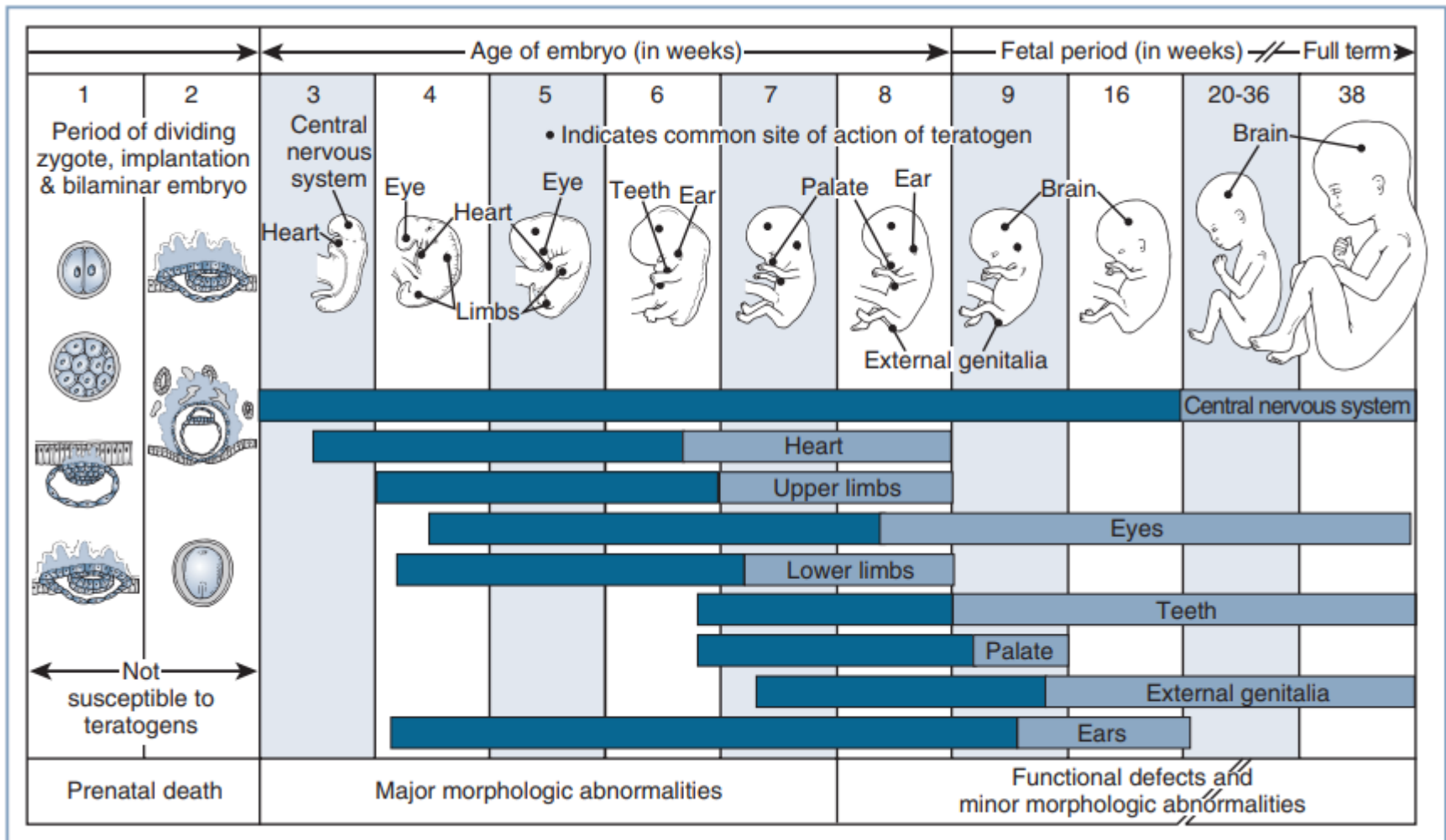
ABSORCION	Retraso vaciamiento gástrico Nauseas- vómitos ↑ pH gástrico ↑ GC total	<ul style="list-style-type: none"> - ▲ biodisponibilidad. Retrasa T^º nivel máx vo. - ↑ ionización - ↑ FS útero, renal y UFP; ↓ RVS → hipotensión FS; ↓ RVP
DISTRIBUCION	<p>↑ el volumen plasmático ↑ p^º hidrostática</p> <p>↓ proteínas - albúmina ↑ pH arterial</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ▲ vol. de distribución (hidrofilicos) (C_{max}) - ↑ vasopresina → retención agua y sodio → hipervolemia. - Fcos con alta unión a proteínas, > fco libre > bioactividad (FAE) - Desplazamiento curva de oxihb → unión fármaco-proteína
METABOLISMO	Expresión y función enzimas hepáticas	<p>fase I (reducción, oxidación o hidrólisis)</p> <p>fase II (glucuronidación, acetilación, metilación y sulfatación).</p>
ELIMINACION	↑ FS renal ↑ TFG ↑ compartimento de grasa	<p>↑ depuración (20 – 65%) - Vida $\frac{1}{2}$ cortas - Nivel subterapeutico</p> <p>↓ eliminación fármacos liposolubles ↑ Vol distribución</p>

Medicamentos teratógenos:



- Una exposición teratógena es la que tiene el potencial de alterar de forma permanente el desarrollo *estructural o funcional* normal de un embrión o feto
- Determinado por edad gestacional, tipo de sustancia, dosis.

Mecanismos teratógenos:



Categoría de medicamentos:



CERPO

Categoría	Definición
A:	Estudios controlados en mujeres no han demostrado un riesgo para el feto en el 1º trimestre (y no hay evidencia de riesgo en los otros trimestres) y la posibilidad de daño fetal aparece remota.
B:	Estudios en animales preñados no han demostrado riesgo para el feto, pero no existen estudios controlados en embarazadas o animales preñados que muestren efectos adversos.
C:	Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos, embriogénicos u otros). No existe disponibilidad de estudios controlados en mujeres y animales. Estas drogas deben ser utilizadas sólo si el beneficio potencial justifica el potencial riesgo para el feto.
D:	Existe evidencia cierta de riesgo fetal humano, pero los beneficios de uso durante el embarazo pueden ser aceptables a pesar del riesgo.
X:	Estudios en animales o humanos, han demostrado que producen anomalías fetales o existe evidencia de riesgo fetal basado en experiencias en humanos o ambas.. Esta droga está contraindicada en mujeres que están o pueden estar embarazadas.

Nueva Clasificación PLLR



Prescription Drug Labeling USE IN SPECIFIC POPULATIONS, Subsections 8.1 to 8.3

PRE-PLLR LABELING

8.1 Pregnancy

8.2 Labor and Delivery

8.3 Nursing Mothers

PLLR LABELING

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

NEW

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Mecanismos teratógenos:



- A. Antagonistas de Folatos
- B. Disrupción de células de la cresta neural
- C. Disrupción endocrina
- D. Estrés oxidativo
- E. Disrupción vascular
- F. Mediado por enzimas específicas

Antagonistas de Folatos



- Coenzima para la síntesis de purinas, pirimidinas y metilación de ADN.
- Inhibidores competitivos (DHFR): MTX, sulfasalazinas, triamterene, trimetoprim.
- Antagonistas de otras enzimas del metabolismo de folato: Drogas antiepilépticas (ácido valproico, carbamazepina, fenitoína).

Antagonistas de folatos:



- Alteraciones del metabolismo de folato tendría rol en DTN, malformaciones orofaciales, defectos cardiacos, atresia anal, entre otras.



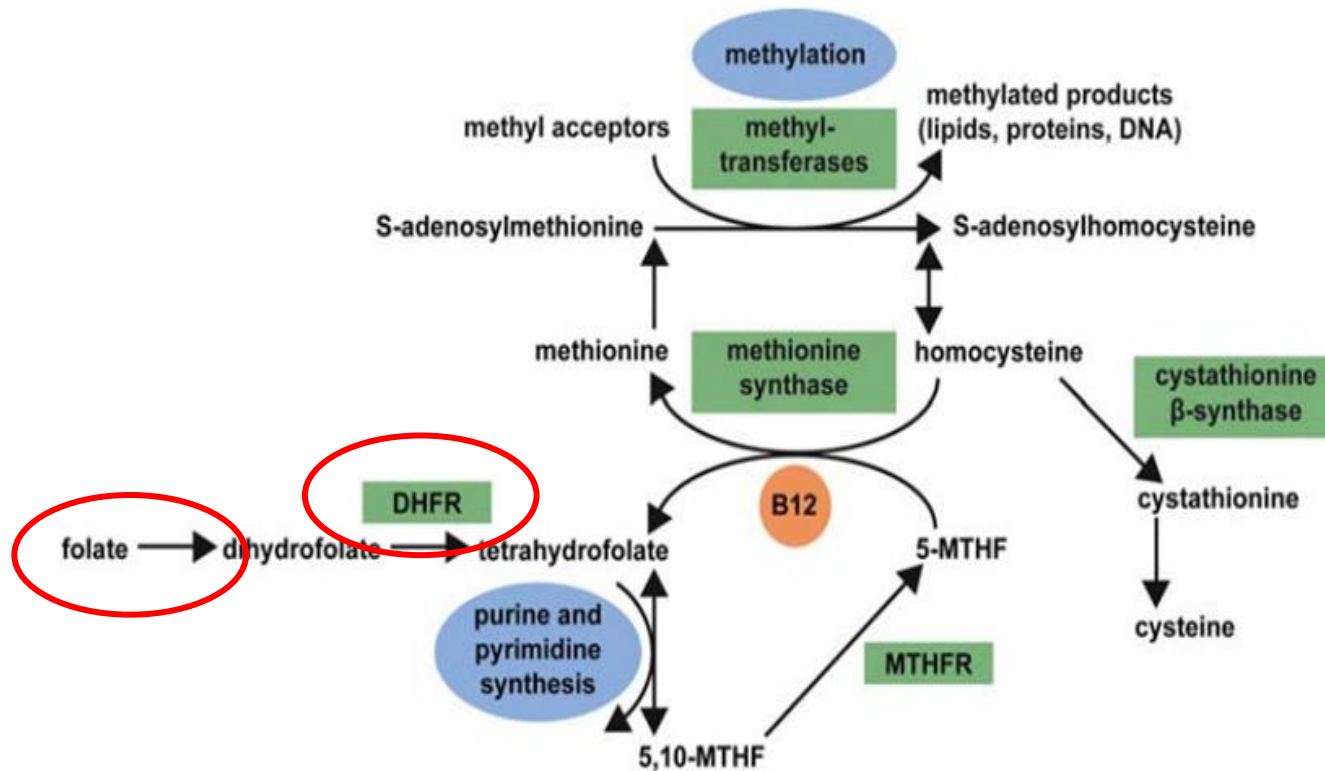


Figure 1 Folate–homocysteine–methionine metabolism. B12, vitamin B₁₂; DHFR, dihydrofolate reductase; MTHF, methyltetrahydrofolate; MTHFR, methyltetrahydrofolate reductase.



Table I Medical drugs associated with folate antagonism

Medication	Main indication	Interference with folate metabolism
Carbamazepine	Epilepsy, bipolar disorder	Impairment folate absorption
Cholestyramine	Hypercholesterolemia	Impairment folate and vitamin B ₁₂ absorption
Cyclosporine	Transplants, psoriasis, atopic dermatitis	Possible interference folate dependent remethylation
Lamotrigine	Epilepsy, bipolar disorder	Inhibition DHFR
Metformin	Diabetes	Interference vitamin B ₁₂
Methotrexate	Cancer, some auto-immune diseases (rheumatoid arthritis, psoriasis)	Inhibition DHFR
Nicotinic acid	Hypercholesterolemia	Decrease activity CBS
Phenobarbital	Epilepsy	Impairment folate absorption
Phenytoin	Epilepsy	Impairment folate absorption, decrease activity methionine synthase, possible decrease activity MTHFR
Primidone	Epilepsy	Impairment folate absorption
Pyrimethamine	Malaria	Inhibition DHFR
Sulfasalazine	Inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis	Inhibition DHFR
Triamterene	Hypertension, edema	Inhibition DHFR
Trimethoprim	Urinary tract infection	Inhibition DHFR
Valproic acid	Epilepsy, migraine headache	Antimetabolite of folate

CBS, cystathione β-synthase; DHFR, dihydrofolate reductase; MTHFR, methyltetrahydrofolate reductase.

Disrupción células de la cresta neural



- Células pluripotenciales
- Implicadas en formación de hueso, cartílago, músculos, nervios, SNP, septos cardíacos, arcos faríngeos.
- Regulado por factor de crecimiento fibroblástico, integrinas, cadherinas, PAX3, endotelinas.



Disrupción células de la cresta neural

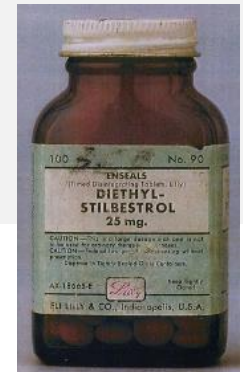


- Fármacos que interrumpen en estos pasos moleculares inducirían malformaciones
- Metabolismo del ácido retinoico sería esencial para el desarrollo de estas células
- Medicamentos: Isoretinoides, Etretinato (dermatológicos)

Disrupción endocrina:



- Medicamentos que imitan o inhiben acción hormonal (DES, ACO).
- DES: Exposición intrauterino generaría patologías reproductivas
- Estrógenos o anti andrógenos: Hipospadias y criptorquidea
- Ftalatos: Presente en Omeprazol.
Podría alterar desarrollo masculino



Estrés oxidativo



- Aumento de ROS generaría oxidación irreversible de ADN, proteínas, lípidos.
- Inactiva múltiples enzimas, generando muerte celular
- Afecta la expresión de genes
- Implicado en la patogénesis de defectos esqueléticos, DTN, labios palatinos, cardíacos.

Estrés oxidativo:

- Medicamentos asociados: Talidomida, fenitoína, ácido valproico, antiarrítmicos, algunos quimioterapéuticos.

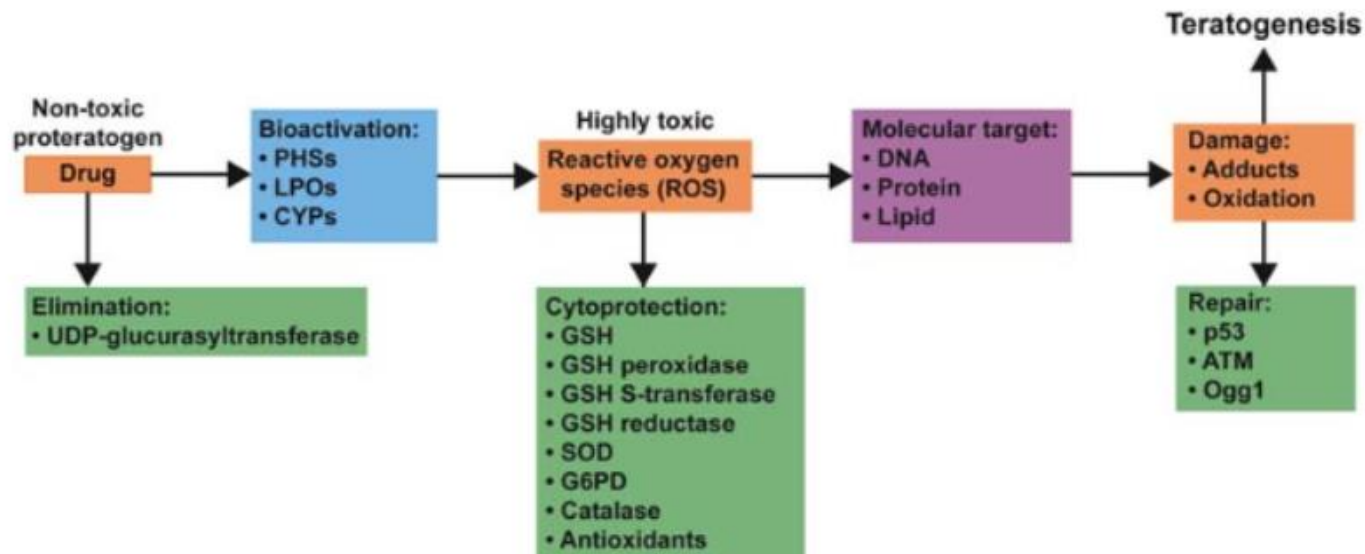


Figure 2 Molecular and biochemical determinants of oxidative stress teratogenesis. ATM, ataxia telangiectasia mutated; CYP, cytochrome P450; G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase; GSH, glutathione; LPO, lipoxygenase; Ogg1, oxoguanine glycosylase 1; PHS, prostaglandin H synthase; SOD, superoxide dismutase; UDP, uridine diphosphate. Modified from Winn and Wells (1995) with kind permission from Wiley-Blackwell.

Disrupción Vascular:



- Alteración en el desarrollo de arterias, venas o capilares
- Afecta circulación útero placentaria, placenta fetal o en el feto.
- Produciría desarrollo y crecimiento anormal, hipoxia, estrés oxidativo

Disrupción vascular:



- Mayor efecto en estructuras con circulación terminal: Intestino y extremidades distales
- Defectos: Reducción de extremidades, hidranencefalia/porencefalia, gastrosquisis, atresia intestinal.
- Medicamentos: Vasoactivos, misoprostol, aspirina, ergotamina, pseudoefedrina

Teratogénesis mediada por enzimas o receptores específicos



Enzima convertidora de angiotensina y receptores de angiotensina II



- Estos medicamentos alterarían la función renal fetal
- Producen hipotensión y disrupción vascular
- 2-3T: Disminución del tono vascular renal fetal genera disgenesia tubular renal, OHA, hipocalvaria
- 1T: Defectos SNC, cardiovasculares.

Hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA)



- Vía de producción de colesterol
- Colesterol en embrión esencial para crecimiento, señales de membranas, síntesis hormona, activación de genes Hedgehog
- Estatinas inhiben HMG-CoA
- Se ha descrito un patrón amplio de defectos en pacientes que consumen estatinas

Histona Deacetilasa



- Regula la expresión de genes
- Su inhibición genera interrupción de la proliferación celular, diferenciación y apoptosis
- Relacionado con malformaciones musculoesqueléticas y DTN.
- Medicamentos: Acido valproico, tricostatina, salicilatos
- Acido bórico induciría hiper acetilación en somitos

Ciclo oxigenasa



- COX1 produce prostaglandinas para el funcionamiento de diversos tejidos
- COX2 produce prostaglandinas implicadas en inflamación
- AINES no selectivos: Inhiben COX1 y COX2
- Inhibidores COX1: Malformaciones cardíacas, línea media, diafragmáticas, orofacial, cardiovascular.

Receptores NMDA



- Receptores NMDA son fundamentales en migración neuronal y formación de sinapsis
- Bloquear estos receptores afectaría en el desarrollo neurológico
- Medicamentos: Amantadina, Ketamina, DTN

Receptores y transportadores 5HT



- Serotonina estaría envuelta en la morfogénesis cráneo facial, migración de células de cresta neural y proliferación celular
- Agonistas de Re 5HT: sumatriptan, risperidona, quetiapina
- SIRS en humanos tendría un bajo riesgo de defectos
- Existiría una asociación entre defectos cardiovasculares y paroxetina y fluoxetina.

Receptores GABA:



- Mayor neurotransmisor inhibitorio
- Tendría un rol en la morfogénesis de ovario, testículo, páncreas, entre otros
- Exposición en el 1T a benzodiazepinas estaría asociado a malformaciones orofaciales, cardiovasculares y gastrointestinales

Anhidrasa carbónica:



- Importante en la homeostasis del PH
- Disminución del PH intracelular fetal:
Alteración en síntesis proteica, proliferación celular y glicolisis
- Fármacos: Acetazolamida estaría asociada a defectos de extremidades



CERPO

BOX 7.1 Selected Drugs on the Food and Drug Administration Category X Pregnancy List

Hydroxyzine (early pregnancy)
Aspirin (third trimester)
Warfarin
"Statin" drugs (e.g., rosuvastatin, atorvastatin)
Flurazepam
Triazolam
Temazepam
Isotretinoin
Fluorouracil (topical)
Finasteride (avoid handling capsules in pregnancy)
Silver sulfadiazine (topical; late pregnancy)
Testosterone and derivatives
Leuprolide
Misoprostol
Ribavirin
NSAIDs (e.g., naproxen, piroxicam, meloxicam) (third trimester)
Celecoxib (third trimester)
Dantrolene
Methotrexate
Raloxifene
Dutasteride (avoid handling capsules in pregnancy)

Histona Desacetilasa (HDAC)	Regula expresión génica por remodelación de cromatina. inhibida → interrupción proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Animales: malf. esquelética axial y del tubo neural. Acido valproico, salicilatos, tricostatina A, acido borico.
Receptores de N -metil - D -aspartato (NMDA)	Migración neuronal y formación/eliminación sinapsis. Bloqueo: afecta desarrollo neuronal, errores de migración neuronal y glial. Amantadina, Dextrometorfano y ketamina → malformaciones cerebrales menores.
Recep y transportadores de 5-hidroxitriptamina= serotonina.	+: sumatripa, buspirona -: risperidona, granisetron, quetiapina. ISRS: fluoxetina, paroxetina, sertralina, malf craneofacial. (pequeño) Morfología cardiaca y malformacion cv.
Receptores acido y aminobutírico (GABA)	neurotransmisor inhibitorio, se une a receptores GABA transmb específicos. Sistemas extraneuronales: testículo, ovario, páncreas, paladar, BZD → sd abstinencia. Poco teratógeno. hendidura orofacial, malf cv, atresia GI.
Anihidrico carbonico	Inhibidores: acetazolamida (epi, altura, apnea, edema) deformidades de extremidades. ↓ el ph intracelular embrión.

Fármacos a evitar en embarazo



Table 3: Examples of known teratogenic drugs to avoid during pregnancy ^{1,2,7*}

Teratogen	Effect
Anticonvulsants	Valproate and carbamazepine are associated with neural tube defects. Phenytoin may cause malformations in the central nervous system and adversely affect foetal growth
Anticoagulants	Warfarin is associated with haemorrhage in the foetus, as well as malformations in the central nervous and skeletal systems
Antihypertensive agents	Angiotensin-converting enzyme inhibitors cause renal damage, and may restrict normal growth patterns in the unborn child
Antineoplastic agents	Antineoplastic agents are linked to a high risk of multiple congenital malformations
Ethanol (drinking alcohol)	The effects of ethanol may be cumulative, and include foetal alcohol syndrome, abnormal functioning of the central nervous system and disturbances in behaviour
Isotretinoin	Isotretinoin is linked to a very high risk of multiple congenital malformations
Misoprostol	Misoprostol is associated with malformations of the central nervous system and limbs

Neuroleptic drugs Lithium is associated with congenital defects of the cardiovascular system

NSAIDs NSAIDs are linked to premature closing of the ductus arteriosus

Tetracycline Tetracycline is associated with malformations of the teeth (including permanent discoloration) and bone

Thalidomide Thalidomide is associated with malformations of the internal organs and limbs

In addition, the following drugs are associated with withdrawal symptoms in the newborn infant:

- Barbiturates
- Benzodiazepines
- Opioid analgesics
- Tricyclic antidepressants

Conclusiones:



- La mayoría de las mujeres embarazadas consume al menos un medicamento durante el embarazo
- Los mecanismos teratogénicos de múltiples fármacos son poco conocidos
- Se debe realizar una derivación oportuna ante el antecedente de consumo de alguna sustancia potencialmente nociva

Bibliografía



- van Gelder MM, van Rooij IA, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms associated with prenatal medication exposure. *Therapie*. 2014 Jan-Feb;69(1):13-24
- Stika CS. Principles of Obstetric Pharmacology: Maternal Physiologic and Hepatic Metabolism Changes. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2023 Mar;50(1):1-15.
- Oyarzun E, Poblete J. Alto riesgo obstétrico: Medicamentos durante el embarazo y lactancia. Pag 769-780 (segunda edición), Ediciones UC 2013.
- Shaikh, Ashfaque & Kulkarni, Madhuri. (2013). Drugs in pregnancy and lactation. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2. 130-135. 10.5455/2319-2003.ijbcp20130304.
- Robert J.Weber, Eric R.M, Jauniaux. *Drugs and Enviromental Agents in Pregnancy and Lactation: Teratology, Epidemiology, and Patient Management*

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



FÁRMACOS Y EMBARAZO

Dra Alejandra Plaza Rasjido
Dr Daniel Martin Navarrete
Programa Especialidad Ginecología y
Obstetricia
Universidad de los Andes