

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Medicamentos y embarazo

Efecto teratógeno

Dra Franzel Alvarez Hott
Becada de Obstetricia y Ginecologia
Universidad de Chile

Introducción



- Con el aumento de la edad materna y obesidad, es cada vez mas frecuente enfrentarnos a paciente con necesidad de uso de medicamentos.
- Algunos de ellos pueden tener efectos teratogenicos.
- El efecto va a depender de momento, magnitud de la exposición y la farmacocinética y metabolismo del agente terapéutico.
- Prevalencia de uso de medicamentos en embarazo: 44-79%

Hoja de ruta



- Cambios fisiológicos en el embarazo
- Categoría de medicamentos para su uso en embarazo – FDA
- Medicamentos y clasificación
- Mecanismos teratogenico.

Cambios fisiológicos en el embarazo



- Absorción mas lenta del sistema gastrointestinal
 - Retraso del efecto
 - Puede inactivar el fármaco
- La distribución se ve afectada por la hemodilución.
- Aumento de excreción de proteínas → mayor proporción de droga libre circulando que pasa por la placenta al feto.
- Los fármacos cruzan la placenta por difusión pasiva simple.
- Mayor traspaso:
 - No unidos a proteínas, peso molecular menor de 600, liposolubles y no ionizados.

Cambios fisiológicos y embarazo



- Feto y medicamentos:
 - En la circulación fetal la vena umbilical va directo al corazón y cerebro.
 - Por lo tanto las drogas son menos metabolizadas y podrían generar un efecto mas prolongado.
 - La eliminación de drogas se produce por difusión hacia el compartimiento materno.

Categoría de medicamentos para su uso en embarazo



Categoría	Definición
Categoría 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.
Categoría 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 que hallan sido demostrados en estudios controlados en mujeres durante el 1º trimestre,
Categoría C:	Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos, embriogénicos u otros) y 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.
Categoría D:	Existe evidencia cierta de riesgo fetal humano, pero los beneficios de uso durante el embarazo pueden ser aceptables a pesar del riesgo.
Categoría 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.

Medicamentos y clasificación



Fármacos durante el embarazo	Categoría A Seguros	Categoría B Probablemente seguros	Categoría C Sin estudios en humanos Riesgo en estudios animales	Categoría D Riesgo en estudios humanos	Categoría X Completamente contraindicados
Cardiovasculares		Clopidogrel, labetalol, metildopa, enoxaparina, tiazidas.	Furosemida, digoxina, atropina, adrenalina, hidralazina, nitratos, β -bloqueadores (excepto atenolol), AAS†, bloqueadores de canales de calcio	Espironolactona, amiodarona, atenolol.	IECA, acenocumarol, warfarina.
Analgésicos y antiinflamatorios		Paracetamol, diclofenaco†, piroxicam†	Ácido acetilsalicílico, metamizol (evitar por más de 48 hrs), naproxeno (evitar por más de 48 hrs), morfina.		Ergotamina
Respiratorio		Clorfenamina, loratadina, pseudoefedrina	Efedrina, codeína, salbutamol, ipratropio.		
Neuropsiquiátrico		Fluoxetina	Carbamazepina, clonazepam, lorazepam, haloperidol, sertralina, clorpromazina	Fenitoína, valproico fenobarbital, diazepam, litio*, alprazolam, etanol	

Medicamentos y clasificación



Fármacos durante el embarazo	Categoría A Seguros	Categoría B Probablemente seguros	Categoría C Sin estudios en humanos Riesgo en estudios animales	Categoría D Riesgo en estudios humanos	Categoría X Completamente contraindicados
Digestivo		Metoclopram, ranitidina, 5-ASA, aluminio, sucralfato, loperamida	Ondansetrón, omeprazol		
Endocrino	Levotiroxina	Corticoides (exc dexametasona y fluticasona), metformina, insulina.	Dexametasona, fluticasona, calcitonina, glibenclamida.	Antitiroideos	Radioyodo, danazol, antiandrógenos, antiestrógenos
Antibióticos	Penicilinas	Cefalosporinas, macrólidos, metronidazol*, nitrofurantoína, anti-TBC	Aminoglicósidos, quinolonas, cotrimoxazol, cloranfenicol†	Tetraciclinas.	

Medicamentos y clasificación



Fármacos durante el embarazo	Categoría A Seguros	Categoría B Probablemente seguros	Categoría C Sin estudios en humanos Riesgo en estudios animales	Categoría D Riesgo en estudios humanos	Categoría X Completamente contraindicados
Antimicóticos		Clotrimazol, nistatina	Azoles (excepto clotrimazol), griseofulvina		
Antivirales		Aciclovir, valaciclovir, ritonavir	Zidovudina, abacavir, efavirenz, lamivudina, interferón alfa, ganciclovir, amantadina, oseltamivir, zanamivir	Rivabirina	
Antiparasitarios	Pamoato de pirantel	Praziquantel, cloroquina		Mefloquina, mebendazol, albendazol	
Tocolíticos		Indometacina.	Nifedipino		
Inmunosupr.			Ciclosporina	Azatioprina	Metotrexato
Vitaminas	Todas				Vitamina A > 25000 UI.
Vacunas	Seguras: Influenza, coqueluche, neumococo, meningococo, <i>Haemophilus</i> , estreptococo, difteria, tétanos, hepatitis B, rabia, polio Salk (parenteral)		Contraindicadas: Sarampión, rubeola, parotiditis, varicela, polio Sabin (oral), fiebre tifoidea, TBC, fiebre amarilla		

* Contraindicado durante el primer trimestre del embarazo. † Contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Medicamentos teratógenos



- Teratogenia: Alteración funcional, bioquímica o morfológica que se genera durante el embarazo en el feto.
- Los riesgos teratógenos en el embarazo humano son desconocidos para más del 90% de los tratamientos farmacológicos aprobados.

Medicamentos teratógenos



- Mecanismos de teratogenia

Antagonista de folatos

Alteración células de la cresta neural

Disrupción endocrina

Estrés oxidativo

Disrupción vascular

Teratogénesis mediada por proteínas o enzimas específicas

Antagonista de folatos



- Folato: termino genérico de vit B soluble en agua
- Ac fólico: mayor biodisponibilidad que folato.
- **Su función es esencial para la síntesis de ADN**
- Déficit: RCIU, muerte fetal y malformaciones congénitas.
- Alteración en su metabolismo → defectos del tubo neural.



Antagonistas de folatos

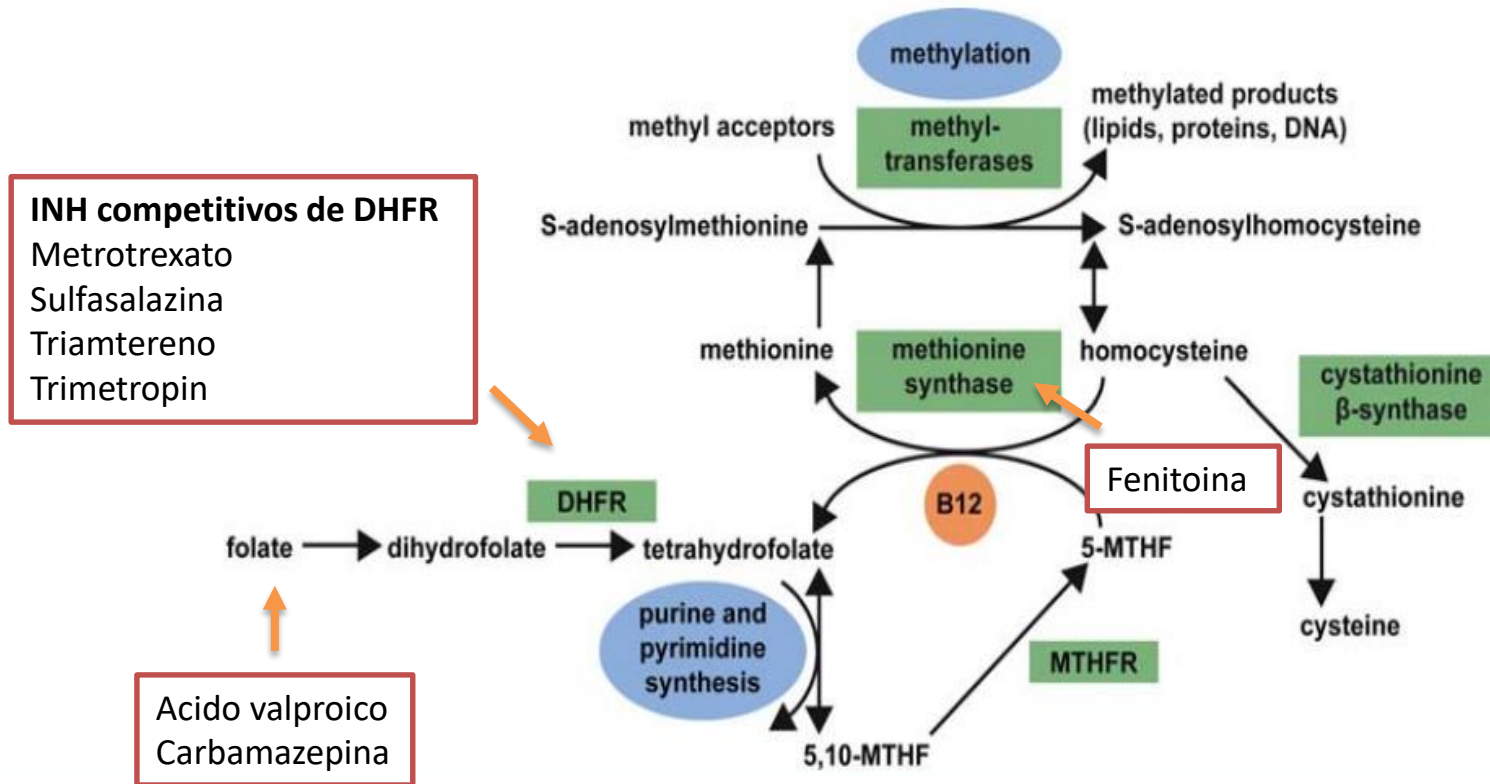
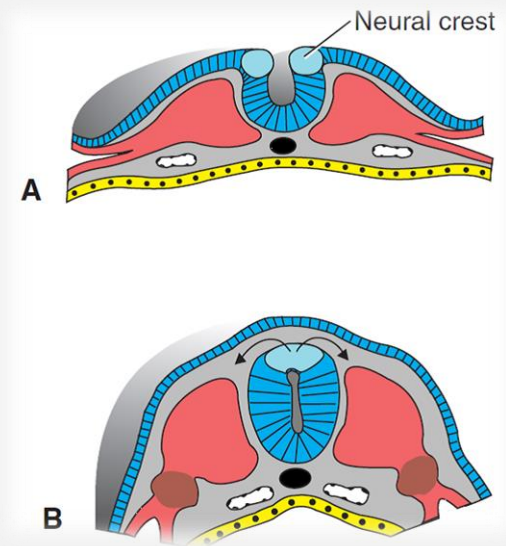


Figure 1 Folate-homocysteine-methionine metabolism. B12, vitamin B₁₂; DHFR, dihydrofolate reductase; MTHF, methyltetrahydrofolate; MTHFR, methyltetrahydrofolate reductase.

Alteración células de la cresta neural



- La cresta neural es una importante población celular pluripotente que se origina en los pliegues neurales.
- Originan numerosas estructuras: Cartílago, músculos, nervios, tractos cardíacos, arcos faríngeos y estructuras faciales



Alteración células de la cresta neural



- Las células de la cresta neural están estrictamente reguladas por múltiples vías y enzimas.
- Medicamentos involucrados en su alteración.
 - Bosentan (HTA pulmonar en esclerosis sistémica) → altera las endotelinas y sus receptores
 - Alteración niveles folato y homocisteína
 - Vitamina A o ácido retinoico → su déficit como su exceso.

Disrupción endocrina



- Los fármacos disruptores endocrinos (FDE) pueden interferir con las funciones fisiológicas de las hormonas endógenas.
- DES: Dietilestilbestrol, estrógeno sintético.
 - Utilizado para disminuir el riesgo de aborto en mujeres embarazadas
 - Aumento el desarrollo de carcinoma de células claras en hijas y también de cáncer de mama

.

Disrupción endocrina

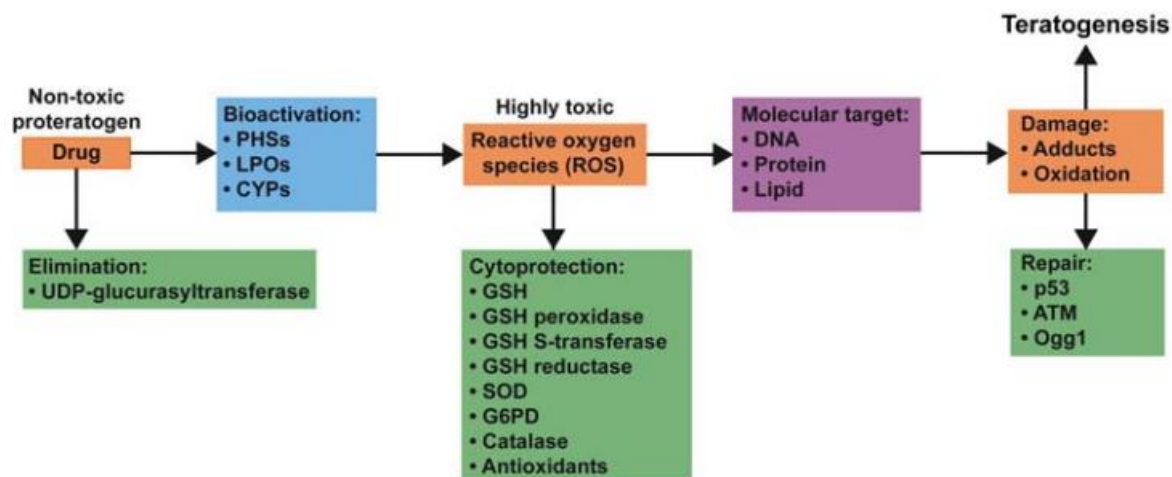


- Bisferol A: monómero orgánico
 - Clave en la producción de resina epoxi y forma común de policarbonato de plástico.
 - Efecto toxico: Alimentos contaminados por contacto con materiales que contienen esta sustancia. (envases, latas, etc)
- Ftalatos: Ésteres de ácido ftálico.
 - Sustancias añadidas a los plásticos para incrementar su flexibilidad.
 - Presente: Esmaltes de uña, recubrimientos entéricos, adhesivos, masillas, juguetes niños y mayoría juguetes sexuales.
- El desarrollo masculino es mas susceptible a FDE produciendo hipospadia y criptoquidea en animales, lo que no se ha podido comprobar en humanos



Estrés oxidativo

- En el ciclo redox, se generan especies reactivas al oxígeno (ROS).
- Las ROS endógenas sirven como un segundo mensajero y se cree que son importantes en la defensa inmunológica del huésped y la apoptosis de células.
- El estrés oxidativo, es un desequilibrio entre la generación de ROS y los mecanismos de defensa antioxidantes → oxidación irreversible del ADN, las proteínas y los lípidos.



Estrés oxidativo



- El estrés oxidativo puede afectar la expresión génica.
- Está involucrado en la patogénesis de las malformaciones esqueléticas, defectos de las extremidades, defectos del tubo neural, labio leporino / paladar hendido y defectos cardiovasculares.
- Fármaco: Talidomida, fenitoína, ácido valproico, antiarrítmicos de clase III (amiodarona) y diversos fármacos quimioterapéuticos.

Estrés oxidativo



- Las ROS son inestables y tienen una vida útil muy corta para ser transferidos de la madre al feto.
- Cuando los ROS son de origen embrionario producen mas efecto y podrían ser liberado por la bioactivación enzimática de los proteratógenos o por enfermedades cardiovasculares en la embarazada.

Disrupción vascular



- Son las alteraciones en la circulación sanguínea en la unidad uterino-placentaria, la unidad placentaria-fetal o el feto en sí.
- Estas alteraciones incluyen hiperperfusión, hipoperfusión, hipoxia y obstrucción.
- Malformaciones asociadas: hipodesarrollo de extremidades terminales, hidranencefalia / porencefalia, gastrosquisis y atresia del intestino delgado.
- No hay modelos experimentales conocidos para los defectos de nacimiento causados por la interrupción vascular.

Teratogénesis mediada por proteínas o enzimas específicas

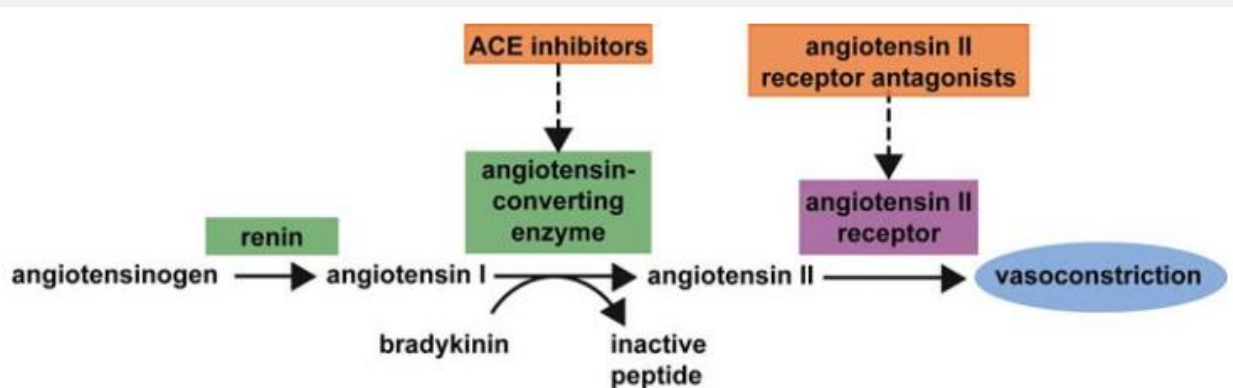


- Muchas drogas médicas actúan sobre un receptor o enzima específica en el cuerpo humano, lo que lleva a un mecanismo de acción particular.

Sistema renina-angiotensina



- Sistema hormonal que desempeña un papel importante en la regulación de la presión arterial
- La principal hormona → la angiotensina II.
- Fármacos antihipertensivos: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los antagonistas del receptor AT II
- Provocan durante el 2do y 3er trimestre: Interrupción vascular → disgenesia tubular renal y oligohidroamnios
- También aumentan el riesgo de malformaciones cardiovasculares y SNC.



Hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa



- La vía del mevalonato es una vía compleja que produce el colesterol.
- El colesterol es necesario para el crecimiento normal, síntesis de hormonas y señalizaciones en las membranas plasmáticas
- Las estatinas inhiben La HMG-CoA reductasa, la enzima que convierte la HMG-CoA en ácido mevalónico.
- Por lo tanto, la inhibición de esta vía por las estatinas puede conducir a una amplia gama de defectos.
- Sin embargo los estudios recientes no han podido demostrar este efecto hipotético.

Ciclooxigenasa-1



- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se utilizan por sus efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios.
- Son inhibidores de las ciclooxigenasas (COX), que catalizan la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas.
- Se han identificado dos isoformas distintas, COX-1 y COX-2

Ciclooxigenasa-1



- COX -1: Regula PA y agregación plaquetaria.
- COX -2: Mediadores de la inflamación.
- Malformaciones asociadas
 - Inicialmente, la exposición del primer trimestre a los AINE no parecía estar asociada con defectos de nacimiento en humanos.
 - Estudios epidemiológicos recientes indican un mayor riesgo de hendiduras orofaciales y defectos cardiovasculares, especialmente Defectos septales cardíacos.

Receptores y transportadores de 5-hidroxitriptamina.



- La serotonina es un neurotransmisor.
- Está involucrado en una amplia gama de procesos durante el desarrollo → morfogénesis de las estructuras craneofaciales, migración de la cresta neural craneal y la proliferación celular.
- El aumento de la estimulación o supresión de los receptores 5-HT por los agonistas y antagonistas puede causar defectos de nacimiento.

Receptores y transportadores de 5-hidroxitriptamina.



- En seres humanos, el riesgo de defectos de nacimiento asociados con los ISRS como grupo parece ser pequeño
- Medicamentos: Fluoxetina, paroxetina y sertralina.
- Fluoxetina → anomalías cardiovasculares durante el primer trimestre
- Los ISRS individuales pueden tener diferentes efectos en el desarrollo del embrión.

Receptores de ácido g-aminobutírico



- El ácido g-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio.
- Desempeña un papel morfogénico durante el desarrollo embrionario.
- Benzodiazepinas → aumentan los efectos de GABA.
- Los datos sobre la teratogenicidad de las benzodiazepinas son escasos e inconsistentes.

Conclusión



- Los mecanismos de efectos teratógenicos son múltiples y en la gran mayoría son hipótesis que no han sido demostradas en estudios actuales.
- Una vez se ha identificado el uso de medicamentos con reportes teratogenicos, se debe derivar y solicitar un ecografía por especialistas en el área.

Bibliografía



- Oyarzun E, Poblete J. Alto riesgo obstétrico: Medicamentos durante el embarazo y lactancia. Pag 769-780 (segunda edición), Ediciones UC 2013.
- Guia perinatal. Farmacos de uso habitual en Embarazo y lactancia. 2015 Minsal.
- Van Gelder et al. Teratogenic mechanisms of medical drugs. Human Reproduction Update, Vol.16, No.4 pp. 378–394, 2010.