

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 mas del 90% de los tratamiento 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

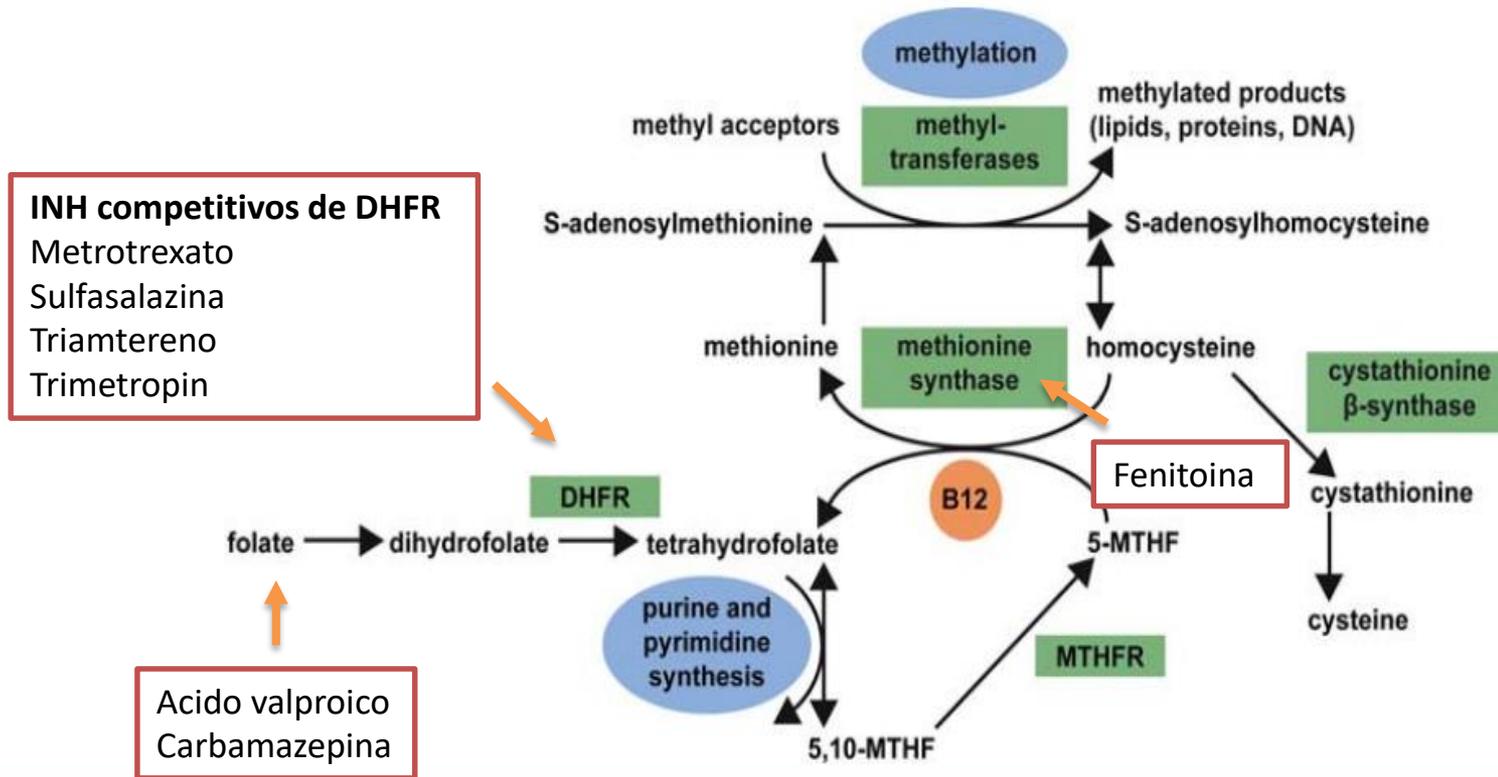
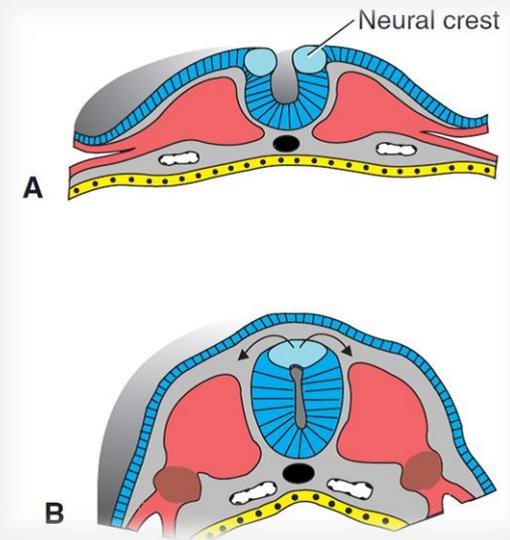


Figure 1 Folate-homocysteine-methionine metabolism. B12, vitamin B₁₂; DHFR, dihydrofolate reductase; MTHF, methyltetrahydrofolate; MTHFR, methyltetrahydrofolate reductase.

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

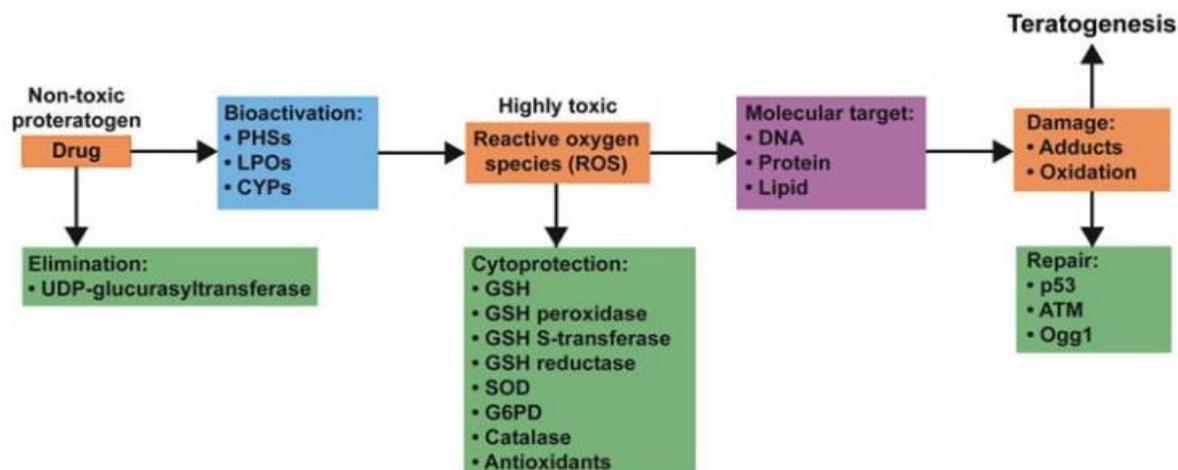


- Bisferol A: monómero orgánico
 - Clave en la producción de resina epoxi y forma común de policarbonato de plástico.
 - Efecto toxico: Alimentos contaminados por contacto con materiales que contienen esta sustancia. (envases, latas, etc)
- Ftalatos: Ésteres de ácido ftálico.
 - Sustancias añadidas a 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

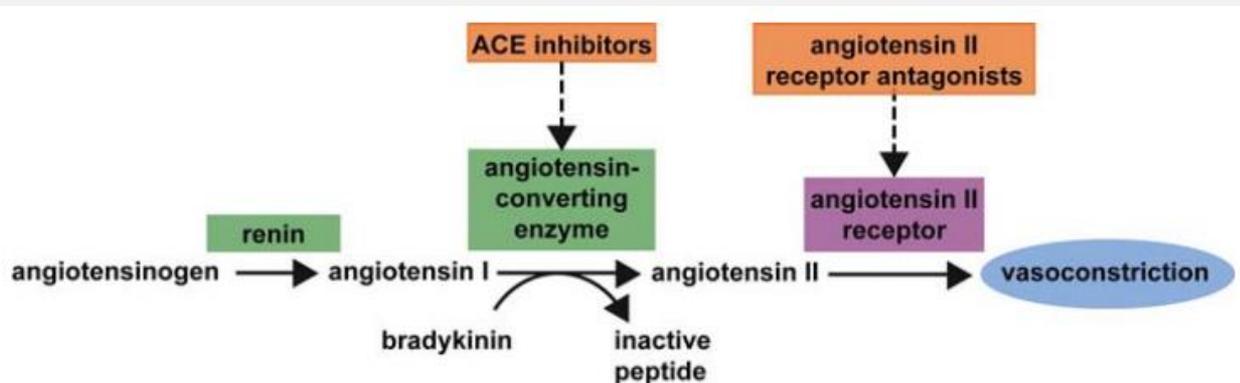


- Muchas drogas médicas actúan sobre un receptor o enzima específica en el cuerpo humano, lo que lleva a un mecanismo de acción particular.

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.