

Revista del  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

Volumen  
*Volume* **4**

Número  
*Number* **1-2**

Enero-Marzo  
*January-March* **2001**

Abril-Junio  
*April-June*

*Artículo:*

**El embarazo desde una perspectiva  
farmacológica**

Derechos reservados, Copyright © 2001:  
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

**Otras secciones de  
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

***Others sections in  
this web site:***

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**

# El embarazo desde una perspectiva farmacológica

Luis Alberto Villanueva<sup>1</sup>

## RESUMEN

Las modificaciones fisiológicas inducidas por el embarazo, así como la fisiología fetal pueden ejercer una influencia compleja sobre la biodisponibilidad de un fármaco. Los cambios farmacocinéticos durante el embarazo deben considerarse en el contexto de una unidad integrada de múltiples compartimentos: madre -placenta - membranas extraamnióticas - líquido amniótico - feto. Cada uno tiene funciones propias, con características genéticas o celulares y controles diferentes. Por su importancia, el consumo de fármacos durante el embarazo representa un problema que debe tratarse desde una perspectiva interdisciplinaria que incluya contenidos epidemiológicos, farmacológicos, toxicológicos, clínicos y de regulación sanitaria, en beneficio de las mujeres embarazadas y de sus hijos.

**Palabras clave:** Farmacología, embarazo, unidad materno-fetal.

## INTRODUCCIÓN

El empleo de medicamentos constituye la forma de atención a la salud más frecuente. Dentro de los principales consumidores de fármacos se encuentran las mujeres embarazadas y en trabajo de parto.<sup>1</sup> Doering y Stewart (1978) observaron que, en promedio, las mujeres embarazadas consumen once diferentes medicamentos durante los nueve meses del periodo prenatal y entran en contacto con siete distintos tipos de fármacos durante el trabajo de parto.<sup>2</sup> En un estudio multicéntrico realizado por el

## ABSTRACT

*The magnitude of drug disposition is influenced for maternal-fetal unit physiological changes. The maternal-fetal unit represents a unique pharmacological state with multiple compartments, wherein the mother-placenta-extramniotic membranes-amniotic fluid and fetus are each represented as a single compartment with different functions and genetics or cellular individual characteristics. It is a problem, which should be focused on several perspectives including epidemiological, pharmacological and toxicological aspects. An understanding of these aspects is essential to rational and effective health public policy on prenatal care.*

**Key words:** Pharmacology, pregnancy, maternal-fetal unit.

Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano de la OPS/OMS se observó que en el transcurso del embarazo suele ser común la administración de tres a cuatro productos en promedio, ya sea por prescripción médica para tratamiento de patologías maternas o bien por autoprescripción para el alivio de síntomas. Además de los suplementos vitamínicos y minerales, los productos más utilizados fueron: analgésicos, antiácidos, antieméticos, antihistamínicos, antimicrobianos, tranquilizantes, hipnóticos, diuréticos y corticoides.<sup>3</sup> Casi todos los fármacos que entran en la circulación materna —salvo los de alto peso molecular— pasan a través de la placenta y alcanzan al feto, pudiendo producir en él efectos farmacológicos deseados (tratamientos intrauterinos) y efectos no deseados o adversos. La transferencia placentaria de casi todas las drogas y agentes xenobióticos se atribuye principalmente a la difusión. Para las drogas lipofílicas, su transferencia estará principalmente limitada por el flujo sanguíneo. Para las drogas hidrofílicas, la transferencia depende del paso restringido a través de canales

<sup>1</sup> Subdirector de Ginecología y Obstetricia. Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

Correspondencia:  
Luis Alberto Villanueva.  
Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Subdirección de Ginecología y Obstetricia. Calzada de Tlalpan 4800. Col. Toriello Guerra. Tlalpan, D.F. C.P. 14000. Tel. 55-28-13-30.

y, en consecuencia, depende directamente del tamaño molecular. En general, los fármacos solubles en agua con un peso molecular menor de 800 daltones parecen transferirse por difusión.<sup>4</sup>

Los fármacos que se administran durante el embarazo pueden afectar desfavorablemente la evolución del embrión y del feto. La exposición embriofetal a algunos productos puede causar una alteración permanente de la forma o de la función. Los agentes o factores que tienen esa capacidad se denominan teratógenos. La clase principal de agentes teratógenos incluye a los fármacos y a los agentes químicos ambientales. Sus efectos dependen de la época del embarazo en que ocurre la exposición. El momento más crítico para cualquier órgano es cuando está creciendo y formando sus estructuras particulares. Los diferentes órganos tienen diferentes períodos críticos, no obstante, de que el periodo del embarazo comprendido entre los días 15 y 60 es crítico en la mayoría de los órganos. El corazón se forma principalmente durante las semanas 3 y 4, mientras que los genitales externos son más sensibles durante las semanas 8 y 9. El cerebro y el esqueleto son sensibles siempre, desde el inicio de la tercera semana hasta el final del embarazo y durante la vida posnatal.<sup>5</sup>

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

- En 1960 se registró en Alemania Occidental un incremento en el número de recién nacidos con malformaciones en las extremidades. Los individuos afectados tenían amelia (ausencia de extremidades) o diferentes grados de focomelia (reducción de las extremidades), más en los brazos que en las piernas y comprometiendo ambos lados. Si bien, se observaron cardiopatías congénitas, anomalías oculares, intestinales y renales, así como malformaciones del oído externo, los defectos en las extremidades constituían la alteración característica. En 1961, Lenz y Mc Bride, trabajando independientemente, uno en Alemania y el otro en Australia, identificaron al sedante talidomida como el agente causal.<sup>6,7</sup> La talidomida se introdujo en 1956 por la Chemie Grunenthal como un hipnótico sedante, empleado a través del mundo como inductor del sueño y para disminuir la náusea y el vómito durante el embarazo, sin toxicidad aparente o potencial adictivo en humanos o animales adultos expuestos a niveles tera-

péticos. Después de que se estableció la asociación, la talidomida fue retirada del mercado a fines de 1961, dejando un número estimado entre 6 a 7 mil casos de embriopatía provocada por el fármaco.<sup>6</sup>

- El dietilestilbestrol (DES) es un estrógeno sintético no esteroide que fue ampliamente utilizado desde los años cuarenta hasta la década de los años setenta en los Estados Unidos con el objeto de prevenir problemas reproductivos tales como parto prematuro, muerte fetal intrauterina y toxemia. Entre 1966 y 1969, siete mujeres jóvenes con edades entre 15 y 22 años fueron vistas en el Hospital General de Massachusetts con adenocarcinoma de células claras de la vagina. Este tumor no había sido observado en mujeres menores de 30 años. En un estudio epidemiológico de casos-control se encontró una asociación de este tumor con la exposición a DES durante el primer trimestre del embarazo.<sup>7</sup> El uso materno de DES antes de la 8a. semana de gestación parecía una condición necesaria para la inducción de anomalías del tracto genital en el producto. Además, la incidencia de alteraciones benignas en la vagina y el cérvix se estimó tan alta como del 75 por ciento.<sup>8</sup> En los productos masculinos de los embarazos expuestos a DES se observó una alta incidencia de quistes del epidídimo, testículos hipertróficos, microfalo, varicocele e induración capsular junto con alteraciones en la calidad del semen.<sup>9</sup>
- Desde la descripción del síndrome alcohólico-fetal (SAF) por Jones y Smith en el inicio de los 70 se han reportado cientos de estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales de los efectos de la exposición a etanol durante la gestación.<sup>10</sup> El SAF comprende dismorfismo craneofacial, retardo en el crecimiento intrauterino y posnatal, retardo psicomotriz y del desarrollo intelectual y otras anomalías menores y mayores. Asociado con el SAF se estima un nivel de consumo materno mínimo de 90 mL de alcohol absoluto/día. Al parecer se asocian bajas cantidades de consumo materno de alcohol con retardo en el crecimiento intrauterino y posnatal, mientras que un consumo alto se vincula a un incremento en el riesgo de malformaciones y muerte fetal. Si el feto sobrevive, los efectos congénitos más graves relacionados con la exposición fetal al alcohol son los que afectan al sistema nervioso central. Las anormalidades anatómicas

específicas que han sido detectadas en cerebros de recién nacidos muertos hijos de madres alcohólicas de acuerdo con estudios de autopsia, incluyen hidrocefalia, ausencia del cuerpo calloso y migración anormal de las células nerviosas y gliales de soporte.<sup>11</sup>

Si bien la etiología de la mayoría de las malformaciones fetales se desconoce, el 1% se atribuye a exposición química o a fármacos.<sup>12</sup> Sin embargo, el conocimiento en este campo relativo a los productos de reciente introducción en el mercado, así como el de aquellos que se emplean con una frecuencia baja, hace imposible descartar que en ciertas circunstancias algunos de ellos puedan tener un efecto teratógeno.

## PRINCIPIOS FARMACOCINÉTICOS EN EL EMBARAZO

Los cambios farmacocinéticos durante el embarazo deben considerarse en el contexto de una unidad integrada de múltiples compartimentos: madre-placenta-membranas extraamnióticas-líquido amniótico-feto. Cada uno tiene funciones propias, con características genéticas o celulares y controles diferentes.

La mayor parte de los estudios de disposición materno-fetal de fármacos proviene de estudios realizados utilizando el modelo de oveja embarazada. En este modelo animal, se colocan catéteres fijos en los vasos maternos y fetales lo cual permite obtener muestras sanguíneas de la madre y del feto repetidamente después de la administración de fármacos a ambos.<sup>13</sup>

Las fisiologías materna y fetal pueden ejercer una influencia compleja sobre la biodisponibilidad de un fármaco y, por lo tanto, sobre la respuesta a la terapia.

Cuando a la madre se le administran fármacos por vía intravenosa, la concentración en el plasma fetal se incrementa debido a que se establece un gradiente materno-fetal con tendencia al equilibrio, momento que coincide con el pico de la concentración fetal. Conforme el fármaco se depura del plasma materno, el gradiente de difusión se revierte y la concentración fetal declina. Así, los niveles fetales de un fármaco dependen no sólo de la transferencia placentaria sino también de la velocidad de eliminación materna del fármaco. Si la velocidad de transferencia placentaria es más lenta con relación a la velocidad en la que el fármaco se elimina de la madre, entonces las concentraciones del fármaco no alcanzarán niveles altos en el feto.

La velocidad y extensión de la distribución del fármaco al feto puede modificarse por la vía de administración a la madre, siendo menor la exposición con la vía intramuscular en relación a la vía intravenosa.

Cuando los fármacos se administran repetidamente a la madre, la concentración de la droga alcanza un estado estable tanto en la madre como en el feto. De aquí que bajo condiciones de estado estable o estacionario, además de la permeabilidad placentaria y la eliminación materna de fármacos, sea importante considerar la unión a proteínas y la eliminación fetal del fármaco.<sup>14</sup>

El feto es un sitio de localización o fijación, metabolismo y excreción seleccionado. Además de un sitio para la acción de una sustancia química, puede constituir un depósito.

Se debe considerar la posibilidad de que el fármaco y sus metabolitos se excreten por el riñón fetal y, por tanto, recirculen del feto a la orina y de ésta al líquido amniótico, a la vía gastrointestinal o piel fetal (el feto humano produce 15 a 20mL/h de orina y deglute 5 a 7 mL/h de líquido amniótico). En consecuencia, el líquido amniótico puede funcionar como un reservorio, especialmente para metabolitos polares.<sup>15</sup> Para fármacos liposolubles la velocidad de eliminación del fármaco está determinada por las características de eliminación materna, lo cual sugiere que la depuración placentaria es la vía predominante de eliminación fetal de fármacos liposolubles.

Por otra parte, se ha demostrado que la placenta tiene la capacidad de metabolizar fármacos a compuestos más activos o tóxicos; también puede actuar como un depósito. Por tanto, es posible que la placenta module la eliminación del fármaco produciendo metabolitos y reteniendo grandes cantidades para su liberación de regreso al feto.<sup>16</sup> No se puede suponer que todos los fármacos se transferirán rápidamente a la madre; más bien, es posible que estos agentes se distribuyan de preferencia a los órganos fetales, por ejemplo al encéfalo, con base en su liposolubilidad y fijación específica en sitios receptores fetales. Muchos receptores en el sistema nervioso central y otros órganos fetales aparecen tempranamente durante el desarrollo.<sup>17</sup>

### A) LA MADRE

Durante el embarazo la absorción de los fármacos administrados por vía oral se modificará debido a la combinación tanto del retraso en el vaciamiento gás-

trico como de la disminución de la motilidad intestinal. La consecuencia de un vaciamiento gástrico más lento puede ser una reducción en el ritmo de absorción del fármaco, en relación con el retardo en el ingreso al intestino delgado. El paso más lento a través del intestino delgado puede, sin embargo, aumentar la absorción de ciertos fármacos.<sup>18</sup> La absorción en sitios diferentes al tracto gastrointestinal también puede afectarse; por ejemplo, la absorción pulmonar se incrementa como resultado de un incremento en la superficie y en el flujo sanguíneo.<sup>19</sup>

El volumen aparente de distribución de varios fármacos se incrementa durante el embarazo conforme se expande el volumen plasmático, aproximadamente un 40-50%, desde el inicio de la gestación hasta alcanzar su punto máximo a las 32 semanas. Se presentan cambios concomitantes en el gasto cardíaco y en la tasa de filtración glomerular. La expansión del volumen aparente de distribución junto con un incremento en la depuración renal lleva a una disminución en la concentración materna circulante del fármaco. El flujo sanguíneo hepático permanece constante, de modo que el porcentaje del gasto cardíaco total destinado al hígado disminuye, con lo que puede reducirse el metabolismo de primer paso hepático de algunos fármacos, lo que puede provocar una elevación en su concentración plasmática. La colestasis se desarrolla frecuentemente durante el embarazo y puede causar una disminución en la depuración de fármacos que sufren excreción biliar.<sup>18,19</sup>

#### B) LA PLACENTA

Los procesos básicos por los que una sustancia atraviesa la placenta y accede al feto son muy semejantes a los que ocurren en los adultos. La ecuación de Fick describe la transferencia de sustancias por difusión simple:

$$\text{Velocidad de difusión} = D \times \Delta c \times A/d$$

Donde  $D$  es la constante de difusión de la droga,  $\Delta c$  es la concentración del fármaco a través de la placenta (concentración plasmática materna-concentración plasmática fetal);  $A$  es el área a través de la que ocurre la transferencia, y  $d$  es el grosor de la membrana.<sup>20</sup>

Durante la fase de crecimiento placentario, la superficie vellosa periférica se incrementa de  $3.7 \text{ m}^2$  en la semana 25 a  $11 \text{ m}^2$  durante el último mes de gestación. Sin embargo, la superficie real de intercambio entre la madre y el feto disminuyen de  $92 \text{ m}^2$  a  $67 \text{ m}^2$  en el mismo periodo, a causa de una disminución en la densidad de microvellosidades.<sup>21</sup>

La distancia que separa a las sangres materna y fetal disminuye durante la gestación por una disminución en el área de sección transversal de la vellosidad desde  $170 \mu\text{m}$  al inicio de la gestación hasta  $40 \mu\text{m}$  en la gestación tardía. El grosor del sinciciotrofoblasto disminuye de  $10 \mu\text{m}$  a  $1.7 \mu\text{m}$  al final del embarazo. Las membranas vasculosincipiales se desarrollan al término y es en estas regiones donde el trofoblasto adelgazado está en contacto estrecho con la pared vascular fetal.<sup>4</sup> La placenta humana contiene diversos sistemas enzimáticos incluyendo aquéllos responsables de la conjugación, hidrólisis, reducción y oxidación de fármacos. Estos sistemas están involucrados principalmente con el metabolismo de esteroides endógenos.<sup>20</sup>

Durante el embarazo existe un incremento importante en el flujo sanguíneo uteroplacentario, con una distribución proporcional hacia cotiledones, endometrio y miometrio, de modo que cerca del término el flujo sanguíneo cotiledonario representa el 90% del flujo sanguíneo uterino total.<sup>22</sup>

Estas modificaciones seguramente afectan la difusión de fármacos a través de la placenta. La depuración placentaria está determinada por la liposolubilidad, tamaño, unión a proteínas y grado de ionización del fármaco.

#### C) EL FETO

Desde la perspectiva de la distribución fetal del fármaco es conveniente resaltar que, dado que los fármacos que atraviesan la placenta llegan al feto vía la sangre venosa umbilical y que el 50% de ésta entra en la circulación hepática y el resto atraviesa el ducto venoso, entonces la mitad del fármaco transportado es susceptible de metabolismo hepático y la otra mitad ingresa a la circulación fetal directamente.

La distribución de un fármaco en el feto constituye un factor determinante en el grado de exposición fetal y es en gran parte regulado por variaciones en el pH y en la unión a proteínas.

Al inicio del embarazo, el pH intracelular en el feto es mayor que en la madre, lo cual resulta en el secuestro de ácidos débiles y en la acumulación potencial de fármacos ácidos en los tejidos fetales, como sucede con el ácido valproico.<sup>23</sup> Conforme avanza la edad gestacional, el pH intracelular fetal se hace más ácido, con el potencial atrapamiento de bases débiles tales como el verapamil.<sup>24</sup> Durante el embarazo también pueden ocurrir variaciones en la unión a proteínas fetales.<sup>25</sup> La concentración de la

glucoproteína ácida- $\alpha 1$  la cual une fármacos lipofílicos ácidos, disminuye en el feto en relación con la madre a lo largo del embarazo, siendo insignificante a las 16 semanas de gestación y correspondiendo a un tercio de la concentración materna al momento del parto. La albúmina, la cual se une a fármacos ácidos lipofílicos, está presente desde las semanas 12 a 15 de gestación, no obstante las concentraciones maternas superan en 3 a 4 veces las fetales. Sin embargo, conforme transcurre el embarazo, las concentraciones fetales de albúmina se incrementan en comparación con las maternas y a término son aproximadamente 20% mayores que las concentraciones maternas.<sup>26</sup>

Los sistemas enzimáticos fetales destinados a la biotransformación se detectan desde las semanas 5 a 8 de gestación y su actividad se incrementa hasta las semanas 12 a 14, cuando alcanza alrededor del 30% de la actividad del adulto. No es sino hasta el primer año de vida posnatal que el sistema enzimático hepático se compara con el del adulto.<sup>27</sup> El primer sistema que se expresa es el citocromo P450; más activo en la glándula adrenal fetal que en el hígado y también está presente en el riñón e intestino. Las monooxigenasas están compuestas de un conjunto de formas inducibles y puede dividirse en dos grupos principales de acuerdo a las sustancias que inducen su actividad: fenobarbital o hidrocarburos aromáticos policíclicos.<sup>28</sup>

La alcohol deshidrogenasa se expresa durante las primeras seis semanas de gestación.<sup>9</sup>

Los fetos humanos generalmente tienen bien desarrolladas la actividad enzimática de conjugación, excepto por la glucuronidación, la cual continúa baja hasta poco después del término.<sup>29</sup> El metabolismo fetal puede generar intermediarios tóxicos indicando la participación del feto y de su estructura genética como factores en la susceptibilidad al desarrollo de toxicidad.

La presencia de fármacos en los líquidos fetales y amniótico resulta de su paso a través de la orina, la cual se excreta dentro del líquido amniótico o sacos alantoicos, por transferencia a través de la piel fetal o por transporte directo desde la madre a las membranas corioalantoicas.<sup>30</sup>

## MODELOS FARMACOCINÉTICOS PARA LA UNIDAD MATERNO-FETAL

Los modelos farmacocinéticos representan simplificaciones del modelo biológico real que facilitan la com-

prensión del fenómeno y permiten realizar predicciones exactas sobre la disposición del fármaco en el organismo. Desde la perspectiva de la unidad materno-fetal su diseño es particularmente importante debido a que los efectos de un fármaco en los tejidos fetales están en gran parte determinados por el tiempo de exposición y éste a su vez por los procesos de distribución y excreción de los compartimentos materno y fetal.

Los fármacos una vez dentro del organismo tienden a desplazarse entre los distintos compartimentos corporales. El análisis del fenómeno inicia con el estudio de los cambios en la concentración del fármaco en un compartimento en función del tiempo, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$dC/dt = -kC^n$$

En donde,  $dC/dt$  significa el cambio en la concentración en relación al tiempo, y  $-kC^n$  se refiere a que la disminución en la concentración de un fármaco es una función de tipo exponencial.

Cuando el exponente  $n$  es igual a cero, la velocidad de cambio es independiente de la concentración del fármaco:

$$dC/dt = -k$$

El proceso es de orden cero y es lo que ocurre en los fenómenos saturables.

Cuando el valor del exponente es 1, el proceso es de primer orden y la velocidad de cambio es proporcional a la concentración del fármaco:

$$dC/dt = -kC$$

Cuando el fármaco después de ingresar en el organismo se distribuye en un compartimento homogéneo y después se elimina siguiendo un proceso de primer orden, se considera un modelo abierto de un compartimento.

Cuando el sistema biológico está formado por un compartimento central en el que el fármaco se absorbe y se elimina, y un compartimento periférico comunicado con el anterior en donde la distribución del fármaco es un proceso reversible entre dos compartimentos, entonces se trata de un modelo abierto de dos compartimentos.

En la unidad materno-fetal, un fármaco administrado a la madre se transfiere de la placenta al feto vía la vena umbilical y regresa del feto a la placenta vía las

arterias umbilicales. El modelo más simple para este fenómeno es el de dos compartimentos representados por la madre y el feto con distribución bidireccional entre ellos.<sup>31</sup> Existen dos modelos de este tipo:

1. El fármaco es eliminado sólo por la madre.
2. El fármaco es eliminado por la madre y el feto.

Todos los procesos de distribución y eliminación siguen cinéticas de primer orden. La eliminación materna es el resultado tanto de la excreción del fármaco como de la distribución al feto y depende de la concentración del fármaco en el compartimento materno. En el caso de la eliminación fetal la eliminación se deriva del proceso de biotransformación y de la transferencia feto-materna (*Figura 1*). La concentración fetal del fármaco será menor que la de la madre sólo si:

1. La velocidad de eliminación materna es mayor que la velocidad de transferencia materno-fetal.
2. La velocidad de transferencia feto-materna es mayor que la materno-fetal.
3. El feto o la placenta biotransforman el fármaco.

## CLASIFICACIÓN DE LA FDA

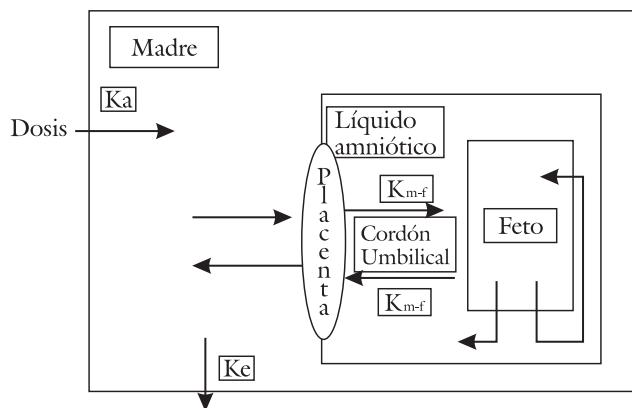
En 1980 la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos impuso a las empresas farmacéuticas la obligación de suministrar notas informativas acerca de todos sus nuevos medicamentos, utilizando para ello cinco categorías que indican el potencial de una droga para causar defectos fetales.<sup>32</sup>

1. Categoría A. Se aplica a los fármacos en los que estudios controlados no han demostrado un riesgo para el feto en el 1er. trimestre (sin evidencia de riesgo en otros trimestres). La posibilidad de daño fetal es remota.
2. Categoría B. Los estudios realizados en animales no han demostrado riesgo fetal o han demostrado un efecto adverso que no se demostró en mujeres.
3. Categoría C. Indica que los estudios efectuados en animales han revelado efectos adversos en el feto y no se han realizado estudios controlados en mujeres o no se dispone de estudios en mujeres y animales. Los medicamentos incluidos en esta categoría deberán emplearse exclusivamente si el posible beneficio justifica el riesgo para el feto.

4. Categoría D. Existe evidencia positiva de riesgo humano, pero los beneficios potenciales del fármaco pueden ser aceptables a pesar de su riesgo conocido. Un fármaco en esta categoría deberá ser usado solamente en una situación con riesgo de muerte o una enfermedad grave para la cual no se disponga de otros medicamentos.
5. Categoría X. Incluye fármacos en los que se ha demostrado anomalías fetales en animales o humanos y cuyo riesgo potencial supera visiblemente los beneficios potenciales. Estos fármacos están definitivamente contraindicados en el embarazo.

## CONSIDERACIONES AL PRESCRIBIR FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO

1. Casi todos los fármacos que entran en la circulación materna atraviesan la placenta y alcanzan al feto.
2. En el primer trimestre del embarazo no administrar fármacos a menos que se espere que el beneficio a obtener sea mayor que el riesgo teórico.
3. Administrar la dosis mínima eficaz.
4. Procurar no prescribir fármacos con potencial teratógeno durante la fase lútea en la mujer en edad fértil, con vida sexual activa y sin un método confiable de planificación familiar.
5. Los efectos de un fármaco pueden no aparecer inmediatamente (dietilestilbestrol).
6. Un fármaco puede producir diferentes malformaciones y diferentes fármacos pueden producir la misma malformación.
7. Los datos derivados de estudios en animales pueden ser irrelevantes al feto humano. Si un fármaco es teratógeno para varias especies animales a dosis bajas en relación a las tóxicas, la sospecha de teratogenicidad humana es alta; pero la ausencia de efectos no constituye garantía para humanos (talidomida).
8. Aún después del primer trimestre, la exposición a algunos agentes farmacológicos puede provocar alteraciones fisiológicas y retardos en el crecimiento (etanol).
9. Un fármaco puede producir efectos embriotóxicos dentro de un rango de dosis que no sea tóxico para la madre.
10. El efecto de un fármaco sobre el feto dependerá de su concentración, la edad gestacional, las propiedades físicas del agente, la variabilidad genética y otras influencias ambientales.



**Figura 1.** Después de que un fármaco se administra a la madre, éste se transfiere al feto por vía placentaria y regresa del feto a la madre vía las arterias umbilicales. La eliminación en el modelo materno-fetal es el resultado tanto de los procesos de biotransformación y excreción como de la transferencia bidireccional del fármaco o sus metabolitos entre la madre y el feto.

$k$ = constantes de proporcionalidad correspondientes a las velocidades de absorción, distribución y eliminación.

## REFERENCIAS

- Brackbill Y, Mc Manus K, Woodward L. Medicamentos y embarazo. Contacto del niño con los medicamentos y consumo materno. Fondo de Cultura Económica, México, 1988.
- Doering PL, Stewart RB. The extent and character of drug consumption during pregnancy. *JAMA* 1978; 239: 843-848.
- Belitzky R. Estudio sobre hábitos y consumo de fármacos en el embarazo. CLAP OPS/OMS 1984; Publicación científica CLAP 1032.
- Morris FH, Boyd RDH. Placental transport. In: The physiology of reproduction. Knobil E, Neill J (Eds) Raven Press, Ltd. New York, 1988: 2043-2083.
- Gilbert SF. Developmental biology. Sinauer Associates Inc 4a. Ed. Massachusetts, 1994: 633-644.
- Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 1988; 38: 203-215.
- Mc Bride WG. Thalidomide and congenital anomalies. *Lancet* 1961; 2: 1358.
- Poskanzer D, Herbst AL. Epidemiology of vaginal adenosis and adenocarcinoma associated with exposure to stilbestrol in utero. *Cancer* 1977; 39: 1892-1895.
- Bibbo M, Gill W, Azizi F et al. Follow-up study of male and female offspring of DES-exposed mothers. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 1-8.
- Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973; 2: 999-1001.
- Ernhart CB, Sokol RJ, Martier S et al. Alcohol teratogenicity in the human: a detailed assessment of specificity, critical period and threshold. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 33-39.
- Beckman DA, Brent RL. Mechanisms of teratogenesis. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1984; 24: 483-500.
- Szeto HH, Mann LI, Bhakthavathsalan A, Liu M, Iturri CE. Meperidine pharmacokinetics in the maternal-fetal unit. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 206: 448-459.
- Szeto HH. Maternal-fetal pharmacokinetics: Summary and future directions. *NIDA Res Monogr* 1995; 154: 203-217.
- Sohawane BR, Yaffe SS. Physiologic disposition of drugs in the fetus and newborn. In: *Drug and chemical action in pregnancy*. Fabro S, Scialli AR (Eds) Marcel Dekker. New York, 1986, 103-113.
- Juchau MR. The metabolic rate of the placenta. In: *Drug and chemical action in pregnancy*. Fabro S, Scialli AR (Eds) Marcel Dekker. New York, 1986: 153-163.
- Miller RK, Kellogg CK. The pharmacodynamics of prenatal chemical exposure. *NIDA Res Monogr* 1985: 39.
- Ward RM, Mirkin BL. Perinatal/neonatal pharmacology. In: *Human pharmacology. Molecular to clinical*. Brody TM, Larner J, Minneman KP, Neu HC (Eds.) Mosby-Year Book, Inc St Louis MO, 1993: 843-854.
- Cupit GC, Rotmensch HH. Principios de la terapéutica medicamentosa en el embarazo. En: *Medicina clínica en obstetricia*. Gleicher N (Ed.) Editorial Médica Panamericana. Argentina, 1989: 110-125.
- Ward RM. Maternal-placental-fetal unit: Unique problems of pharmacology study. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 1075-1088.
- Teasdale F, Jean Jaques G. Morphometric evaluation of the microvillous surface enlargement factor in the human placenta from mild gestation to term. *Placenta* 1985; 6: 375-381.
- Makowski EL, Meschia G, Droegemüller W, Battaglia FC. Measurement of umbilical arterial blood flow to the sheep placenta and fetus in utero. *Circ Res* 1968; 23: 623-631.
- Nau H, Scott WJ. Weak acids may act as teratogens by accumulating in the basic milieu of the early mammalian embryo. *Nature* 1986; 323: 276-278.
- Farrar HC, Blumer JL. Fetal effects of maternal drug exposure. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1991; 31: 525-547.
- Green TP, O'Dea RF, Mirkin BL. Determinants of drug disposition and effect in the fetus. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1979; 19: 285-322.
- Krauer B, Dayer P, Anner R. Changes in serum albumin and alpha 1-acid glycoprotein concentrations during pregnancy: An analysis of fetal-maternal pairs. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91: 875-881.
- Pelkonen O. Biotransformation of xenobiotics in the fetus. *Pharmacol Ther* 1980; 10: 261-281.
- Dvorchik BH, Woodward G, Sitar DS, Tweed WA. Hydroxylation and glucuronidation of various xenobiotics by hepatic microsomes from the fetal lamb. *Dev Pharmacol Ther* 1986; 9: 282-289.
- Burchell B, Loughtrie M, Jackson M, Harding D, Fournel-Gigleux S et al. Development of human liver UDP-glucuronosyl transferases. *Dev Pharmacol Ther* 1989; 13: 70-77.
- Rudolph AM. Pharmacodynamics in the maternal-fetal-placental unit. *NIDA Res Monogr* 1995; 154: 152-162.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SS. *Drugs in pregnancy and lactation*. Williams and Wilkins. 4a. ed. Baltimore, 1994.
- Szeto HH. Pharmacokinetics in the ovine maternal-fetal unit. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1982; 22: 221-243.