



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**USO DE FÁRMACOS DURANTE
EL EMBARAZO. REVISIÓN BIBLIOGRÀFICA.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A :
ALFONSO QUINTO MARTINEZ**

ASESOR: MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

∞ *A mi madre que es la mujer que mas admiro, quiero y respeto, que me ha inculcado valores que me han ayudado en mi vida personal y, que gracias a su esfuerzo, cariño y ejemplo, he logrado terminar mi carrera académica .*

TE QUIERO MUCHO Y MUCHAS GRACIAS MAMÁ.

∞ *A mi hermana que es la alegría de mi vida, que con su cariño y comprensión, es el impulso que me ayuda a continuar aún en los momentos mas difíciles.*

∞ *A mi padre quien me dio valores, cariño y ejemplo, y aunque no este conmigo se que está feliz por haber cumplido una meta mas en mi vida.*

∞ *A mis abuelos por su cariño, en especial a mi abuela Eligia, que es un ejemplo de trabajo, alegría.*

∞ *A mis tíos Felipe, Remedios, Mary, Alberto, Félix, Juana, Lucy, que siempre me han mostrado su cariño y han estado pendientes de mi en todo momento.*

∞ *A mis primos con quienes crecí y disfrute de ni niñez y adolescencia.*

- ∞ *A mis grandes amigos y hermanos: Faustino, José Luís, Laura, Carmen S., Carmen R., Lorena, Ricardo, Fidel, Nancy, Ivonne, Ana Lilia, Ana Laura, Verónica S., a los que conocí en el CCH, que en todo momento me apoyaron, respetaron y nunca dudaron de mi capacidad y que desde entonces hemos conservado una grandiosa amistad y hermandad, que desearía que continuara por el resto de nuestras vidas.*
- ∞ *A mis amigos y compañeros de la generación de QFB 26: Gilberto, Dante, Haydee, Edgardo, Gabriel, Carlos L., Carlos F., Miriam, Andrea, Nora, Jael, Selene, Brenda, Azucena, Bety, Concepción, Karla Y., Claudia, Jasmín, Ángeles, Luís, Fernando, Erika V., Gaby, Arturo, Alejandra y Adriana, con quienes vale la pena recordar las veces que fuimos a fiestas de la FESC, posadas, y cuando jugamos fútbol, todos estos momentos y varios mas quedaran por siempre en mis recuerdos de mi instancia en la universidad.*
- ∞ *A mis amigas de QFB 27: Verónica, Bety, Ana Maria y Azucena, con quienes hice una grandiosa amistad desde que las conocí.*
- ∞ *A los profesores de la FESC que nos han ayudado a superarnos en lo personal y académico: Leticia Z., Cecilia B., Francisco L., Bertha O., Maria Esther, Beatriz, Ricardo O., entre muchos mas.*
- ∞ *A mi asesora de tesis la profesora Maria Eugenia R. Posada Galarza, quien desde hace algunos años cuando la conocí, siempre ha mostrado paciencia, respeto e interés por sus alumnos y siempre tiene una sonrisa para todos nosotros.*
- ∞ *A la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO en conjunto y en particular al Colegio de Ciencias y Humanidades Vallejo y la Facultad de Estudios superiores Cuautitlán.*

INDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVO	2
3. GENERALIDADES	
3.1. INICIO DE UNA NUEVA VIDA	4
3.1.1. Ovogénesis, espermatogénesis.....	4
3.1.2. Ciclo reproductivo.....	8
3.1.3. Útero.....	9
3.1.4. Fecundación, segmentación e implantación.....	11
3.2. CRECIMIENTO MORFOLÓGICO	15
3.2.1. Periodos de crecimiento: cigoto, embrión y feto.....	15
3.2.2. Crecimiento morfológico por semanas.....	17
3.3. FISIOLÓGÍA DEL FETO	25
3.3.1. Líquido amniótico.....	25
3.3.2. Circulación fetal.....	26
3.3.3. Sangre fetal.....	28
3.3.4. Sistema nervioso y órganos sensoriales.....	33
3.3.5. Tracto gastrointestinal.....	34
3.3.6. Sistema urinario.....	37
3.3.7. Sistema pulmonar.....	38
3.3.8. Glándulas endocrinas y suprarrenales.....	39
3.4. CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL EMBARAZO	40
3.4.1. Metabolismo materno.....	42

3.4.2. Fisiología cardiovascular.....	44
3.4.3. Fisiología pulmonar.....	47
3.4.4. Fisiología renal.....	48
3.4.5. Fisiología digestiva.....	50
3.4.6. Fisiología endocrina.....	51
3.4.7. Piel.....	53
3.4.8. Modificaciones hematológicas.....	54
3.5. REACIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (R. A. M.).....	55
3.5.1. Definición R. A. M.	55
3.5.2. Clasificación de las R. A. M.	56
4. APLICACIÓN DE FÁRMACOS EN EL EMBARAZO	
4.1. PATOLOGÍA OBSTETRICA.....	61
4.1.1. Embarazo ectópico.....	63
4.1.2. Enfermedad trofoblástica.....	64
4.1.3. Anemia en el embarazo.....	65
4.1.4. Eritroblastosis fetal.....	66
4.1.5. Hiperemesis gravídica.....	67
4.1.6. Preeclampsia, eclampsia y otros estados hipertensivos.....	68
4.1.7. Diabetes y embarazo.....	70
4.1.8. Amenaza de parto prematuro.....	71
4.1.9. Otras enfermedades y embarazo.....	72
4.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL FETO.....	77
4.2.1. Hipotiroidismo fetal.....	78
4.2.2. Arritmias fetales.....	78
4.2.3. Retraso del crecimiento intrauterino (RCI).....	79
4.2.4. Isoinmunización Rh.....	81

5.- FACTORES A CONSIDERAR PARA EL USO DE FÁRMACOS EN EMBARAZO

5.1. FARMACOCINÉTICA	83
5.1.1. Factores dependientes de la madre.....	83
5.1.2. Paso de fármacos a través de la placenta.....	86
5.1.3. Feto.....	89
5.1.4. Modelo farmacocinético para la unidad materno-fetal.....	90
5.2. TERATOLOGIA	93
5.2.1. Definiciones.....	93
5.2.2. Efectos de los fármacos sobre el feto.....	95
5.2.3. Mecanismos genéticos y fisiológicos de teratogenicidad.....	97
5.2.4. Teratógenos conocidos.....	100
5.2.5. Clasificaciones de los fármacos teratógenos.....	112
5.3. FÁRMACOS EN EL EMBARAZO	116
5.3.1. Aparato digestivo y metabolismo.....	118
5.3.2. Sangre y órganos hematopoyéticos.....	119
5.3.3. Aparato cardiovascular.....	120
5.3.4. Terapia dermatológica.....	122
5.3.5. Terapia genitourinaria.....	122
5.3.6. Terapia hormonal (no sexual).....	124
5.3.7. Antiinfecciosos, vía general.....	125
5.3.8. Terapia antineoplásica.....	127
5.3.9. Aparato locomotor.....	127
5.3.10. Sistema nervioso central.....	129
5.3.11. Aparato respiratorio.....	130
5.4. PRUEBAS DE DIAGNOSTICO PRENATAL	131
5.4.1. Ecografía.....	131
5.4.2. Amniocentesis.....	133
5.4.3. Biopsia coriónica.....	134

6. RECOMENDACIONES

6.1. RECOMENDACIONES NOM-007-SSA2-1993.....	137
--	------------

6.2. ORIENTACIÓN FARMACOLÓGICA DURANTE EL EMBARAZO.....	139
--	------------

6.1.1. El embarazo es programado.....	139
---------------------------------------	-----

6.1.2. El embarazo ya se inicio, y el tratamiento puede ser programado.....	139
---	-----

6.1.3. Una mujer ha tomado medicamentos en los primeros meses del embarazo....	140
--	-----

6.1.4. Consideraciones al prescribir fármacos durante el embarazo.....	164
--	-----

7. DISCUSIÓN.....	145
--------------------------	------------

8. CONCLUSIÓN.....	150
---------------------------	------------

9. GLOSARIO.....	152
-------------------------	------------

10. BIBLIOGRAFIA.....	156
------------------------------	------------

11. ANEXO.....	160
-----------------------	------------

- Antecedentes Históricos de las Reacciones adversas.

INDICE DE FIGURAS, TABLAS y GRÁFICOS

FIGURAS

▪ Figura 1. Ovogénesis y espermatogénesis.....	7
▪ Figura 2. Fecundación.....	12
▪ Figura 3. Segmentación.....	13
▪ Figura 4. Implantación.....	14
▪ Figura 5. Periodo fetal.....	16
▪ Figura 6. Semana 4-5.....	23
▪ Figura 7. Semana 8-9.....	23
▪ Figura 8. Semana 16-17.....	24
▪ Figura 9. Semana 34-35.....	24
▪ Figura 10. Circulación del feto.....	26
▪ Figura 11. Anticuerpos.....	81
▪ Figura 12. Sistema Multicompartimental.....	92
▪ Figura 13. Periodos críticos en el ser humano.....	96
▪ Figura 14. Ecografía.....	114
▪ Figura 15. Amniocentesis.....	135
▪ Figura 16. Biopsia coriónica.....	135

TABLAS

▪ Tabla 1. Cambios fisiológicos durante el embarazo.....	41
▪ Tabla 2. Distribución de ganancia de peso a las 40 semanas.....	43
▪ Tabla 3. Aumentos en el volumen sanguíneo, plasmático y eritrocitario.....	45
▪ Tabla 4. Patología obstétrica.....	62
▪ Tabla 5. Cambios farmacocinéticos en el embarazo.....	85
▪ Tabla 6. Teratógenos y anomalías que causan de nacimiento en humanos.....	100
▪ Tabla 7. Clasificación de la FDA.....	114

GRÁFICOS

▪ Gráfico 1. Crecimiento y desarrollo intrauterino.....	22
---	----

1. INTRODUCCIÓN

Durante el embarazo, la posibilidad de que el producto de la concepción nazca con un efecto congénito, representa uno de los motivos mas frecuentes de preocupación. El problema se agudiza mucho más, tanto por parte de los padres como por parte del médico, cuando la mujer ha tomado o debe tomar algún fármaco. Para determinar si un fármaco puede o no alterar el desarrollo del feto, la información proporcionada por los laboratorios no siempre es útil, pues no se afronta específicamente el problema, y se deja al medico en definitiva la responsabilidad de la prescripción. Tampoco la consulta en la literatura medica ha logrado resolver por completo este problema. De hecho, la información referente al empleo de múltiples fármacos comerciales, en los primeros meses del embarazo, esta dispersa en revistas científicas y, a menudo su análisis correcto requiere conocimientos teratológicos, farmacológicos y epidemiológicas.

Es prácticamente imposible afirmar que un fármaco o cualquier otro factor no intervenga en la producción de ciertas malformaciones, a menos que se estudie en un número real de sujetos expuestos a dicho factor. El problema se afronta de una forma diversa. En la practica clínica, hay que tratar de entender cuales son los fármacos que pueden utilizarse razonablemente en el embarazo sin dañar al feto. Entonces debemos partir de una supuesta teratogenicidad e inocuidad. Si se opta por la primera alteración, no nos quedara otra posibilidad; ningún fármaco puede administre, por que es imposible demostrar la inocuidad. Por ello parece ser más razonable partir de una supuesta inocuidad, y poner en juego todos los mecanismos posibles que sirvan para probar lo contrario. El principio fundamenta que habrá de tenerse en cuenta es la valoración del riesgo/beneficio. Es patente que los fármacos con capacidad teratogénica bien conocida, deben evitarse en lo posible y, si se necesitara un tratamiento, sustituirlos por otro. En el caso de todos fármacos una larga serie de consideraciones (trágica experiencia de la Talidomina) podría llevar a una conclusión, donde el abstencionismo seria la alternativa, y declarar que ningún fármaco debería prescribirse durante el embarazo. Tal actitud no seria equilibrada en absoluto, pues no tratar algunos trastornos de la madre (tumores, epilepsia, diabetes, asma e infecciones bacterianas), puede poner en peligro tanto ella como al feto.

2. OBJETIVO

Explicar la importancia de la selección adecuada de fármacos usados durante el embarazo, a través de una revisión bibliográfica, hemerográfica y electrónica, para indicar la seguridad y efectos que pueden producir los fármacos administrados durante este estado fisiológico y proponer el uso racional de fármacos durante este periodo.

GENERALIDADES



3.1.- INICIO DE UNA NUEVA VIDA

El desarrollo se inicia en la fecundación, momento en que el espermatozoide se fusiona con el óvulo (células germinales masculina y femenina o gametos) para formar un cigoto; esta célula es el principio de un nuevo ser humano. El espermatozoide y el óvulo son células sexuales especializadas, que contienen la mitad del número común de cromosomas.

El óvulo es enorme comparado con el espermatozoide, y no es móvil, en tanto que el espermatozoide, microscópico es muy móvil. El óvulo tiene abundancia de citoplasma que contienen gránulos vitelinos y le proporcionan nutrición durante la primera semana de desarrollo. El espermatozoide es muy poco parecido al óvulo o cualquier otra célula por su citoplasma escaso y su especialización para la motilidad.

3.1.1. OVOGÉNESIS, ESPERMATOGÉNESIS ^(1, 2, 3)

OVOGÉNESIS. Cuando las células germinales primordiales han alcanzado la gónada genéticamente femenina, se diferencian en **ovogonios**. Estas células siguen un número de divisiones mitóticas y hacia el final del tercer mes se organizan en grupos rodeados por una capa de células epiteliales planas. La mayoría de los ovogonios continúa dividiéndose por mitosis, pero algunos de ellos se diferencian en **ovocitos primarios** que poseen mayor tamaño. Inmediatamente después de ser formados, se replican su ADN y entran en la profase manteniéndose así, no terminando su primera división meiótica hasta que se ha alcanzado la pubertad, aparentemente debido a una sustancia inhibidora de la maduración del ovocito (OMI) secretada por las células foliculares. El número total de ovocitos primarios al nacimiento se estima que varía desde 700,000 a 2,000,000. Durante la infancia la mayoría de los ovocitos se vuelven atrésicos, solo aproximadamente 400,000 están presentes al comienzo de la pubertad y un poco menos de 500 llegarán a ser ovulados de la primera división meiótica. El ovocito primario, con células epiteliales planas que lo rodean, se denominan **folículo primordial**.

El ovocito primario, todavía en el estado diploteno, comienza a crecer y las células foliculares que lo rodean cambian de forma plana a cúbica, luego proliferan formando un epitelio estratificado de células de la granulosa. El folículo es ahora un **folículo primario**. A medida que continúa el desarrollo, aparecen espacios ocupados por un líquido entre las células de la granulosa. La coalescencia de estos espacios forma el antro y el folículo se denomina **folículo secundario**. Al principio, el antro tiene forma semilunar, pero con el tiempo aumenta mucho de volumen. Las células de la granulosa que rodean al ovocito permanecen intactas y forman el cúmulo oóforo (cúmulo prolífero). Alcanzada la madurez, el folículo, que puede tener un diámetro de 10 mm o más, se llama **folículo terciario, vesicular o de De Graaf**. En cada ciclo comienzan a desarrollarse varios folículos, pero por lo general solo uno alcanza la madurez completa. Los otros degeneran y se tornan atrésicos. Tan pronto como el folículo madura, el ovocito primario reanuda la meiosis I, llevando a la formación de dos células hijas que difieren de tamaño, cada una con 23 cromosomas de estructura doble. Una de ellas es el **ovocito secundario**, recibe la mayor parte del citoplasma mientras que la otra, el primer cuerpo polar, casi nada (Figura 1). El primer cuerpo polar se ubica entre la zona pelúcida y membrana celular del ovocito secundario en el espacio perivitelino. La primera división meiótica se reanuda poco antes de la ovulación.

Terminada la meiosis y antes de que el núcleo del ovocito secundario retorne a su estado de latencia, la célula entra en meiosis II. En el momento que el ovocito secundario presenta un huso formado con cromosomas alineados sobre la placa de la metafase, se produce la ovulación y el ovocito es expulsado del ovario. La meiosis II llega a su término solo si el ovocito es fecundado; de lo contrario, la célula degenera en 24 horas después de la ovulación, aproximadamente.

ESPERMATOGÉNESIS. La espermatogénesis, que comienza durante la adolescencia, comprende todos los fenómenos mediante los cuales los espermatogonios, se transforman en **espermatozoides**. Al nacimiento, las células germinales pueden identificarse en el varón en los cordones sexuales de los testículos como células grandes y pálidas rodeadas por células de sostén. Las células de sostén, que son derivadas del epitelio superficial de la glándula de la misma manera que las células foliculares, se convierten en **células sustentaculares o células de Sertoli**.

Poco antes de la pubertad los cordones sexuales se tornan huecos y se convierten en los túbulos semíferos. Casi al mismo tiempo las células germinales primordiales dan origen a los espermatogonios, que son de dos tipos: espermatogonios tipo A que se dividen por mitosis para formar una reserva continua de células madre y espermatogonios tipo B, que dan origen a los espermatocitos primarios. En el curso normal de los acontecimientos, algunas de las células de tipo A abandonan la población de las células madre y dan origen a generaciones sucesivas de espermatogonios, cada una de ellas más diferenciada de la anterior. Una vez que se completa la última división de las células tipo A, se forman los espermatogonios tipo B que se dividen por mitosis y finalmente se diferencian en **espermatocitos primarios**. Los espermatocitos primarios luego entran en una profase prolongada (22 días), seguida por una finalización rápida de la meiosis I y la formación de **espermatocitos secundarios**. Durante la segunda división meiótica estas células comienzan inmediatamente a formar **espermatídes** que contienen el número haploide de 23 cromosomas. Los espermatídes maduran para convertirse en espermatozoides (Figura 1).

Conforme un solo espermatogonio se divide y madura, sus descendientes permanecen unidas mediante puentes citoplasmáticos hasta la etapa de espermatíde tardía. Al parecer, esto asegura la sincronía de la diferenciación de cada clona de células germinales. El número estimado de espermatídes formadas a partir de un solo espermatogonio es de 512. En los humanos, se requiere un promedio de 74 días para que se forme un espermatozoide maduro a partir de la célula primitiva mediante este proceso ordenado de la espermatogénesis.

Los espermatídes maduran en espermatozoide en los pliegues profundos del citoplasma de las células de Sertoli, estas proporcionan sostén y protección, participan en su nutrición y cuando los espermatozoides están maduros ayudan a su liberación en la luz de los túbulos.

La serie de cambios que experimentan los espermatídes para su transformación en espermatozoides recibe el nombre de **espermioogénesis**. Estos cambios son: a) formación del acrosoma, que extiende sobre la mitad de la superficie nuclear y contienen enzimas que ayudan a la penetración del ovocito y las capas que lo rodean durante la fecundación; b) condensación del núcleo; c) formación del cuello, pieza intermedia y cola, y d) eliminación de la mayor parte del citoplasma.

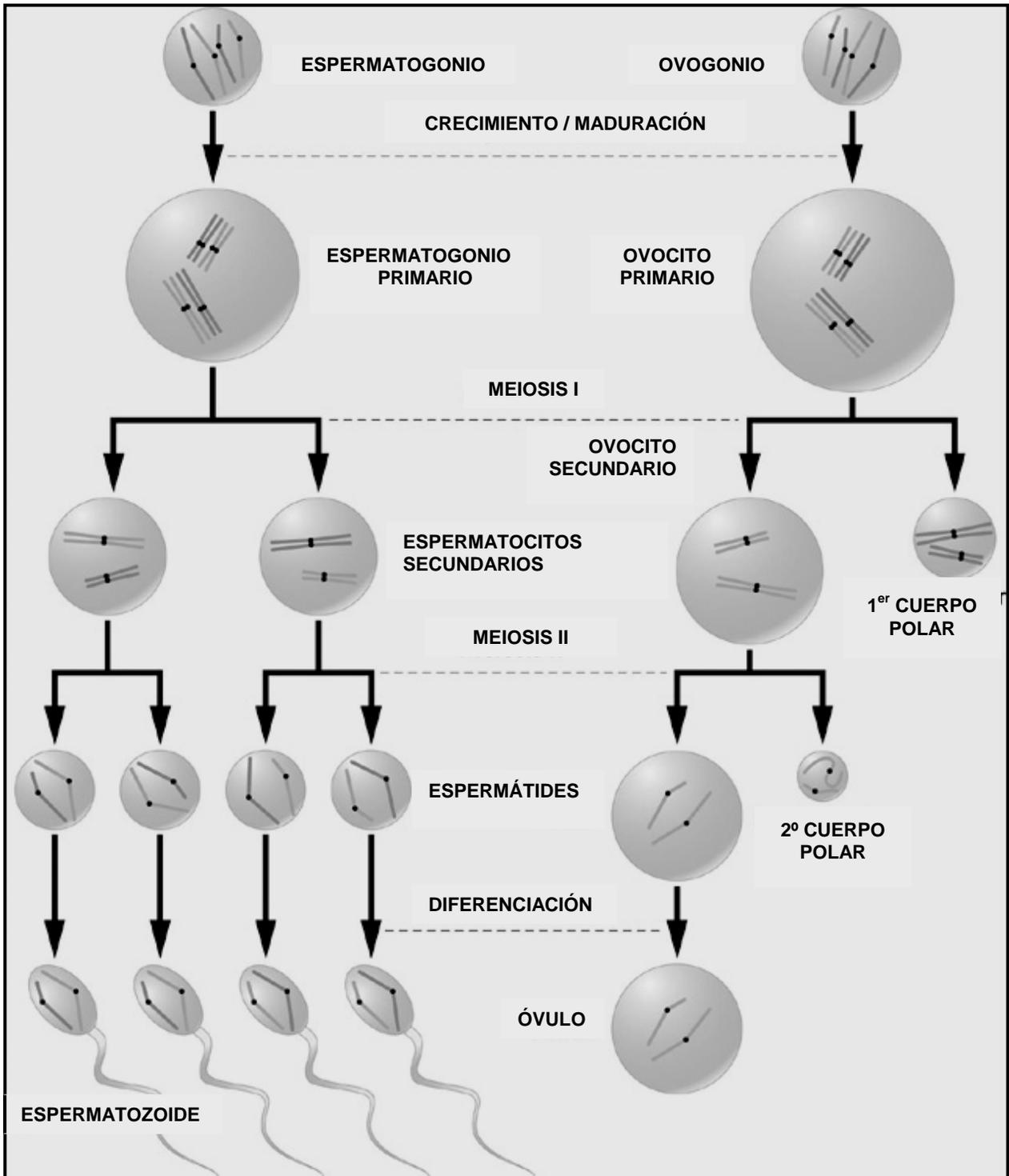


Figura 1. Ovogénesis y Espermatogénesis

3.1.2. CICLO REPRODUCTIVO ⁽³⁾

El instinto de reproducción es un gran impulso de todos los seres vivos. Las mujeres tienen ciclos mensuales reproductivos, que incluyen actividades de hipotálamo, hipófisis, ovarios útero, trompas uterinas, vagina, glándulas mamarias, desde el inicio de la pubertad y de manera normal continúan todos los años de la reproducción. Estos ciclos preparan al aparato reproductor para el embarazo. Las células neurosecretorias en el hipotálamo sintetizan la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que es llevada por el sistema portal hipofisario hasta el lóbulo anterior de la hipófisis. La GnRH continúa la secreción de dos hormonas ováricas que produce esta glándula. La hormona estimulante del folículo (FSH) estimula el desarrollo de los folículos ováricos y la hormona luteinizante (LH) sirve como desencadenante de la ovulación (liberación del ovocito secundario).

DESARROLLO FOLICULAR. El desarrollo del folículo se caracteriza por: 1) crecimiento y diferenciación del ovocito primario, 2) proliferación de las células foliculares, 3) formación de zona pelúcida y 4) desarrollo de una cápsula de tejido conectivo, la teca folicular, a partir del estroma ovárico. Las células foliculares se dividen de manera activa al producir una capa estratificada alrededor del óvulo. El folículo pronto adopta una forma oval, y adquiere una posición excéntrica por la rápida proliferación de las células foliculares que ocurren, más un lado. De manera posterior, aparecen espacios llenos de líquido alrededor de las células, estos espacios que con rapidez coalescen para formar una cavidad grande, el antro, que contiene líquido folicular. Una colina excéntrica, el montículo ovárico, se forma en el sitio en el que se encuentra el ovocito entre las células foliculares. El desarrollo inicial de los folículos ováricos depende de FSH, pero en las etapas finales de la maduración también se requiere LH.

OVULACIÓN. Aproximadamente a la mitad del ciclo y por la influencia de FSH y LH, el folículo ovárico sufre un brote de crecimiento que produce tumefacción o abultamiento quístico en la superficie del ovario. En esta tumefacción aparece pronto una pequeña mancha vascular, oval, el estigma. Antes de la ovulación, el ovocito secundario y algunas células del cúmulo ooforo se desprenden del interior del folículo distendido. Durante la ovulación es mucho más importante la influencia de LH que de FSH. El aumento súbito de LH, que se estima por concentración alta de estrógeno en sangre, al parecer causa aglobamiento del estigma formándose una vesícula. A continuación, se rompe el estigma y se expulsa el ovocito secundario con el líquido folicular.

CUERPO AMARILLO. Poco después de la ovulación se colapsan las paredes del folículo y los folículos de la teca y forman pliegues. Por la influencia de LH, se desarrollan hacia una estructura glandular que se conoce como cuerpo amarillo, que principalmente secreta progesterona, pero que también produce un poco de estrógeno. Estas hormonas, en particular la progesterona, causan secreción de glándulas endometriales y suelen preparar el endometrio para la implantación del blastocisto. Si se fecunda el óvulo, crece el cuerpo amarillo del embarazo y aumenta su producción de hormona. Si no se fecunda el óvulo, el cuerpo amarillo comienza a involucionar y se degenera alrededor de 10 a 12 días posteriores de la ovulación; entonces se llama cuerpo amarillo de la menstruación. Posteriormente se transforma en una cicatriz blanca que se denomina *habeas albicans*.

3.1.3. EL UTERO ⁽³⁾

ESTRUCTURA. EL útero (L, matriz) es un órgano en forma de pera, de pared gruesa, de tamaño muy variable, en promedio mide de 7 a 8 cm de largo, de 5 a 7 cm de ancho, en su parte superior, y de 2 a 3 cm de grosor. El útero consiste en 2 partes principales, cuerpo (formado básicamente por músculo) y cuello (Formado de tejido conectivo).

Las paredes del útero constan en tres capas: 1) Capa serosa externa muy delgada o *perimetrio*; 2) Capa media gruesa de músculo liso o *miometrio*. 3) Capa de cobertura interna o ***endometrio***.

Durante la fase secretoria del ciclo menstrual, se pueden distinguir tres capas de endometrio: 1) una capa compacta superficial delgada que se constituye por células de estroma aglomeradas de forma densa alrededor de los cuellos rectos de las glándulas; 2) una capa gruesa esponjosa que se forma por estroma edematoso que contiene los cuerpos tortuosos dilatados de las glándulas y 3) capa basal delgada, que se constituye por extremos ciegos de las glándulas y que no sufre hipertrofia. Esta capa profunda tiene su propio caudal sanguíneo y no se desprende durante la menstruación y el parto, y, por lo mismo, suele llamarse capa funcional.

El endometrio sufre una serie de cambios, de acuerdo a la fase en que se encuentre, como se muestra a continuación.

FASE MENSTRUAL. La capa funcional de la pared uterina se esfacela y elimina con el flujo menstrual, que suele durar cuatro a cinco días. El flujo consiste en pequeñas cantidades de sangre que se combinan con piezas pequeñas de tejido endometrial.

FASE PROLIFERATIVA. Esta fase (estrogénica, folicular), que dura alrededor de 9 días, coincide con el crecimiento de los folículos ováricos y es controlada por el estrógeno que secretan. Durante esta fase de reparación y proliferación se engruesa 2 a 3 veces el endometrio. En el inicio, de nuevo se forma el epitelio de superficie y cubre el endometrio. Aumenta número y longitud de glándulas y se alargan las arterias espirales.

FASE SECRETORIA. La fase secretoria (progestacional), dura alrededor de 13 días, coincide con la formación, funcionamiento y crecimiento del cuerpo amarillo. La progesterona, que produce este último, estimula el epitelio glandular para que secrete un material rico en glucógeno (de ahí el nombre de fase secretoria). Las glándulas se tornan anchas, tortuosas y saculares y el endometrio se engruesa por influencia de progesterona y estrógeno que producen el cuerpo amarillo y parcialmente el aumento de líquido en el estroma. A medida que las arterias espirales crecen hacia las capas esponjosa y compacta, se arrollan cada vez más.

FASE ISQUÉMICA. Si no ocurre la fecundación, el endometrio secretorio pasa a fase isquémica, el último día de la fase secretoria. La isquemia (disminución de riego) da al endometrio un aspecto pálido y ocurre a medida que se contraen las arterias espirales, de manera intermitente, esta constricción arterial es causada por la disminución de secreción de hormonas, principalmente progesterona, por el cuerpo amarillo en degeneración. Hacia el final de la fase isquémica, las arterias espirales se contraen por periodos más prolongados, por último comienza a escapar sangre a través de las paredes rotas hacia el tejido conjuntivo vecino. Pronto se forman pequeños depósitos de sangre que se rompen a través de la superficie endometrial, por lo que origina hemorragia hacia la luz uterina e inicio de otra fase y ciclo menstrual.

3.1.4. FECUNDACIÓN, SEGMENTACIÓN E IMPLANTACIÓN ^(3, 4)

FECUNDACIÓN. Durante la fecundación, el material genético del espermatozoide y del óvulo se fusiona en un único modelo (Figura 3). De los 300 a 500 millones de células espermáticas introducidas en la vagina, menos del 1% alcanza el ovocito secundario. La fecundación generalmente tiene lugar en la trompa de Falopio o uterina cerca de 12 a 24 horas después de la ovulación.

La fecundación se lleva acabo en varias fases que son: 1) paso del espermatozoide a través de la corona radiada; 2) penetración del espermatozoide en la zona pelúcida, y digiere su camino por acción de las enzimas liberadas a través de su acrosoma, generalmente solo un espermatozoide penetra y entra en un óvulo, este acontecimiento se denomina singamia; 3) fusión de membranas celulares del óvulo y el espermatozoide de manera que las dos células quedan dentro de la misma membrana; 4) conclusión de la segunda división meiótica del óvulo secundario y expulsa el segundo cuerpo polar. El óvulo es ahora maduro y el núcleo se conoce como pronúcleo femenino; 5) formación de pronúcleo masculino. Una vez dentro del citoplasma del óvulo, el espermatozoide pierde rápidamente su cola y su cabeza crece y 6) los pronúcleos masculino y femenino se acercan entre si pierden sus membranas nucleares y se fusionan para formar una nueva célula que se llama cigoto.

Resultados de la fecundación. La fecundación da como resultado: a) restitución del número diploide de cromosomas en donde la fusión de las dos gametos haploides produce un cigoto, célula diploide con 46 cromosomas, numero usual en células somáticas humanas; b) variaciones de la especie dado que la mitad de los cromosomas viene de la madre y la otra mitad del padre, el cigoto contiene una nueva combinación de cromosomas, que es diferente a la de cualquier célula de los padres, este mecanismo constituye la base de la herencia bipaternal y da como resultado variaciones en la especie humana; c) determinación del sexo primario, el sexo cromosómico del embrión se determina durante la fecundación por el tipo de espermatozoide (X o Y) que fecunda al óvulo; en consecuencia, los gametos del padre y no los de la madre son los que determinan el sexo del embrión, la fecundación por un espermatozoide que lleva X produce un cigoto XX, que da lugar, de manera normal, a una hembra, en tanto que la fecundación por un espermatozoide Y produce un cigoto XY, que da normalmente por resultado un varón y d) iniciación de la segmentación del cigoto, la

fecundación activa el cigoto e inicia el desarrollo al estimularlo para que sufra una serie de divisiones mitóticas rápidas que se llaman segmentación.

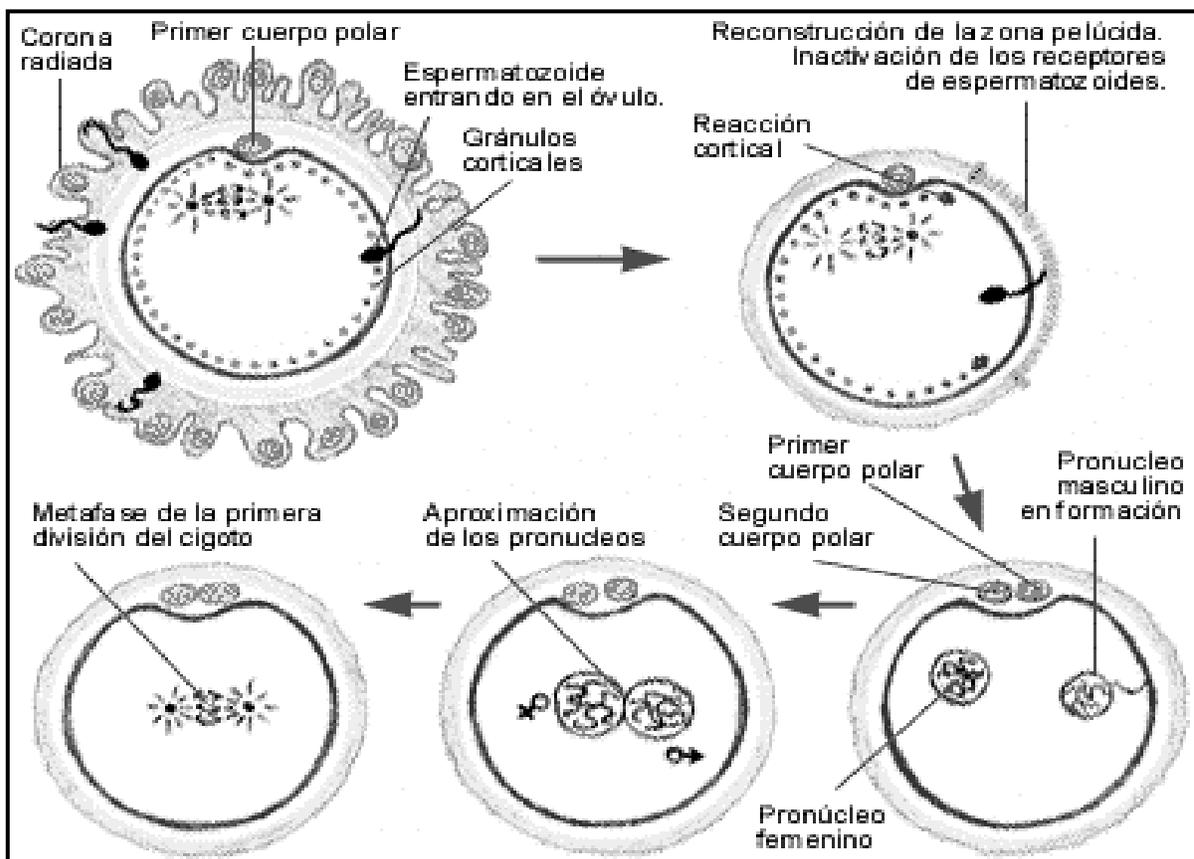


Figura 2. Fecundación

SEGMENTACIÓN. Después de la fecundación se producen repetidas divisiones mitóticas celulares del cigoto, estas divisiones iniciales del cigoto se denominan en conjunto segmentación (Figura 3). Aunque la segmentación aumenta el número de células, no aumenta el tamaño del embrión, que todavía está contenido en la zona pelúcida. La primera segmentación finaliza aproximadamente a las 36 horas de la fecundación y cada división posterior requiere un tiempo ligeramente menor. En el segundo día después de la fecundación finaliza la segunda segmentación. Al final del tercer día existen 16 células. Las células, cada vez de menor tamaño, producidas por la segmentación se denominan blastómeros (*blasto* - germen, germinar). Las segmentaciones sucesivas dan lugar a una masa sólida de

células, todavía rodeadas de la zona pelúcida, denominada mórula. Pocos días después de la fecundación, la mórula presenta casi el mismo tamaño que el cigoto original.

Al final del cuarto día, el número de células de la mórula aumenta y continúa moviéndose a lo largo de la trompa de Falopio hacia la cavidad uterina. A los cuatro días y medio o cinco días, el denso grupo de células que se ha desarrollado hasta formar un globo hueco de células entra en la cavidad uterina; ahora se denomina blastocisto. El blastocisto presenta una cubierta externa de células denominada trofoblasto (*trofos*-alimentar), una masa celular interna (embrioblasto) y una cavidad interna llena de líquido denominada blastocele. El trofoblasto acaba formando parte de las membranas de la porción fetal de la placenta, una parte de la masa celular interna dará lugar al embrión.

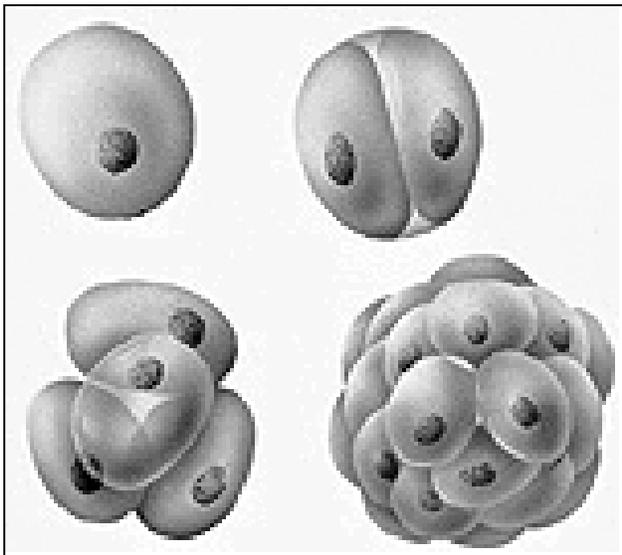


Figura 3. Segmentación

IMPLANTACIÓN. El blastocisto permanece libre dentro de la cavidad uterina durante un corto tiempo antes de unirse a la pared uterina. Durante este tiempo, la zona pelúcida degenera. El blastocisto se nutre a partir de las secreciones ricas en glucógeno de las glándulas endometriales. Aproximadamente seis días después de la fecundación, el blastocisto se une al endometrio, proceso denominado **implantación** (Figura 4).

Cuando el blastocisto se implanta, generalmente en la pared posterior del fondo o cuerpo uterino, esta orientado de forma que la masa celular interior mira hacia el endometrio. El trofoblasto desarrolla dos capas en la región de contacto entre el blastocisto y el endometrio. Estas capas son el sincitiotrofoblasto (ST) (*synctio* - masa multiplicada), externa y sin límites celulares, y el citotrofoblasto, interna y compuesta por células diferentes. Durante la implantación, el ST secreta enzimas que permiten al blastocisto penetrar la mucosa interna. Las enzimas digieren y licuan las células endometriales. Los líquidos y nutrientes alimentan al blastocisto que esta penetrado en la pared uterina durante la semana posterior a la implantación. Finalmente, el blastocisto acaba dentro del endometrio.

Dado que el embrión en desarrollo, y mas tarde el feto, contienen genes tanto del padre como de la madre, constituyen fundamentalmente un injerto extraño. Por lo tanto, es sorprendente que no sea rechazado como tal por la madre. El trofoblasto es el único tejido del organismo en desarrollo que contacta con el útero materno. Aun cuando las células del trofoblasto poseen antígenos paternos que pueden provocar una respuesta de rechazo, algún mecanismo del útero previene esta situación para permitir el desarrollo del feto hasta el termino. Una sugerencia sobre el mecanismo que previene el rechazo es que la madre produce anticuerpos que enmascaran los antígenos paternos de forma que otros componentes de su sistema inmunitario no pueden reconocer y atacar a los antígenos.

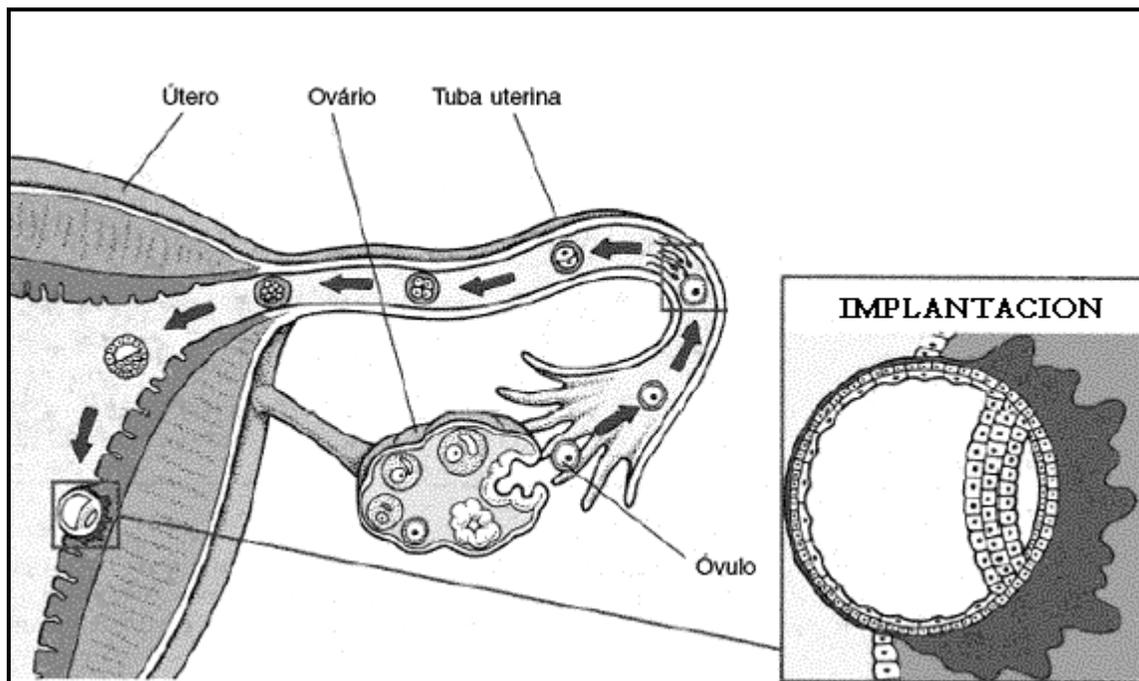


Figura 4. Implantación

3.2. CRECIMIENTO MORFOLÓGICO

El periodo de tiempo en el que un cigoto, embrión o feto se encuentra en el aparato reproductor femenino se denomina **gestación**. El embarazo (periodo de gestación) en la especie humana tiene una duración de 38 semanas (266 días) postfecundación o de 40 semanas (280 días) tras fecha de última regla. Consideramos embarazo a término entre las 37 a 42 semanas postúltima regla, menor a 37 semanas sería el periodo pretérmino y mayor a 42 semanas el posttérmino (Gráfico 1).

3.2.1. PERIODOS DE CRECIMIENTO ^(4, 5)

ÓVULO, CIGOTO, Y BLASTOCISTO. Durante las dos primeras semanas después de la ovulación, se pueden identificar diversas etapas sucesivas del desarrollo: 1) ovulación; 2) fertilización del óvulo y 3) formación del blastocisto y 4) Implantación del blastocisto. Las vellosidades coriónicas primitivas se forman rápido después de la implantación. Con el desarrollo de las vellosidades coriónicas, es convencional aludir a los productos de la concepción no como óvulo fertilizado o cigoto sino como embrión.

EMBRIÓN. El periodo embrionario empieza al comienzo de la tercera semana después de la ovulación/fertilización, y éste coincide en tiempo con el día en el que se supone hubiera comenzado la siguiente menstruación. En este momento, la mayoría de las pruebas de embarazo utilizadas que miden la gonadotropina coriónica humana (hCG) son positivas y el disco embrionario está bien definido. Durante este periodo, el ser humano en desarrollo recibe el nombre de **embrión** (*brillen* - crecer).

FETO. Al final del periodo embrionario y el comienzo del periodo fetal es arbitrario, según la mayoría de los embriólogos se produce 8 semanas después de la fertilización o 10 semanas luego de la aparición del último periodo menstrual. El desarrollo durante el periodo fetal de la gestación implica el crecimiento y la maduración de las estructuras que se formaron durante el periodo embrionario (Figura 5). Durante este periodo, el ser humano en desarrollo recibe el nombre de **feto** (*feo*-producir).

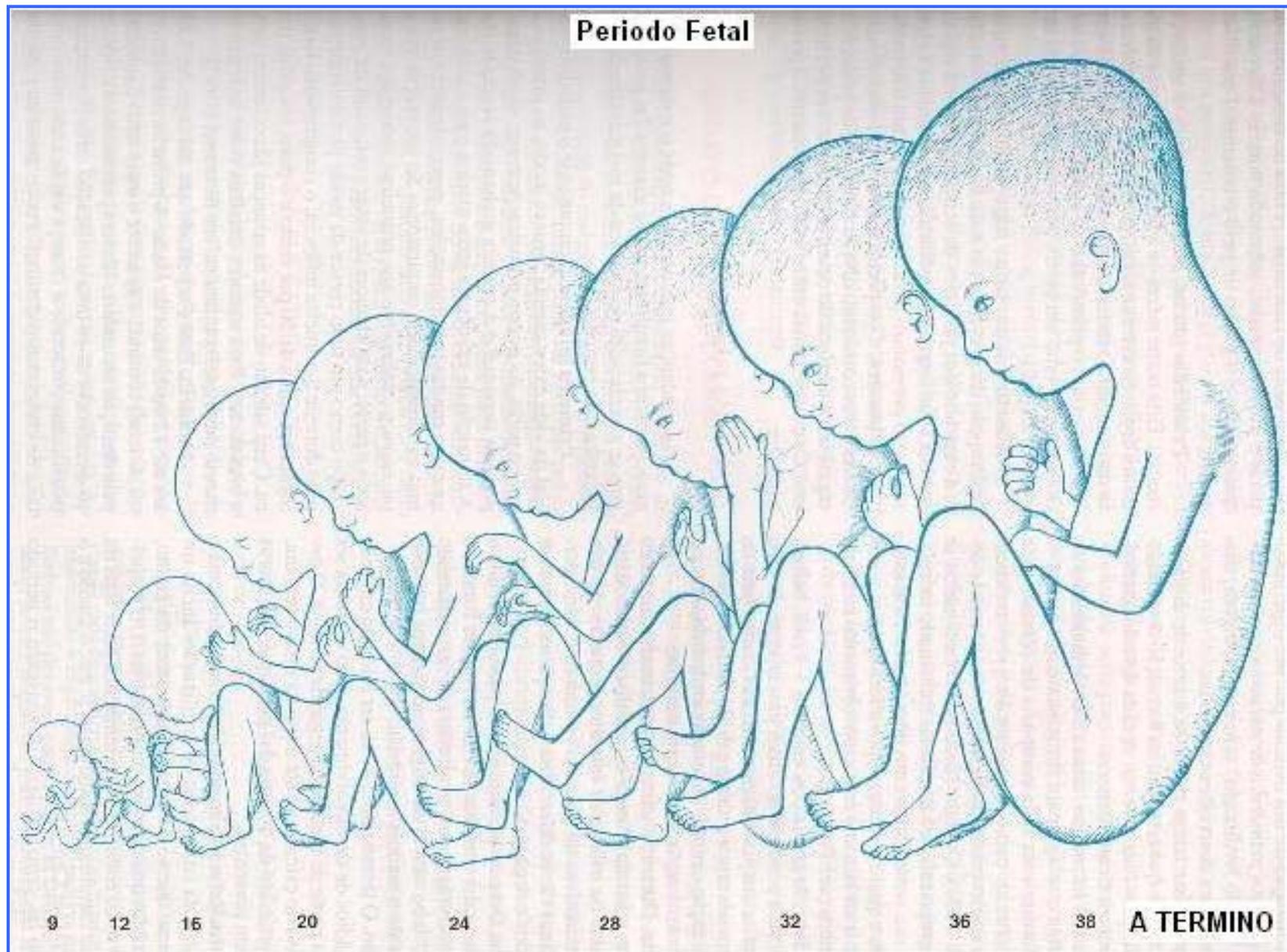


Figura 5 . Periodo Fetal

3.2.2. CRECIMIENTO MORFOLÓGICO POR SEMANAS ^(3, 5, 6, 7)

SEMANA 1 A 3. En mujeres con un ciclo de 28 días, alrededor del día 14 del ciclo menstrual, sale uno de los óvulos maduros de su ovario y pasa a la Trompa de Falopio donde la concepción tendrá lugar. El óvulo fertilizado completa su viaje de 7 a 10 días desde el ovario hasta el útero, en donde se anida en el endometrio, la capa interna del útero (implantación del blastocisto). Se ha dividido en dos, una parte se convertirá en placenta y la otra en embrión.

SEMANA 5. El embrión en desarrollo ya tiene 3 capas de donde se formará: la capa superior ectodermo (el cerebro, sistema nervioso central, la piel y el pelo). Una capa media mesodermo de donde se desarrollará el corazón y el sistema circulatorio, los huesos, músculos, riñones, órganos de reproducción. La tercera capa, la mas interna endodermo, un tubo simple que se desarrollará en intestinos, hígado, páncreas y vejiga (Figura 6).

SEMANA 6. Comienzan los primeros latidos cardíacos. El crecimiento en esta semana es muy rápido. El cordón umbilical se desarrolla. Igualmente se empiezan a formar los ojos, las orejas y la boca. El corazón ya empieza a bombear sangre y la mayoría de los otros órganos están bien avanzados en desarrollo. Se han formado capullos en el cuerpo que se convertirán en los brazos y las piernas.

SEMANA 7. El embrión tiene el tamaño de un grano de arroz, pero crece rápidamente. El desarrollo de los brazos y piernas continúa aunque los dedos de manos y pies no se han formado todavía. El cerebro crece, así como los ojos, nariz, intestinos, páncreas y bronquios.

SEMANA 8. La cabeza es casi la mitad de la longitud del feto. El embrión ya tiene una linda cara. La cara sigue cambiando en la medida que se van desarrollando los ojos, las orejas, y la punta de la nariz comienza a aparecer. Los codos se comienzan a formar en los brazos y los dedos de las manos. Los capullos de miembros inferiores comienzan a formar los pies y dedos de los pies. Se desarrollan los dientes debajo de las encías. Los genitales externos están presentes, pero aun no están diferenciados. Comienza el desarrollo de los huesos del esqueleto.

SEMANA 9. Los huesos y cartílagos comienzan a formarse. La estructura básica de los ojos esta ya bien desarrollada y se comienza a formar la lengua. Los intestinos comienzan a separarse del cordón umbilical hacia el abdomen y el cuerpecito crece rápidamente para hacer espacio. Los dedos y el pulgar aparecen pero están cortos. Los genitales externos comienzan a mostrar diferencias según el género del bebé. Se producen los primeros movimientos musculares (Figura 7).

SEMANA 10. El embrión nada y se mueve libremente dentro del útero aunque todavía es muy pequeño para que la mamá lo sienta. La mayoría de las articulaciones ya están formadas: codo, muñeca, rodilla, hombro y tobillo así como las de manos, pies, y dedos. Se forman los primordios de los dientes permanentes. Los dientes caducos “de leche” están en una etapa precoz del desarrollo.

SEMANA 11. Comenzando de esta semana el embrión pasa a llamarse feto. La parte más crítica del desarrollo del bebé ya pasó. Este es un período de rápido crecimiento, el bebé mide ya de 2-3 centímetros a comienzos de la semana y se duplicará el crecimiento hacia el final de la semana a 5-6 cm. La cabeza es la mitad del tamaño del bebé. En el transcurso de esta semana la sangre comenzará a circular entre el bebé y el útero, y la placenta comienza su función. Comienza a desarrollarse el puente de la nariz.

SEMANA 12. En este punto, casi todas las estructuras y órganos del feto están formadas. Estas continuarán su crecimiento y desarrollo hasta el día del parto. Los dedos de manos y pies se separan, y el pelo y las uñas comienzan a crecer. Los genitales adquieren sus características sexuales según el sexo. El líquido amniótico comienza a acumularse en los riñones del niño y se comienza a producir y a excretar orina. Los músculos de las paredes intestinales comienzan a practicar el peristaltismo (los movimientos de contracción de los intestinos que permiten la digestión y movilización de los alimentos).

SEMANA 13. El crecimiento continúa, las cuerdas vocales se comienzan a formar. La cara se empieza a ver más como de humano, al moverse los ojos más cerca entre sí y las orejas a los lados en su posición normal. Es ya posible determinar el sexo del niño, aunque por ultrasonido no se detecta claramente hasta la semana 16. El hígado comienza a secretar bilis y el páncreas a producir insulina.

SEMANA 14. El bebé mide ya 9-10 cm de largo y pesa aproximadamente 40 gramos. Comienza a practicar los movimientos de respiración, inhalando y exhalando. Los ojos y orejas siguen moviéndose y desarrollándose, el cuello se va alargando y la barbilla ya no reposa en el tórax. Las manos ya son funcionales y comienza a aprender a moverlas y usarlas, con movimientos reflejos. En este punto el bebé se está alimentando a través de la placenta. Los ruidos cardíacos ya se pueden escuchar con un doppler, aparato que amplifica los sonidos.

SEMANA 15. Si le practicaran una ecografía de ultrasonido, vería al bebé chapándose el dedo pulgar. Los huesos se van endureciendo mas cada día. La piel es muy delgada y transparente, se pueden ver los vasos sanguíneos a través de la piel. El cuerpo se recubre de lanugo, un vello muy fino y continuará creciendo hasta alrededor de la semana 26 de gestación.

SEMANA 16. Si no lo ha hecho ya, comenzará a sentir los movimientos del bebé a medida que los huesos se van endureciendo. Las piernas son ya mas largas que los brazos y mueve sus extremidades con frecuencia. Todavía tiene bastante espacio dentro del útero. Las uñas de manos y pies terminan de crecer (Figura 8).

SEMANA 17. Este es un período de rápido crecimiento a medida que la grasa se comienza a formar debajo de la piel del bebé. Feto y placenta se igualan en tamaño. El pequeño corazón bombea un poco mas de 23 litros de sangre al día. Ya se han desarrollado los reflejos en el niño, pues es capaz de succionar, tragar y parpadear.

SEMANA 18. El bebé pesa ya cerca de 220 gramos y comienza a parecerse cada vez mas a un humano. Los ojos ya se encuentran al frente en lugar de a los lados. Produce movimientos intestinales. Si es hombre se comienza a formar la próstata. Si comienza a notar su barriga haciendo leves movimientos sincrónicos, no se asuste, el bebé puede tener hipo.

SEMANA 19-20. Al tiempo con el lanugo, se comienza a formar vérnix caseosa en la piel del bebé. Esta es una sustancia cremosa que protege la piel del niño de todo el tiempo que permanece en contacto con el líquido amniótico. La placenta sigue creciendo y alimentando al bebé. Se encuentra en la mitad de su embarazo. El cabello le empieza a crecer y si es una niña el útero comienza a desarrollarse. La piel es menos transparente y un lanugo suave cubre todos su cuerpo.

SEMANA 21. La etapa de crecimiento rápido comienza a bajar de velocidad. El corazón se vuelve mas fuerte esta semana y las piernas logran alcanzar sus proporciones relativas

SEMANA 22. El bebé ya pesa cerca de 400 gramos y es muy delgado pero bien desarrollado. Se forman los párpados y las cejas, y el cerebro comienza una fase de crecimiento rápido. Si es un niño, los testículos comienzan a descender de la pelvis al escroto.

SEMANA 23-24. El cuerpo se va viendo mas proporcionado cada vez y se va rellenando. En estas dos semanas completa unos 600 gramos. El peso corresponde a músculo, masa ósea y tejidos y órganos en crecimiento. Un feto de esta edad podría sobrevivir aunque tuviera que permanecer varios meses en cuidado intensivo en incubadora. El feto es considerado a partir de este momento viable, es decir que tendría algún chance de sobrevivir.

SEMANA 25-26. La estructura de la columna vertebral comienza a formarse, y consta de 33 anillos, 150 articulaciones y 1000 ligamentos. Los vasos sanguíneos de los pulmones comienzan a desarrollarse y los orificios nasales comienzan a abrirse. Ya puede estar pesando unos 900-1000 gramos y medir 23 cm de la coronilla al cóccix. Los sacos alveolares en los pulmones se comienzan a formar. Los pulmones comienzan a secretar una sustancia llamada surfactante la cual cubre el interior de los sacos de aire permitiendo a los pulmones expandirse normalmente durante la respiración. Además del crecimiento activo de los pulmones, el cerebro comienza a tener actividad de ondas cerebrales para los sistemas visuales y auditivos.

SEMANA 27. Durante esta semana el cerebro continúa su rápido crecimiento y los pulmones siguen desarrollándose. Los párpados comienzan a abrirse y se forman las retinas. Crecerá hasta completar 24-25 cm desde la coronilla al cóccix.

SEMANA 28. El pequeño "milagro" sigue creciendo y desarrollándose a una velocidad impresionante. Ya tiene cejas y pestañas, y cabello en su cabeza, con los párpados y los ojos completamente formados. El cuerpecito se está volviendo redondeado y gordiflón. Pesa ya unos 1200 gramos. El tono muscular mejora gradualmente. Los pulmones son ya capaces de respirar aire, pero si naciera en este momento, tendría mucho trabajo para respirar adecuadamente. Sus movimientos son mas frecuentes y visibles, especialmente cuando la madre esta acostada.

SEMANA 29. La cabeza del bebé ya es proporcional con el resto del cuerpo. Se sigue acumulando grasa debajo de la piel. El cerebro ya puede controlar la respiración y regular la temperatura aunque de una manera primitiva. Ya tiene sensibilidad hacia la luz, los sonidos, el gusto y olfato.

SEMANA 30. El feto pesa ya cerca de 1300 gramos. El lanugo empieza a desaparecer, los párpados se abren y cierran y las uñas de los pies están creciendo. La médula ósea ya es la responsable de producir los glóbulos rojos de la sangre.

SEMANA 31-32. El crecimiento comienza a disminuir un poco pero el cerebro atraviesa por un período de desarrollo muy rápido. El único órgano que le falta desarrollarse por completo son los pulmones. El bebé ya pesa unos 1800 gramos y sus cinco sentidos ya son completamente funcionales. Las uñas y cabello siguen creciendo

SEMANA 33. En este punto, el líquido amniótico está en su nivel más alto en el embarazo. La cantidad permanecerá igual hasta el momento del nacimiento. El cerebro ha crecido aumentando el tamaño de la cabeza en 1 cm solo en esta semana. La grasa se sigue acumulando lo que hace volver la piel del bebé de color rojo a rosado.

SEMANA 34. El bebé responde como un recién nacido con sus ojos abiertos mientras está despierto y cerrados mientras duerme. Ya está desarrollando inmunidad para combatir infecciones leves. Las filudas uñas están listas en la punta de los dedos y tendrá que cortarlas tan pronto nazca.

SEMANA 35. El peso del bebé ya puede estar alcanzado unos 2500 gramos. La grasa acumulada comienza a distribuirse en brazos y piernas. Ha crecido tanto que ocupa casi todo el interior del útero y tiene poco espacio para moverse. Se ha completado el descenso de los testículos al escroto en el caso del varón (Figura 9).

SEMANA 36-37. Con solo 4 semanas que faltan, el bebé ya está casi listo. Puede nacer en cualquier momento. Esta semana, comienza a distribuir grasa en codos y rodillas y a formarse pliegues en el cuello y muñecas. Llega casi a los 2900-3000 gramos. El bebé practica movimientos respiratorios preparándose para cuando nazca. Voltea la cabeza ante estímulo de luz. Debido al depósito de grasa subcutánea, el cuerpo se volvió más redondeado y se perdió la apariencia arrugada previa de la cara. Se completa el proceso de maduración pulmonar. Aparecen las contracciones suaves y los dolores de espalda.

SEMANA 38. El bebé gana aproximadamente unos 30 gramos por día en este punto. Sus intestinos tienen acumulado una cantidad de meconio, el material que sale de su primer movimiento intestinal. La circunferencia de la cabeza es casi la misma que la del abdomen.

SEMANA 39. Ya casi todo el lanugo ha desaparecido y el bebé se prepara para sus últimos días en el interior del útero. Los pulmones siguen madurando y aumenta la producción de surfactante. No se puede mover mucho y su peso ya alcanza unos 3200 gramos.

SEMANA 40. Normalmente esta es la última semana de gestación. El promedio del tamaño de un recién nacido es de 3500 gramos de peso y 50 cm de talla. La mayoría de vórnix ha desaparecido, el 15% del peso es grasa y el tórax se torna prominente.

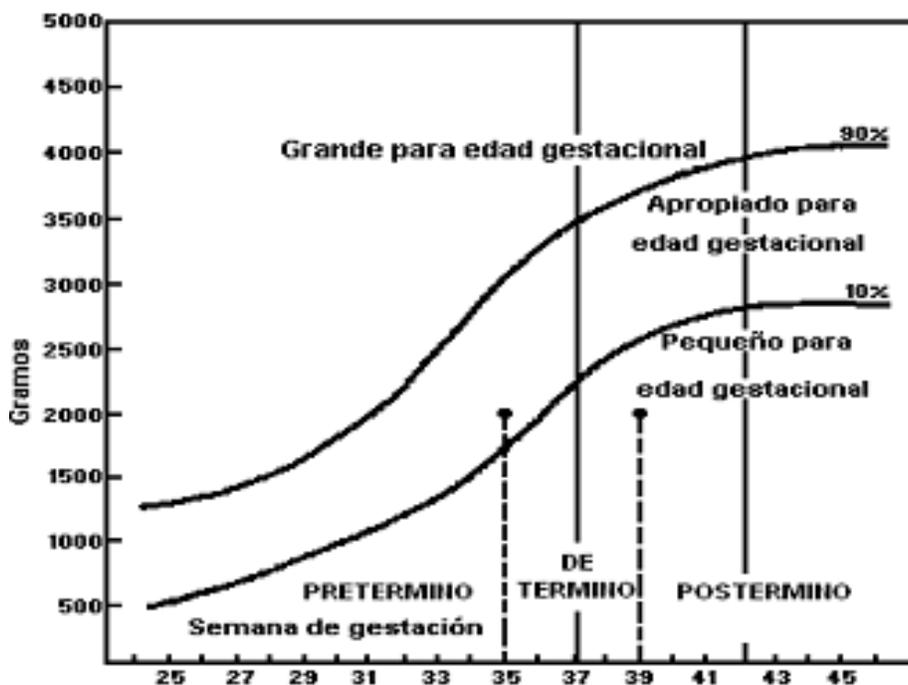


Gráfico 1. Crecimiento y desarrollo intrauterino

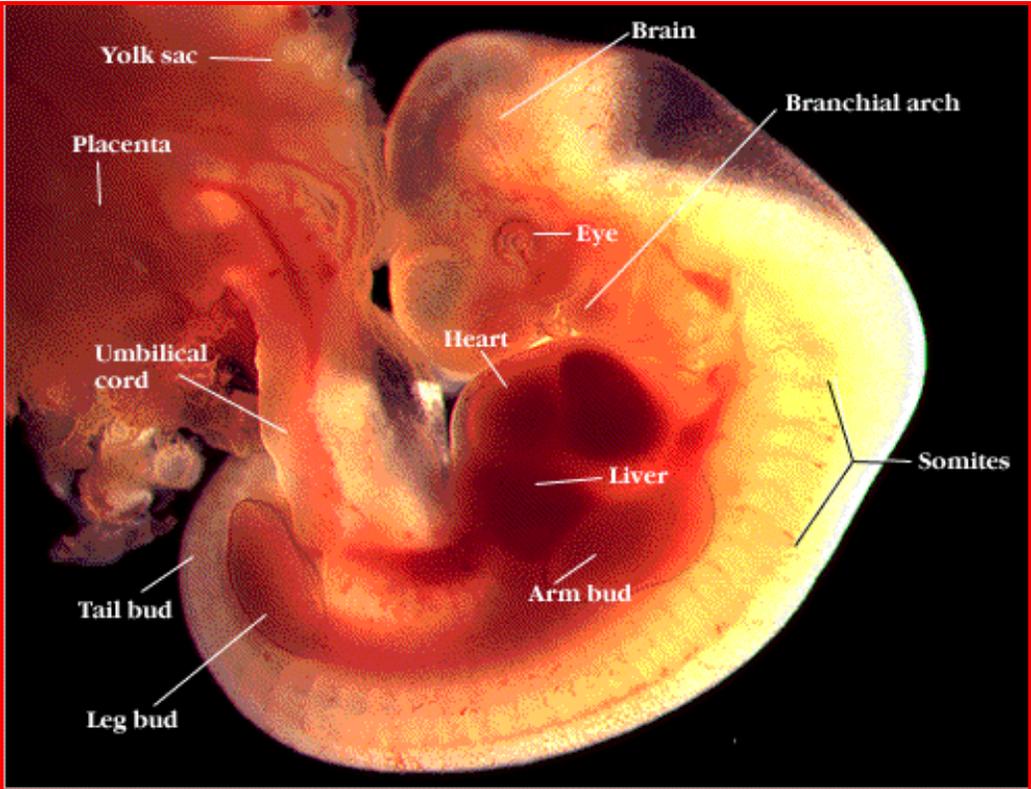


Figura 6. Semana 4 - 5

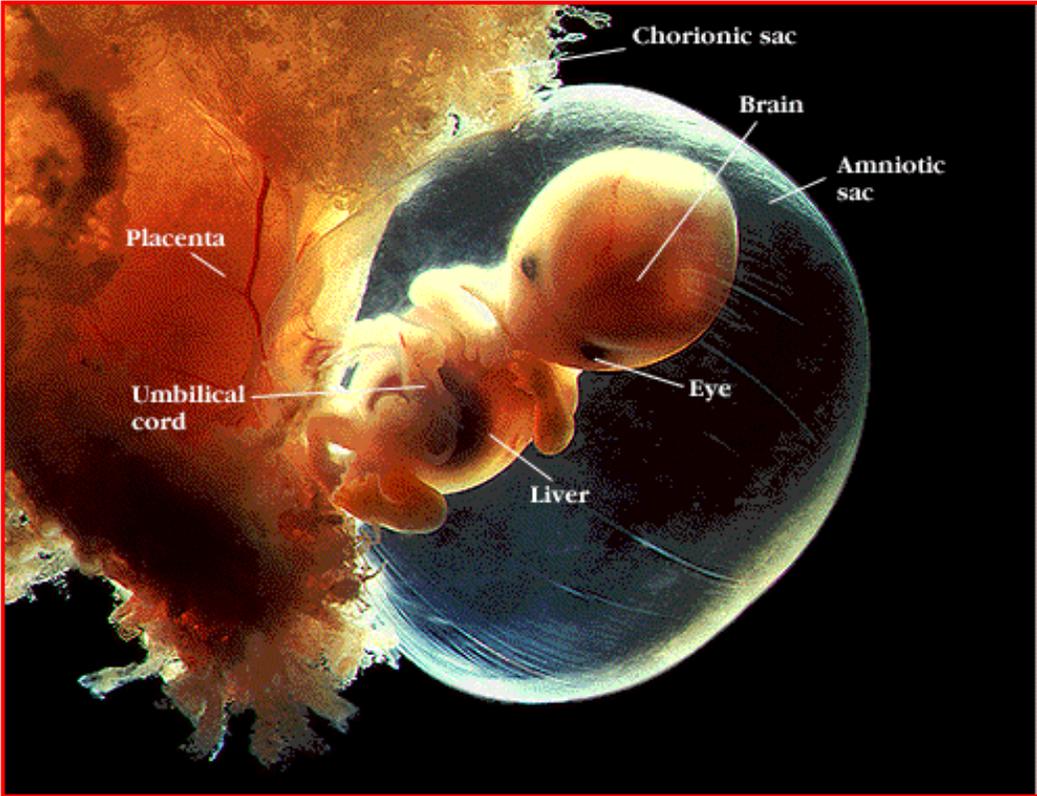


Figura 7. Semana 8 - 9

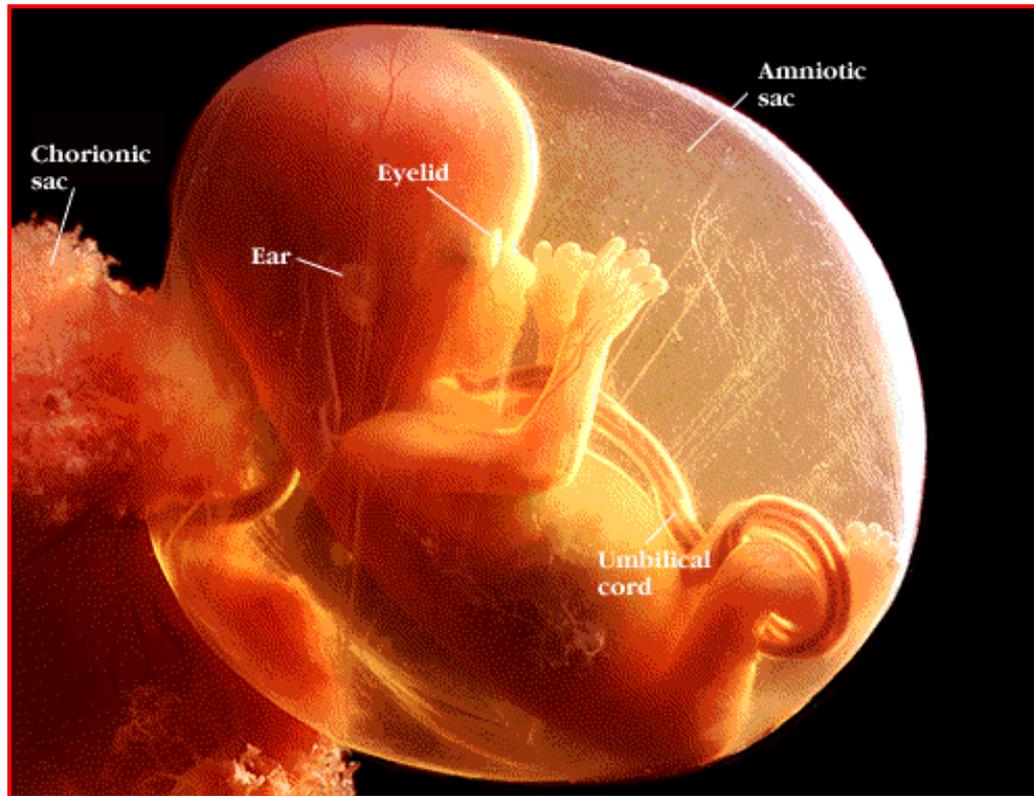


Figura 8. Semana 16 -17

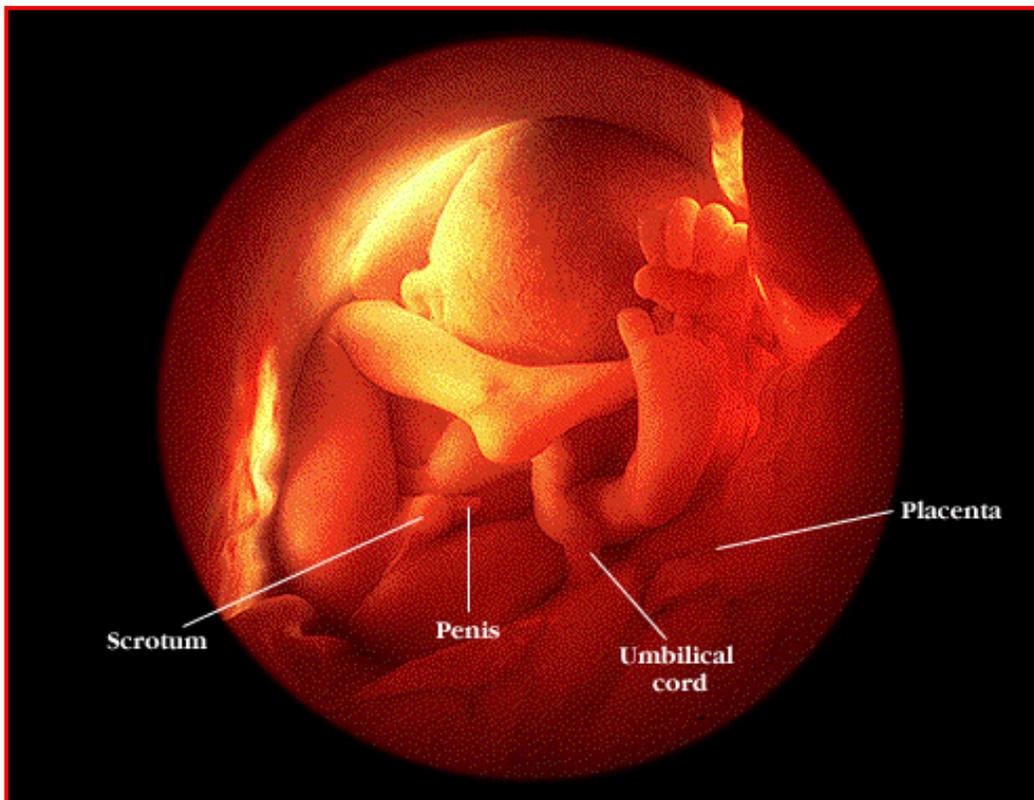


Figura 9. Semana 34 -35

3.3. FISIOLÓGÍA DEL FETO

3.3.1. LÍQUIDO AMNIÓTICO ^(1, 5)

En etapas tempranas del embarazo, el líquido amniótico es un ultrafiltrado del plasma materno. Hacia el comienzo del segundo trimestre, el líquido amniótico está formado en gran medida por líquido extracelular que se difunde a través de la piel del feto; de esta forma refleja la composición del plasma fetal. Sin embargo, después de 20 semanas, la cornificación de la piel del feto previene esta difusión, por lo que el líquido amniótico está compuesto en gran medida por orina fetal. Los riñones del feto comienzan a producir orina a las 12 semanas de gestación; en la semana 18 generan entre 7 y 14 mL por día. La orina fetal contiene más urea, creatinina y ácido úrico que el plasma, así como células fetales descamadas, vernix, lanugo y secreciones varias. Debido a que se trata de sustancias hipotónicas, el efecto neto es una disminución de la osmolaridad del líquido amniótico a medida que avanza la gestación.

El volumen del líquido amniótico en cada semana de gestación varía en forma considerable. El líquido amniótico aumenta de 50 mL a las 12 semanas de gestación a 400 mL hacia la mitad del embarazo, para alcanzar alrededor de los 1000 mL al término de la gestación. Un volumen en exceso del líquido amniótico (1500 - 2000 mL) se le denomina hidramnios o polidramnios, mientras que el oligohidramnios se refiere a la reducción de volumen (menor de 400 mL).

El líquido amniótico sirve como amortiguador para el feto, permite el desarrollo musculoesquelético y lo protege de los traumatismos. Además, mantiene la temperatura y tiene una función nutricia mínima. Contiene factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factores de crecimiento similares a EGF, como el factor de crecimiento transformador- α . El ingreso de líquido amniótico por inspiración y deglución dentro del pulmón y el tracto gastrointestinal pueden promover el crecimiento y la diferenciación de estos tejidos. En el líquido amniótico también hay PTH-rP y endotelina I, y se propuso que estos péptidos pueden estar comprometidos en el desarrollo fetal. En algunas células ambas sustancias actúan como factores de crecimiento y la PTH-rP estimula *in vitro* la síntesis celular de surfactante en los neumocitos tipo II.

Sin embargo, una función más importante del líquido amniótico es estimular el crecimiento y el desarrollo normal de los pulmones y el tracto gastrointestinal.

3.3.2. CIRCULACIÓN FETAL ^(1, 5)

La circulación del feto es absolutamente diferente de la circulación del adulto. Como la sangre del feto no necesita entrar en la vasculatura pulmonar para oxigenarse, al mayor parte del volumen eyectado por el ventrículo derecho saltea los pulmones. El oxígeno y los nutrientes necesarios para el crecimiento y la maduración fetal son entregados al feto por la placenta, mediante una sola vena umbilical, por lo que no necesitan absorberse en el tracto gastrointestinal. Además, las diferentes cámaras del corazón trabajan en paralelo, no en serie, lo que brinda al cerebro y al corazón mas sangre altamente oxigenada que al resto del cuerpo. La circulación fetal es única y funciona de esta manera hasta el momento del nacimiento en el que cambia en forma drástica (Figura 10).

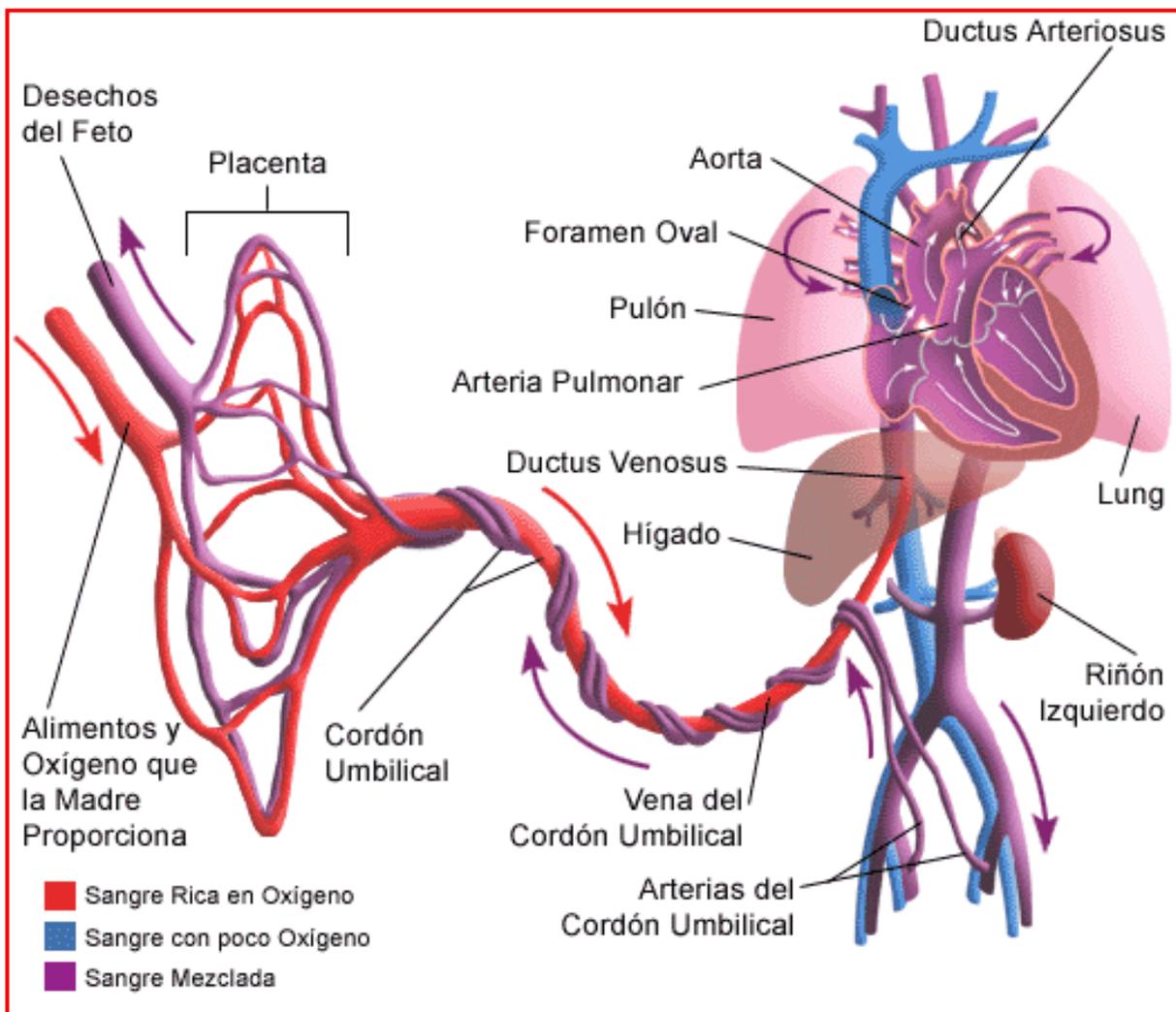


Figura 10. Circulación en el feto

El feto obtiene sangre oxigenada a través de la vena umbilical, que entra en el abdomen por el anillo umbilical y asciende a lo largo de la pared anterior del abdomen hacia el hígado. La vena luego se divide en el conducto venoso y los senos portales. El conducto venoso es la rama principal de la vena umbilical y atraviesa el hígado para entrar en forma directa a la vena cava inferior. Como esta no provee oxígeno a los tejidos interpuestos, lleva sangre bien oxigenada directamente hacia el corazón. Por el contrario, los senos portales transportan sangre a las venas hepáticas en primer término sobre el lado izquierdo del hígado, donde se extrae el oxígeno. Esta sangre relativamente desoxigenada parte del hígado y fluye hacia atrás a la vena cava inferior, que también recibe sangre menos oxigenada que retorna de la parte más inferior del cuerpo. Por lo tanto, la sangre que fluye hacia el corazón fetal a través de la vena cava inferior esta compuesta por una mezcla de sangre similar a la arterial, que pasa en forma directa a través del conducto venoso, y por sangre menos oxigenada que proviene de la mayoría de las venas ubicadas por debajo del nivel del diafragma. Por esto, el contenido de oxígeno de la sangre que llega al corazón por la vena inferior es menor que el que deja la placenta.

A la inversa de lo que sucede en la vida postnatal, los ventrículos del corazón fetal trabajan en paralelo y no en serie. Sangre bien oxigenada entra en el ventrículo izquierdo, que provee al corazón y al cerebro, y sangre menos oxigenada entra en el ventrículo derecho, que provee al resto del cuerpo. Estas dos circulaciones separadas son posibles gracias a la estructura de la aurícula derecha que dirige el ingreso de la sangre tanto a la aurícula derecha como al ventrículo derecho, según el contenido de oxígeno. Esta separación de la sangre según el contenido de oxígeno se ve favorecida por el flujo sanguíneo en la vena cava inferior. La sangre bien oxigenada suele transportarse por la parte medial de la vena cava inferior y la menos oxigenada permanece a lo largo de la pared lateral de vaso, lo que facilita su desvío a lados opuestos del corazón. Una vez que la sangre entra en la aurícula, denominada crista dividens, lo hace de una forma que desvía de manera preferencial la sangre que proviene del lado medial de la cava inferior y el conducto venoso a través del foramen oval hacia el corazón izquierdo y, por lo tanto, al corazón y al cerebro. Después de que estos dos tejidos extraen la cantidad de oxígeno que necesitan, la sangre que se encuentra ahora menos oxigenada regresa al corazón derecho mediante la vena cava superior. La sangre menos oxigenada que corre a lo largo de la pared lateral, entra en la aurícula derecha y se desvía a través de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho. La vena cava superior corre en forma inferior y anterior, y entra en la aurícula derecha; esto asegura que la sangre menos oxigenada que

proviene del cerebro y de la parte superior del cuerpo también se desvía en forma directa hacia el ventrículo derecho. De manera similar, el ostium de los senos coronarios se ubica justo por encima de las válvulas de la tricúspide, de forma que la sangre menos oxigenada, proveniente del corazón regrese al ventrículo derecho. Como resultado de este patrón de flujo, la sangre del ventrículo derecho tiene una saturación entre un 15 y un 20% menor a la de la sangre del ventrículo izquierdo.

Por lo tanto, la mayor parte (87%) de la sangre contenida en el ventrículo derecho se desvía a través del conducto arterioso hacia la aorta ascendente. La resistencia vascular pulmonar elevada y la resistencia comparativamente menor del conducto arterioso y de la vasculatura umbilicoplacentaria aseguran que sólo alrededor del 13% del volumen eyectado por el ventrículo derecho regresa a la placenta por dos arterias hipogástricas, que en forma distal se convierten en arterias umbilicales. En la placenta, esta sangre capta oxígeno y otros nutrientes, para retornar luego a la vena umbilical.

3.3.3. SANGRE FETAL ⁽⁵⁾

HEMATOPOYESIS. En el embrión muy temprano se puede observar la primera hematopoyesis en el saco vitelino. El siguiente lugar en importancia es el que se realiza hematopoyesis en el hígado y, por último, la medula ósea. La eritropoyesis está regulada en primer término por la eritropoyetina, que se incrementa junto con la edad gestacional. Los primeros eritrocitos liberados en la circulación fetal son nucleados y macrocíticos. El volumen celular medio es al menos de 180 fL, en el embrión y, en condiciones normales, disminuye a 105 o 115 fL en el feto a término. Los eritrocitos de fetos aneuploides en general no sufren este proceso de maduración, sino que mantienen volúmenes celulares medios elevados, de 130 fL en promedio. A medida que progresa el desarrollo fetal, cada vez mayor cantidad de los eritrocitos circulantes son más pequeños y anucleados. A medida que el feto crece, no sólo se incrementa el volumen de sangre en la circulación fetoplacentaria común, sino que también aumenta la concentración de hemoglobina. Hasta la mitad del embarazo, el contenido de hemoglobina de la sangre fetal, se eleva hasta cerca de 12 g/dL. Cerca del término, ésta es de alrededor de 18 g/dL, lo que representa una concentración de hemoglobina tan elevada como el patrón materno. Los eritrocitos fetales tienen un lapso de vida corto. Su período vital es más

corto en los fetos inmaduros y progresivamente se prolonga en forma continua hasta alcanzar los 90 días en el feto de término. Como consecuencia de esto la producción de células rojas esta incrementada. Al comienzo, se encuentran gran cantidad de eritrocitos, pero mas adelante decrecen hasta cerca de un 4 a un 5% del total en el feto a término. Los eritrocitos del feto difieren de los del adulto tanto en forma estructural como de manera metabólica. Los eritrocitos fetales son más deformables, lo que sirve para compensar su mayor viscosidad, y contienen diversas enzimas con actividades apreciablemente distintas.

ERITROPOYESIS. Este proceso es controlado en primer termino por la eritropoyetina sintetizada por el feto. La eritropoyetina de la madre no cruza la barrera placentaria. La producción fetal de eritropoyetina parece encontrarse bajo control fetal y no recibe influencias de factores maternos. Se produce como respuesta al estrés hipóxico, con el que se asocia con hemorragias, trabajo de parto o isoimmunización. La concentración de eritropoyetina se relaciona en forma inversa con la hemoglobina en fetos de madres sensibilizadas contra el antígeno D. La producción de eritropoyetina esta influida por diversas sustancias, como testosterona, estrógenos, prostaglandinas, hormona tiroidea y lipoproteínas. Los niveles de eritropoyetina se incrementan con la madurez fetal de la misma forma en que lo hacen los eritrocitos que se producen como respuesta a un estímulo. Es discutido el lugar exacto en el que se produce la eritropoyetina, pero el hígado fetal parece ser una fuente importante hasta que comienza la producción renal. Hay una correlación estrecha entre la concentración de la eritropoyetina en el líquido amniótico y la sangre venosa umbilical obtenida por cordocentesis. Después del nacimiento, en general no es posible detectar eritropoyetina hasta pasado los tres meses.

HEMOGLOBINA FETAL. La hemoglobina es un tetrámero compuesto por dos copias formadas cada una a su vez por dos cadenas peptídicas diferentes. La identidad de las dos cadenas peptídicas determina el tipo de hemoglobina producida; las cadenas α y β constituyen la hemoglobina A normal del adulto. Durante la vida embrionaria y fetal se produce una variedad de cadenas precursoras α y β , lo que genera la producción seriada de diversas hemoglobinas embrionarias diferentes. Los genes que rigen la producción de las versiones embrionarias diversas de estas etapas están dispuestos en el mismo orden en el que se

activan en el cromosoma 11 (cadenas tipo β) y en el cromosoma 16 (cadenas tipo α). Cada uno de estos genes son activados y luego desactivados durante la vida fetal, hasta que los genes α y β , que rigen la producción de la hemoglobina A, se activan en forma permanente. Cabe señalar que la secuencia de producción de una de estas versiones hemoglobínicas tempranas coincide con los cambios en el lugar en que se produce la hemoglobina. La sangre fetal se produce primero en el saco vitelino, donde se sintetizan las hemoglobinas Gower 1, Gower 2 y Pórtland. Luego, la eritropoyesis se traslada al hígado, donde se produce la hemoglobina F (hemoglobina fetal). Cuando por último la hematopoyesis se traslada a la medula ósea, lo que se produce alrededor de las 11 semanas de gestación, aparece en los eritrocitos la hemoglobina A normal, que se encuentran forma progresiva en mayor cantidad a medida que el feto madura.

La versión adulta final de la cadena α se produce con exclusividad a las 6 semanas (luego no hay versiones alternativas funcionantes). Si se produce una mutación o una delección en un gen α no hay de esta forma una cadena alternativa tipo α que podría servir de sustituto para formar la hemoglobina funcional. Por el contrario, al menos dos versiones de la cadena β , delta (δ) y gamma (γ), se producen durante toda la vida fetal y aun mas allá. En el caso de mutación o delección del gen de la cadena β , la producción de estas dos versiones continúa; esto degenera la producción de hemoglobina A, o hemoglobina F, que sustituye a la hemoglobina anormal o perdida.

El mecanismo por el que se desactivan los genes es la metilación de la región control. Así, es probable que la llave que cambia las hemoglobinas embrionarias diversas por hemoglobina A se asocie con la metilación de los genes que codifican las globulinas tempranas. En algunas situaciones no se produce la metilación y en los recién nacidos de mujeres diabéticas puede haber persistencia de la hemoglobina F a partir de la metilación del gen gamma. En la anemia drepanocítica, el gen gamma permanece sin metilarse y continúa la producción de grandes cantidades de hemoglobina fetal.

Hay una diferencia funcional entre las hemoglobinas A y F. Con cualquier tensión de oxígeno dada y con idéntico pH, los eritrocitos fetales que contienen en primer termino hemoglobina F captan mas oxígeno que aquellos cuya hemoglobina es casi toda A. El motivo de esto radica en que la hemoglobina A se une al 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG) con mayor avidez que la hemoglobina F; de esta forma disminuye la afinidad de la hemoglobina A por el oxígeno. La

mayor afinidad por el oxígeno que tienen los eritrocitos fetales es resultado de una concentración mas baja de 2,3-DPG en comparación con la de los eritrocitos de la madre, en los que el nivel de 2,3-DPG está aumentado durante el embarazo.

De alguna manera, la cantidad de hemoglobina F en los eritrocitos fetales, cae durante las últimas semanas del embarazo. En la gestación a término, alrededor de las tres cuartas partes de la hemoglobina del feto es hemoglobina F. Durante los primeros seis a doce meses de vida, la proporción de hemoglobina F continua en descenso para alcanzar eventualmente el bajo nivel que se encuentra en los eritrocitos adultos normales. Un factor que parece intervenir con el cambio de hemoglobina fetal a hemoglobina adulta, es la acción de los glucocorticosteroides, cuyo efecto es irreversible.

FACTORES DE COAGULACIÓN. No hay formas embrionarias de las diversas proteínas hemostáticas. Con excepción del fibrinógeno, el feto comienza a producir proteínas anticoagulantes normales, de tipo adulto, procoagulantes y fibrinolíticas, alrededor de las 12 semanas, pero en cantidades reducidas en grado notable. El feto no se beneficia con los niveles elevados de estas proteínas que se encuentran en la sangre de la madre, debido a que éstas no atraviesan la placenta. Por lo tanto, en el momento del nacimiento, la concentración de los diversos factores de la coagulación son mucho más bajos en comparación con los que el recién nacido alcanza a las pocas semanas de vida. Los factores que se encuentran descendidos en la sangre del cordón umbilical son II, VII, IX, X, XI, XII, XIII y el fibrinógeno. Cuando no se media un tratamiento profiláctico con vitamina K, los factores de coagulación dependientes de K suelen descender aun más durante los primeros días posteriores al nacimiento, en especial en lactantes alimentados con leche materna, lo que puede conducir a la aparición de hemorragias en el recién nacido.

El fibrinógeno fetal, que aparece tan temprano como a las cinco semanas de gestación, tiene la misma composición de aminoácidos que el fibrinógeno adulto, pero presenta propiedades diferentes. El fibrinógeno fetal origina un coagulo menos compresible y el monómero de fibrina tiene un grado menor de agregación. Por motivos desconocidos, el tiempo de conversión en el plasma de fibrinógeno en coagulo de fibrina cuando se agrega trombina (tiempo de trombina) es en cierto modo prolongado en comparación con el de los niños mayores o con el de los adultos. Los niveles de fibrinógeno al nacimiento es un poco menor que en las mujeres adultas no embarazadas.

Los niveles funcionales del factor XIII (factor estabilizador de fibrina) en el plasma se encuentra reducido en grado significativo en comparación con los niveles de los adultos normales. Cuando se observa un flujo continuo del muñón umbilical por lo general se sospechan deficiencias graves de los factores VIII, IX, XI o XIII. A pesar de esta reducción relativa de factores proteicos necesarios para la coagulación, el feto parece estar protegido de las hemorragias, por lo que el sangrado fetal es un acontecimiento raro.

Una variedad de trombofilias, como la deficiencia de proteína C, S, o antitrombina II así como la mutación Leiden (factor V), pueden causar trombosis y complicaciones del embarazo en adultos. Si el feto hereda alguna de estas mutaciones, puede desarrollar trombosis o infarto.

PROTEÍNAS PLASMÁTICAS FETALES. El feto produce enzimas hepáticas y otras proteínas plasmáticas, pero los niveles que éstas alcanzan no se correlacionan con los niveles de la madre. Las concentraciones de proteínas plasmáticas, albúmina, láctico deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa, gamma - glutamil - transpeptidasa y alaninotransferasa, se incrementan todas con la edad gestacional. En el momento del nacimiento, la media de las proteínas plasmáticas y la concentración de albúmina en el sangre fetal son similares a los niveles de la madre.

INMUNOCOMPETENCIA DEL FETO. En ausencia de un estímulo antigénico directo como la infección, casi la totalidad de las inmunoglobulinas presentes en el feto son inmunoglobulinas G (IgG) sintetizadas en el compartimiento materno y luego transportada a través de la placenta por un proceso mediado por receptores en el sincitiotrofoblasto. En consecuencia, los anticuerpos presentes en el feto y en el recién nacido reflejan en general las experiencias inmunitarias de la madre.

LINFOCITOS. En la vida fetal, el sistema inmune comienza a madurar en etapa temprana. En el hígado aparecen linfocitos B a las 9 semanas de gestación, y se encuentran en la sangre y en el baño a las 12 semanas. Los linfocitos T comienzan a abandonar el timo alrededor de las 14 semanas. A pesar de esto, el recién nacido tiene una respuesta escasa frente a la inmunización, en especial ante los polisacáridos capsulares bacterianos. Esta

inmadurez puede deberse tanto a una respuesta deficiente de las células B del recién nacido ante los activadores policlonales, como a la carencia de células T que proliferan en respuesta a estímulos específicos.

MONOCITOS. En el recién nacido los monocitos pueden procesar y presentar antígenos cuando se les enfrenta con células T maternas específicas de antígeno.

3.3.4. SISTEMA NERVIOSO Y ORGANOS SENSORIALES ⁽⁵⁾

En el embrión la médula espinal se extiende a lo largo de toda la longitud de la columna vertebral, pero de ahí en adelante, esta crece con más lentitud. A las 24 semanas de gestación, la médula solo se extiende hasta el nivel S₁, en el momento del nacimiento lo hace hasta el nivel L₃, para llegar en el adulto hasta L₁. La mielinización de la médula espinal comienza a la mitad de la gestación y continúa durante el primer año de vida. La función simpática se encuentra suficientemente desarrollada a la octava semana, como para mostrar flexión de la nuca y del tronco. A las 10 semanas de gestación, los estímulos locales pueden provocar estrabismo, apertura de la boca, cierre incompleto de los dedos de la mano y flexión plantar de los pies. El cierre completo del puño se alcanza durante el cuarto mes. La deglución comienza a las 10 semanas y la respiración se torna evidente a las 14 a las 16 semanas. A las 7 semanas se encuentran papilas gustativas rudimentarias, a las 12 semanas ya se encuentran receptores maduros. La habilidad para succionar no se adquiere sino hasta las 24 semanas de gestación. Durante el tercer trimestre, se produce con rapidez la integración de las funciones nerviosa y muscular.

Los componentes internos, medios y externos del oído ya en la mitad del embarazo se encuentran bien desarrollados. Aparentemente, tan temprano como a las 24 a 26 semanas, el feto ya escucha sonidos dentro del útero. A las 28 semanas, el ojo es sensible a la luz, pero la percepción de forma y color no es completa sino hasta largo tiempo después del nacimiento.

3.3.5. TRACTO GASTROINTESTINAL ⁽⁵⁾

La deglución comienza entre las 10 a 12 semanas, en forma coincidente con la capacidad peristáltica del intestino delgado y con la habilidad de este para transportar glucosa en forma activa. Una gran parte del agua contenida en el líquido amniótico deglutido se absorbe y la materia que no se absorbe es propulsada hacia la parte mas baja del colon. Se desconoce cuales son los estímulos para la deglución, pero los análogos neurológicos fetales de la sed, el vaciamiento gástrico y cambios en la composición del líquido amniótico son factores posibles. En este sentido, pueden desempeñar algún papel las papilas gustativas fetales, ya que la inyección de sacarina en el líquido amniótico incrementa la deglución, mientras que la inyección de químicos nocivos las inhiben. La deglución fetal parece tener poco efecto sobre el volumen del líquido amniótico en etapas tempranas al embarazo, debido a que el volumen del líquido amniótico parece estar regulado de manera significativa por la deglución fetal, ya que cuando esta se encuentra inhibida es común la presencia de hidramnios. Los fetos de término degluten entre 200 y 760 mL por día (cantidad comparable con la que deglute un neonato).

En etapas tardías del embarazo, la deglución del feto sirve para eliminar algunos restos insolubles que por lo general se desprenden dentro del líquido amniótico y que, a veces, se excretan en este en forma anormal. En el estómago y en el intestino delgado de fetos tempranos hay pequeñas cantidades de ácido clorhídrico y algunas enzimas digestivas del adulto. A las 11 semanas de gestación es posible detectar factor intrínseco y a las 16 semanas, pepsinógeno. Sin embargo, en el lactante pretérmino son frecuentes las deficiencias de estas enzimas, en función de la edad gestacional en el momento del nacimiento.

El vaciamiento estomacal parece estar estimulado en mayor medida por el volumen. El movimiento del líquido amniótico a través del sistema gastrointestinal puede reforzar el crecimiento y el desarrollo del canal alimentario y condicionar la alimentación del feto después del nacimiento. Sin embargo, otros factores reguladores pueden estar comprometidos, como los fetos anencefálicos en los que la deglución se encuentra limitada, con frecuencia el volumen del líquido amniótico es normal, como también la apariencia del tracto gastrointestinal. En el meconio se pueden identificar las sustancias no digerida de los restos deglutidos. Es probable que el líquido amniótico deglutido contribuya en forma muy modesta con los requerimientos calóricos del feto, pero puede contribuir con nutrientes esenciales.

Diversas anomalías pueden afectar la función gastrointestinal fetal normal. La enfermedad de Hirschsprung o megacolon aganglionar congénito, impide la relajación intestinal mediada por sistema parasimpático y con esto la evacuación normal. Esta patología puede reconocerse en etapa prenatal mediante ecografía, por el grosero agrandamiento intestinal que produce. La presencia de obstrucciones, como atresia duodenal, síndrome de microcolón/megaquistico o ano imperforado, también pueden impedir la evacuación intestinal normal. El íleo meconial, es una obstrucción intestinal producida por un meconio viscoso y espeso que bloquee el fleo distal.

MECONIO. El meconio no solo esta formado por restos no ingeridos del líquido amniótico deglutido sino que contiene, en gran medida, diversos productos secretados, como glicerofosfolípidos de origen pulmonar, células fetales descamadas, lanugo, pelos de cuero cabelludo y vérnix. Su apariencia negro-verdosa oscura esta dada por la presencia de pigmentos, en especial biliverdina. La deposición del meconio puede producirse como resultado del peristaltismo intestinal normal en el feto maduro o como resultado de la estimulación vagal que produce la compresión del cordón umbilical. Esto también puede suceder cuando la glándula pituitaria fetal es estimulada por la presencia de hipoxia, lo que produce la liberación de arginina vasopresina (AVP). La AVP estimula la contracción de la musculatura lisa del colon, y degenera una defecación intraamniótica. La obstrucción del intestino delgado puede conducir a la aparición de vómitos in útero.

HÍGADO. La función hepática del feto difiere, en diversas formas, con la del adulto. Los niveles de las enzimas hepáticas fetales se incrementan con la edad gestacional, pero se encuentran en cantidades reducidas en comparación con los niveles que alcanzan con ulterioridad. El hígado tiene una capacidad muy limitada para convertir bilirrubina libre en bilirrubina diglucoronizada. Cuanto más inmaduro es el feto, mayor es la deficiencia del sistema de conjugación de la bilirrubina.

Debido a que el periodo de vida de los eritrocitos fetales es más breve que el de los eritrocitos adultos, se produce relativamente mayor cantidad de bilirrubina. La mayor parte de la bilirrubina se transporta a la circulación de la madre a través de la placenta. El hígado fetal conjuga solo una pequeña fracción, que se excreta dentro del intestino a través del tracto biliar, para luego oxidarse en biliverdina. Sin embargo, después de las 12 semanas de

gestación, bilirrubina no conjugada se excreta dentro del líquido amniótico, para luego transportarse a través de la placenta. A pesar de esto, el transporte placentario es bidireccional. La bilirrubina no conjugada no se intercambia en grado significativo entre la madre y el feto.

La mayor parte del colesterol presente en el feto se produce en el hígado fetal. La gran demanda de colesterol LDL de las glándulas suprarrenales del feto se satisface en primer término con la síntesis hepática fetal. Durante el segundo trimestre, en el hígado fetal se encuentra una baja concentración de glucógeno, pero cerca del término se produce un incremento rápido y acentuado hasta alcanzar niveles que duplican o triplican los presentes en el hígado adulto normal. Después del nacimiento, el contenido de glucógeno cae en forma abrupta.

PÁNCREAS. En páncreas fetal del ser humano es posible identificar gránulos con insulina a las 9 o 10 semanas, y en plasma fetal, su presencia es detectable a las 12 semanas. El páncreas fetal responde a la hiperglucemia incrementando la insulina pancreática. Aunque no es claro el papel exacto que desempeña la insulina de origen fetal, una gran parte del crecimiento fetal podría estar determinada por la cantidad de nutrientes básicos que aporta la madre con un anabolismo mediado por la acción de la insulina fetal.

La mayor parte de las enzimas pancreáticas están presentes a las 16 semanas de gestación. En el feto de 14 semanas es posible detectar niveles bajos de tripsina, quimiotripsina, fosfolilasa A y lipasa, que se incrementa a medida que avanza la edad gestacional. La función exocrina del páncreas fetal es limitada. Hay secreción importante desde el punto de vista fisiológico solo después de la estimulación con un secretagogo como la acetilcolina, que se libera en forma local después de un estímulo vagal. La colecistoquinina se secreta en forma normal solo después de la ingestión de proteínas, por lo que no se encontraría en forma habitual, en el feto.

3.3.6. SISTEMA URINARIO ⁽⁵⁾

Dos sistemas urinarios primitivos, el pronefros y el mesonefros, preceden al desarrollo de los metanefros. A las 2 semanas de gestación, el pronefros involuciona, y a las semanas el mesonefros produce orina, lo que degenera después las 11 o 12 semanas de gestación. Una falla en estas dos estructuras, ya sea para formar orina o para involucionar, puede provocar un desarrollo anómalo del sistema urinario definitivo. Entre las 9 y 12 semanas de gestación, el rudimento uretral y la blastema nefrogénica interactúan para producir el metanefros. A las 14 semanas de desarrollo, hay funcionamiento del asa de Henle y hay reabsorción. Sin embargo, se forman nuevas nefronas hasta la semana 36, y su formación continúa después del nacimiento en lactante pretérmino.

Aunque los riñones fetales producen orina, su capacidad para concentrar y modificar el pH de la orina es bastante limitada aún en los fetos maduros. La orina fetal es hipotónica con respecto al plasma fetal y tiene concentraciones más bajas de electrolitos. En el feto del ser humano, los riñones reciben entre 2 y un 4% de gasto cardíaco, en comparación con el 15 al 18% que recibe el recién nacido. La resistencia vascular renal es elevada y la fracción de filtración es baja en comparación con la de la vida posterior. El flujo sanguíneo renal de feto y por lo tanto la producción de orina están controlados o influidos por un sistema renina-angiotensina, el sistema nervioso simpático, las prostaglandinas, calcitriol y por el factor natriúretico atrial. La tasa de filtración glomerular en el feto es lenta, pero se incrementa a medida que progresa la gestación, de menos de 0.1 mL/min a las 12 semanas a 0.3 mL/min a las 20 semanas. En la gestación avanzada, la tasa de filtración glomerular permanece constante cuando se corrige según el peso del feto. La prevalencia de hemorragia o hipoxia en general produce un descenso del flujo sanguíneo renal, de la tasa de filtración glomerular y de la producción de orina.

Aun en fetos pequeños, por lo general se encuentra orina en la vejiga. Los riñones fetales comienzan a producir orina a las 12 semanas de gestación. A las 18 semanas, producen entre 7 y 14 mL/día y al término estas cifras se incrementan a 27 mL/hrs o 650 mL/día. La obstrucción de la uretra, vejiga, uréteres o de la pelvis renal, pueden dañar la parénquima renal y distorsionar la anatomía fetal; la vejiga puede llegar a distenderse tanto como para romperse o provocar una distocia. Los riñones nos son esenciales para la supervivencia del feto in útero, pero son importantes para controlar la composición y el volumen del líquido amniótico.

3.3.7. SISTEMA PULMONAR ^(1,5)

La inmadurez morfológica o funcional de los pulmones en el momento del nacimiento conducen al desarrollo de un síndrome de dificultad respiratoria, y complica la evolución y el tratamiento de otros trastornos neonatales. Por lo general, la presencia de una cantidad insuficiente de sustancias tensioactivas en el líquido amniótico se considera evidencia de inmadurez pulmonar fetal. También tiene una importancia extraordinaria la madurez estructural y morfológica del pulmón fetal para que haya una función pulmonar apropiada en los recién nacidos.

MADURACIÓN ANATÓMICA DEL PULMÓN FETAL. El desarrollo pulmonar fetal tiene lugar según un cronograma establecido, los límites de la variabilidad del feto, parecen estar determinados por el proceso habitual de crecimiento pulmonar. Hay tres estadios esenciales en el desarrollo del pulmón. Durante el estadio pseudoglandular, que asegura el crecimiento del árbol bronquial intrasegmentario entre a semana 5 a 17 de gestación, el pulmón se observa en el microscopio como una glándula. El estado canalicular, comprende desde la semana 16 hasta la 25, durante la cual las placas cartilaginosas bronquiales se extienden hacia la periferia. Cada bronquio terminal da origen a diversos bronquiólos respiratorios y, a su vez, cada uno de estos en su momento, se dividen en numerosos conductos saculares. La etapa final está dada por el estadio del saco terminal, durante el que los alvéolos dan origen a los alvéolos pulmonares primitivos denominados sacos terminales. En forma simultánea se desarrolla una matriz extracelular a partir de los segmentos pulmonares proximales hacia los distales hasta el término, una extensa red capilar, se forma el sistema linfático y las células tipo II comienzan a producir surfactante. En el momento del nacimiento solo hay alrededor de un 15% del número de alvéolos, desde la vida fetal tardía hasta cerca de los 8 años de edad. Este proceso puede perturbarse por diversas agresiones, de forma tal que el tiempo que duran estas agresiones determina el resultado.

SURFACTANTE. En el momento del nacimiento, los sacos terminales deben permanecer expandidos a pesar de la presión que ejerce la interfase tejido-aire dentro de ellos; el surfactante los resguarda del colapso. En el pulmón hay más de 40 tipos distintos de células, pero el surfactante se forma de manera específica en los neumocitos tipo II que revisten los alvéolos. Las células tipo II se caracterizan por presentar cuerpos multivesiculares que producen los cuerpos laminares en los que se reúne el surfactante. Durante la vida fetal tardía,

momento en que el alveolo presenta una interfase agua-tejido, el pulmón secreta cuerpos laminares intactos que pasan al liquido amniótico durante los movimientos respiratorios fetales, esto es, durante la respiración fetal. En el momento del nacimiento, con la primera respiración, en los alvéolos pulmonares se produce una interfase aire- tejido. Esto permite la salida del surfactante después de los cuerpos laminares; el material que disminuye la tensión superficial entonces se disemina y tapiza el alveolo, en consecuencia previene el colapso alveolar durante la espiración. Por lo tanto, lo que establece la madurez pulmonar antes del nacimiento en realidad no es la distribución del surfactante dentro de los pulmones durante el periodo intrauterino, sino la capacidad de los pulmones fetales de producir esta sustancia.

3.3.8. GLANDULAS ENDOCRINAS ⁽⁵⁾

HIPÓFISIS. El sistema endocrino fetal es funcionante un poco antes de que el sistema nervioso central alcance un estado de madurez que le permita realizar varias funciones asociada con la homeostásis. El sistema endocrino del feto no siempre semeja al del adulto, pero sin embargo, puede ser uno de los primeros sistemas homeostáticos en desarrollarse. La hipófisis fetal se desarrolla a partir de dos fuentes distintas. La adenohipófisis genera a partir de ectodermo oral; la neurohipófisis lo hace a partir del neuroectodermo.

HIPÓFISIS ANTERIOR. La adenohipófisis o pituitaria anterior, se diferencia en cinco tipos celulares que secretan seis hormonas proteicas: 1) lactotropas, que producen prolactina (PRL); 2) somatropas, productoras de la hormona del crecimiento (GH); 3) corticotropas, que generan corticotrofina (ACTH); 4) tiotropas, productoras de la hormona estimulantes tiroidea (TSH); 5) gonadotropas, que generan hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH). La ACTH es la primera que se detecta en la hipófisis fetal a las 7 semanas de gestación y antes de completar las 17 semanas de embarazo, la glándula pituitaria fetal es capaz de sintetizar y almacenar todas las hormonas hipofisiarias. A las 13 semanas, se puede identificar la presencia de GH, ACTH y LH. Además, la pituitaria fetal puede responder a las hormonas hipofisotropas y es capaz de secretar estas hormonas desde etapas tempranas de gestación.

NEUROHIPOFISIS. La neurohipófisis se encuentra bien desarrollada a las 10 a 12 semanas de gestación, y es posible detectar la presencia de oxitocina y de arginina vasopresina (AVP). Además, en las glándulas hipófisis y pineal del feto hay arginina vasotocina (AVT), una hormona neurohipofisiaria, que solo se encuentra en la vida fetal en los humanos. Es probable que la oxitocina y la AVP sirvan al feto para conservar agua, mediante acciones ejercidas en gran medida en el nivel pulmonar y placentario mas que en el nivel renal.

TIROIDES. El sistema hipofisotiroideo es funcional a partir del primer trimestre. La glándula tiroides es capaz de sintetizar hormonas a las 10 a 12 semanas de gestación y se detecto la presencia de TSH, tiroxina y de proteína transportadora de hormonas tiroideas tan temprano como a las 11 semanas de embarazo. Las hormonas tiroideas fetales desempeñan un papel en el desarrollo normal de virtualmente todos los tejidos fetales, pero en especial en el del cerebro. Las hormonas de la madre cruzan la placenta en forma muy limitada, como puede observarse en el hipotiroidismo congénito.

GLÁNDULAS SUPRARRENALES. Las glándulas suprarrenales son mucho más grandes que la de los adultos en relación con el tamaño corporal total. La masa de este agrandamiento esta dada por la parte interna o la denominada zona fetal de la corteza suprarrenal. Esta zona por lo general hipertrofiada, involuciona con facilidad después del nacimiento. Las glándulas suprarrenales sintetizan aldosterona.

3.4. CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL EMBARAZO

En el embarazo se producen una serie de modificaciones fisiológicas, anatómicas, farmacocinéticas y psicológicas que es conveniente conocer y no confundir con estados patológicos que cursan con síntomas similares (Tabla1). Estas modificaciones o adaptaciones del cuerpo de la madre tienen como misión principal favorecer la nutrición y la difusión de nutrientes desde la madre al niño.

AUMENTO DE PESO

FISIOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Volumen sanguíneo: ↗

Masa eritrocitaria: ↗

Resistencia vascular: ↘

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona ↗

Frecuencia cardíaca: ↗

Volumen minuto: ↗

Presión venosa femoral: ↗

FISIOLOGÍA PULMONAR

Circunferencia torácica: ↗

Volumen corriente: ↗

Ventilación minuto: ↗

Consumo de oxígeno: ↗

Frecuencia respiratoria: ↗

FISIOLOGÍA ENDOCRINA

Función tiroidea: ↗

Función suprarrenal: ↗

Hormonas de la placenta: ↗

PIEL

Cloasma dravídico

Pigmentación aureola mamaria: ↗

FISIOLOGÍA RENAL

Riñón: agrandamiento y ↗ peso.

Sistema colector: dilatación

Flujo sanguíneo renal: ↗ (40%)

Glucosa: glucosuria

Aminoácidos: aminoaciduria

Proteínas: proteinuria

Ácido úrico: Uricosuria

pH: ↗

FISIOLOGÍA DIGESTIVA

Boca: caries

Esófago: pirosis

Estomago : ↘OH

Intestino delgado: ↗ absorción de Ca y Fe

Intestino grueso: estreñimiento

Hígado: colestiasis

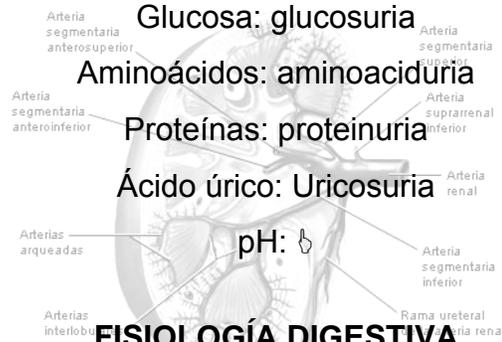
CAMBIOS HEMATOLÓGICOS

Volumen sanguíneo: ↗

Masa eritrocítica: ↗

Factores de coagulación: ↗

Leucocitosis y Trombocitosis



ADAM.

Tabla 1. Cambios fisiológicos durante el embarazo

3.4.1.METABOLISMO MATERNO ^(8, 9, 10, 11)

AUMENTO DE PESO. El peso corporal durante el embarazo; en los casos normales, el total varía entre 7 y 17 kilogramos con un promedio de 12.5 kilogramos (Tabla 2). Después de la semana 12, la ganancia de peso normal promedio es de alrededor de 0.35 y 0.45 kilogramos por semana.

CAMBIOS METABÓLICOS. La tasa de metabolismo durante el embarazo aumenta entre 10 y 25%, pero si se da un margen para el metabolismo del feto y sus tejidos de sostén, probablemente no este alterada la tasa del metabolismo basal de los tejidos maternos. Las concentraciones de tiroxina libre en la sangre son normales o un poco reducidas.

Durante el embarazo, la necesidad total de calorías aumenta 80 000 Kcal, esto es para conservar al feto y los tejidos maternos adicionales. Aparte de la retención de líquido en casos de hipertensión, el aumento del peso anormal durante el embarazo y el puerperio a menudo se debe a simple sobrealimentación, sobre todo por un consumo excesivo de carbohidratos.

Durante el embarazo, el umbral renal para la excreción de glucosa sanguínea muchas veces esta disminuido, de tal manera que puede haber glucosa en orina aunque la glicemia sea normal. Este estado no tiene importancia, pero se debe distinguir de la diabetes verdadera o gestacional, en caso necesario. La glucosuria probablemente se deba a aumento en la filtración glomerular, que permite la entrada de tanta glucosa a los túbulos que no puede absorberla toda.

Se necesita un consumo elevado de proteínas, un total de requerimientos extra de 900 gramos, para abastecer al feto en crecimiento, la placenta, el útero y las mamas. A pesar en un aumento en la excreción de aminoácidos durante el embarazo, se retiene suficiente nitrógeno para las necesidades de la madre y el feto.

Durante el embarazo además hay cambios en el metabolismo de los lípidos; el requerimiento total de lípidos durante el embarazo es de 3.5 kilogramos. Las concentraciones plasmáticas de triacilglicéridos, colesterol, ácidos grasos libres aumentan y existe mayor tendencia a la cetosis.

La dieta materna no solo debe abastecer las proteínas, los carbohidratos y las grasas requeridas, sino también los minerales y las vitaminas esenciales. Una dieta ordinaria proporciona cantidades adecuadas de la mayor parte de estas sustancias, pero en el caso del hierro y el calcio existe un riesgo de déficit, en especial durante el último trimestre cuando la captación fetal es mayor. El cuerpo fetal de término contiene alrededor de 30 gramos de calcio, pero incluso con esta gran demanda, una madre con una dieta de primera clase conservará su reserva de calcio durante el embarazo, sin embargo, con una dieta menos favorable puede haber deficiencia en el embarazo avanzado que lleve a la descalcificación de los huesos y de la dentina de la madre.

En el caso del hierro, en general sólo se asimila alrededor de 1.2 mg al día, una cantidad insuficiente para satisfacer las necesidades del feto, en especial en los últimos meses del embarazo. Además, la madre forma eritrocitos adicionales durante el embarazo. Aumenta el volumen sanguíneo, aunque puede disminuir la cantidad de hemoglobina por milímetro, el incremento en el volumen sanguíneo lo supera, de manera que la cantidad total de hemoglobina en el cuerpo materno está elevada. Por tanto, incluso en estado de salud, y con una dieta normal, durante el embarazo, se puede reducir las reservas de hierro en el hígado, el bazo y la médula ósea. No todo el hierro utilizado de esta manera se pierde; aparte del hierro en los tejidos y la sangre fetales y la hemorragia materna durante el parto, el hierro adicionado en los eritrocitos adicionales maternos durante el embarazo después retorna a sus reservas.

Peso Fetal (Aprox. 5 Kg.)	Peso materno (Aprox. 7 kg.)
Feto: 3.3 Kg	Útero: 0.9 Kg
Placenta: 0.7 Kg	Mamas: 0.4 Kg
Líquido amniótico: 0.8 Kg	Sangre: 1.2 Kg
---	Grasa corporal: 5.2 Kg
Total: 4.8 Kg	Total 7.7 Kg
Total Combinado: 12.5 Kilogramos	

Tabla 2. Distribución de ganancia de peso a las 40 semanas.

3.4.2. FISIOLÓGÍA CARDIOVASCULAR ^(8 ,9, 10)

En el embarazo se producen una serie de cambios cardiocirculatorios que conducen a una sobrecarga, que si bien en una embarazada normal no representa ningún riesgo especial, en cambio en una mujer con una enfermedad cardíaca puede representar un riesgo importante de agravación.

VOLUMEN SANGUÍNEO. Durante el embarazo se produce un aumento del volumen sanguíneo, que se inicia precozmente, entre el segundo y el tercer mes, habitualmente, y alcanza su máximo hacia las 34 a 36 semanas de gestación. Puede alcanzar un aumento de 1600 mL, lo que representa el 50% del volumen sanguíneo en estado no grávido (Tabla 3).

Para explicar el aumento del volumen sanguíneo se han esgrimido los siguientes factores: 1) aumento de la red vascular del útero gestante; 2) creación de la circulación placentaria y fetal, y 3) factores hormonales. El aumento del volumen sanguíneo se inicia muy precozmente, antes de que los dos primeros factores enumerados puedan justificar su aparición; por ello, se supone actualmente que, en fase precoz, por acción hormonal, se produce una disminución del tono vascular, con lo que aumenta el volumen intravascular. Así mismo, este aumento del volumen sanguíneo permite compensar la pérdida promedio de sangre durante el parto (500 a 600 mL) o la operación cesárea (1000 mL).

Esta es una de las modificaciones fisiológicas más importantes que ocurren en el embarazo y es, además, una de las causas que más pueden afectar al comportamiento de los fármacos que se administren durante la gestación. Esto es fácilmente comprensible si tenemos en cuenta que el volumen plasmático es un factor farmacocinético determinante para establecer las concentraciones plasmáticas de fármaco. Cuanto mayor sea el volumen plasmático, tanto menor será la concentración del fármaco, necesitándose mayores cantidades de éste para obtener las concentraciones plasmáticas que se conseguían fuera del embarazo. Si sólo interviniera este factor, necesitaríamos aumentar las dosis de los fármacos que se administran durante el embarazo.

MASA ERITROCITARIA. Aumenta durante la gestación, es decir, se produce una poliglobulia fisiológica. El incremento se sitúa alrededor de un 25% más que la masa eritrocitaria fuera del embarazo. Al conjugar los dos aumentos citados (volumen plasmático y masa eritrocitaria), observamos que existe una desproporción a favor del volumen plasmático;

esto trae como consecuencia una disminución de la concentración de hemoglobina por unidad de volumen. Este fenómeno es conocido como “anemia dilucional o anemia fisiológica del embarazo”.

Volúmenes	Semana 10 (%)	Semana 20 (%)	Semana 30 (%)	Semana 40 (%)
Sanguíneo	12	28	35	45 a 50
Plasmático	8	20	28	35 a 40
Eritrocitario	3	10	15	20 a 33

Tabla 3. Aumentos en el volumen sanguíneo, plasmático y eritrocitario.

PRESIÓN ARTERIAL. La modificación de la presión arterial puede ser el síntoma capital de una serie de patologías típicas del embarazo (preeclampsia, eclampsia). Desde el punto de vista fisiológico, la tendencia normal es que la presión disminuya ligeramente durante el primer y segundo trimestre del embarazo. En el tercer trimestre la tensión se normaliza e incluso llega a aumentar ligeramente. La disminución fisiológica que puede tener la tensión durante los dos primeros trimestres del embarazo enmascaran una posible hipertensión crónica preexistente, de ahí que sea conveniente conocer este fenómeno fisiológico y sus posibles consecuencias.

RESISTENCIAS PERIFÉRICAS. Si la tensión arterial disminuye en el embarazo y el gasto cardíaco aumenta, las resistencias periféricas disminuyen. Durante el embarazo, la irrigación sanguínea del útero presenta cambios considerables. Para el final del embarazo se concentra en esta región la sexta parte del volumen sanguíneo total materno y la capacidad de desagüe venoso aumenta 60 veces. El flujo uteroplacentario es de 50 mL/min en la semana 10, de 185 mL/min en la semana 28 y de 500 a 700 mL/min para el final del embarazo. Por su parte el consumo total de oxígeno es de 20 mL/min, con 12mL/min para el feto, 4mL/min para la placenta y 4mL/min para el útero.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA-PROSTAGLANDINAS. Este sistema se encuentra estimulado en el embarazo, es decir, habrá un aumento de renina, angiotensina I y II, aldosterona y prostaglandinas. La paradoja consiste en que fuera de la gestación, el principal estímulo para la producción de renina es la disminución del flujo sanguíneo renal, mientras que en el embarazo con un flujo sanguíneo renal aumentado se activa el sistema. También es cierto que para protegerse de esta circunstancia, el organismo de la mujer embarazada experimenta una disminución de la sensibilidad a la aldosterona y prostaglandinas.

FRECUENCIA CARDÍACA. La frecuencia se aumenta al comienzo del embarazo y alcanza su máximo hacia la semana 30 de estación, y desciende lentamente después para normalizarse al final de la gestación. El aumento de la frecuencia es un factor que condiciona el aumento del volumen minuto que también se observa.

VOLUMEN MINUTO. Aumenta el volumen de sangre que el corazón es capaz de bombear en cada minuto, como consecuencia del aumento de la frecuencia cardíaca y del volumen de eyección o cantidad de sangre que el corazón impulsa en cada embolada.

PRESIÓN VENOSA FEMORAL. La presión venosa se mantiene constante con cifras normales, por debajo de 100 mm H₂O, durante todo el embarazo, en los brazos y en la mitad superior del cuerpo, por encima del útero; en cambio en las piernas y en la pelvis, la presión venosa se eleva, en particular en decúbito supino, y al final de embarazo, a menudo supera los 250 mm H₂O. Este hecho se explica por dos razones fundamentales: 1) la presión mecánica que el útero grávido y la cabeza fetal ejerce sobre las venas iliacas y la vena cava, y 2) la obstrucción hidrodinámica que ejerce la desembocadura de las venas uterinas, que tienen igualmente una elevada presión. El decúbito lateral disminuye la presión de la vena femoral, lo que confirma el factor mecanico antes señalado. Como consecuencia se va a producir una mayor incidencia en la aparición de varices tanto en piernas como en la vulva, así como un aumento en la incidencia de hemorroides.

CORAZÓN. El corazón aumenta su tamaño un 12%, cambia de posición, se desplaza hacia arriba y a la izquierda y aumenta su volumen sistólico de 65 mL sin embarazo a 75 mL entre la semana 14 y la 36. A la auscultación se detecta un aumento en la intensidad del primer ruido desde la semana 12 hasta la 32, el cual luego disminuye ligeramente; además, en ocasiones aparecen desdoblamientos del primer ruido con la aparición de un segundo y tercer ruidos, así como aparición de soplo sistólico precordial.

3.4.3. FISIOLÓGÍA PULMONAR (8, 9, 10)

El volumen respiratorio circulante (o volumen de aire inspirado o espirado en cada respiración) aumenta en forma evidente durante el embarazo; por ello se eleva igualmente el volumen de aire respiratorio por minuto aunque la frecuencia respiratoria no se modifica sustancialmente o lo hace de forma muy ligera. La capacidad inspiratoria (o volumen máximo de aire inspirado después de una espiración normal en reposo, es decir, aire inspiratorio de reserva más volumen respiratorio circulante) está aumentado durante la gestación, debido a la disminución del volumen espiratorio de reserva (o volumen de aire espirado después de una espiración normal en reposo). El volumen residual (o volumen de aire que queda en los pulmones después de una espiración máxima) está disminuido en el embarazo. La capacidad vital (o volumen máximo de aire espirado tras una espiración máxima, es decir, la suma del aire inspiratorio de reserva, más el volumen de aire circulante y el aire espiratorio de reserva) no se modifica prácticamente durante el embarazo. El consumo de oxígeno está aumentado en el embarazo, pero la ventilación pulmonar está aun mucho más incrementada que el consumo de oxígeno, con lo que se produce la hiperventilación y un descenso de PO_2 . Con frecuencia la embarazada aqueja disnea.

VOLUMEN CORRIENTE, VENTILACIÓN MINUTO, CONSUMO DE OXÍGENO Y FRECUENCIA RESPIRATORIA. Todas estas funciones experimentan un aumento durante el embarazo; el resultado esperado será, por consiguiente, una tendencia a la alcalosis de origen respiratorio. Se produce una congestión e hiperemia de la mucosa nasal. Además, es frecuente observar un ligero edema laríngeo que conduce a la aparición de ronquera. La mucosa de los bronquios se vuelve tumefacta y edematosa, favoreciendo la aparición de infecciones.

CIRCUNFERENCIA TORÁCICA. Se produce un aumento de la circunferencia torácica de casi 10 cm; esto puede estar motivado por el aumento de la presión intraabdominal que repercute sobre la torácica, haciendo que aumente su diámetro en cerca de 2 cm.

3.4.4. FISIOLÓGÍA RENAL (8, 9, 10)

En el embarazo, habitualmente ambos uréteres y las pelvis renales están dilatados. Estos cambios probablemente son inducidos por estímulos hormonales, con frecuencia la dilatación del uréter va acompañada de incurvaciones, que pueden originar cierta dificultad en la excreción de la orina. El aumento del diámetro de los uréteres y de las pelvis renales origina un aumento del espacio muerto y un retardo en la eliminación de la orina, que puede favorecer la aparición de infecciones urinarias.

RIÑÓN Y SISTEMA COLECTOR. El riñón presenta un aumento de peso y agrandamiento renal. Por su parte el sistema colector está muy alterado; existe paresia de los elementos musculares del uréter, edematización de la mucosa, dilatación, alargamiento y formación de codos que facilitan la infección. La vejiga sufre hipertrofia de la capa muscular y congestión de la mucosa, disminución de su capacidad por el aumento del útero, dando lugar a incontinencia y polaquiuria. La uretra presenta hipotonía, se encuentra distendida y se hace más permeable, lo que aumenta el acceso de gérmenes a la vejiga. Aumenta la diuresis (1,400 -1,500 ml/día) y disminuye la densidad.

FLUJO SANGUÍNEO RENAL. Hay un aumento de hasta un 40% del flujo sanguíneo renal, motivado por el aumento del volumen minuto cardíaco; esto va a provocar un aumento de la diuresis. Desde el punto de vista farmacocinético, el aumento del flujo sanguíneo renal tiene una importancia capital, ya que se producirá un aumento de la filtración de aquellos fármacos susceptibles de utilizar la vía renal para su eliminación (hidrosolubilidad y fracción no unida a proteínas plasmáticas). Como consecuencia, se producirá una mejor y mayor eliminación de fármacos por vía renal, con la consiguiente disminución de su concentración plasmática y de su semivida.

GLUCOSA, AMINOÁCIDOS Y ÁCIDO ÚRICO. La glucosa presenta una disminución transitoria del embarazo (glucosuria) se explica por el aumento del índice de filtración glomerular. Hay que tener presente que la glucosuria también puede ser debida a la existencia de una prediabetes latente o a una diabetes ya establecida. En los aminoácidos se presenta una disminución (aminociduria) y la excreción del ácido úrico se favorece con el embarazo.

PROTEÍNAS. Se produce una proteinuria y, más concretamente, una albuminuria. La mayor eliminación de albúmina por la orina dará como resultado una menor cantidad de ella en el plasma (hipoalbuminemia). La disminución de albúmina plasmática, desde el punto de vista farmacocinético, va a suponer una menor tasa de proteínas con las que pueda conjugarse el fármaco administrado, aumentando la fracción libre de éste que, como sabemos, es la farmacológica y toxicológicamente activa (también la única que puede filtrarse por el riñón).

Este hecho adquiere dimensiones importantes cuando se trata de fármacos que habitualmente tienen un gran índice de unión a proteínas plasmáticas (anticoagulantes, ansiolíticos). Por este factor, si sólo dependiera de él, habría que disminuir la dosis de los fármacos administrados a mujeres embarazadas, tanto más cuanto más se una el medicamento a proteínas plasmáticas que estarán disminuidas. Pero, por otra parte, esto hay que conjugarlo con el aumento de volumen plasmático que se produce en la mujer embarazada y que recomienda aumentar la dosis. Además, no hemos de olvidar que la hipoproteinemia reinante produce una disminución de la presión oncótica plasmática, lo que origina una tendencia a la extravasación de plasma fuera del lecho vascular, provocando edemas.

pH. Ya se ha indicado en el apartado de fisiología respiratoria la tendencia de la mujer embarazada a presentar alcalosis. De ahí el intento del riñón de paliarla aumentando la eliminación de bicarbonato. Por tanto, estaremos en presencia de una orina alcalina; sabemos que ésta favorece la reabsorción de fármacos de carácter básico (quinidina, amfetamina) a la circulación general, aumentando su semivida. Razonamiento contrario debemos hacer con los fármacos de carácter ácido (ácido ascórbico, ácido acetilsalicílico).

3.4.5. FISIOLÓGÍA DIGESTIVA ^(8, 9, 10)

Las gestantes muestran, con frecuencia, en las primeras semanas fundamentalmente, modificaciones del apetito, bien anorexia, otras veces aumento del apetito, o cambios en la apetencia de los alimentos; el apetito “ caprichoso “ de las embarazadas rechaza platos, que fuera del embarazo les resultaba muy apetitosos, o desean comidas que fuera de la gestación no les agradaban. Son frecuentes también nauseas y los vómitos matutinos, que se han relacionado con la secreción hormonal de gonadotrofina coriónica y aumento de la producción de estrógenos.

BOCA Y ESÓFAGO. En la boca se produce un aumento en la incidencia de caries. También es frecuente el incremento de la secreción salivar (sialorrea), así como una hiperemia y congestión de las encías, que sangran con facilidad. En el esófago, es típico que la embarazada presente la sensación de pirosis o “ardor de estómago”. Esto está motivado por la disminución de la presión a nivel del esfínter esofágico inferior, permitiendo el reflujo de ácidos a través del esófago.

MOTILIDAD GASTROINTESTINAL. La motilidad esta reducida durante el embarazo causa de los elevados niveles de progesterona, los cuales a su vez disminuyen la producción de motilina, un péptido hormonal con acción estimulante sobre el músculo liso intestinal. El tono gastrointestinal también se reduce y los vaciamientos gástrico e intestinal se hacen mas lentos, lo que incrementa la reabsorción de agua y favorece el estreñimiento. La producción gástrica de ácido clorhídrico es variable, aunque en general disminuye, al igual que la producción del moco. Todo esto provoca la presencia de reflujo gastroesofágico, que se hace mas intenso conforme progresa el embarazo debido al crecimiento uterino y el reacomodo de las vísceras digestivas.

HÍGADO. No hay cambios morfológicos en el hígado durante el embarazo. Se produce un déficit funcional con insuficiencia de la función glucogenética, disminuyendo la reserva de glucógeno. Aunque no existe alteración de la función hepática, sí se produce una mayor eliminación de bilis por un exceso de pigmentos debidos al aumento de la hemólisis (la vida media de los eritrocitos en la embarazada es la mitad de lo normal: 60 días), también se elimina más por el aumento de sales biliares debido al metabolismo de los estrógenos y de

otras hormonas esteroideas y por una hiperquinesia biliar. Consecuencia de todo esto es la aparición de prurito, aumento de la fosfatasa alcalina y un notable incremento de los lípidos (sobre todo, colesterol).

Todos estos ingredientes hacen de la vesícula biliar de la embarazada una gran candidata a padecer colelitiasis, si además tenemos en cuenta que en ella se produce aumento del tamaño hasta el doble, aumento de su volumen, precipitación de colesterol por aumento de su concentración y disminución de la motilidad.

3.4.6. FISIOLÓGÍA ENDOCRINA ^(8,9)

PÁNCREAS. Durante el embarazo existe una hiperplasia de las células B de los linfocitos de los islotes de Langerhans. Consecuentemente, la concentración de insulina basal en el plasma esta elevada en la segunda mitad de la gestación. Una sobrecarga de glucosa produce un ascenso más rápido de insulina y más elevado en comparación con los valores fuera del embarazo. Existe, por tanto, una mayor sensibilidad de la insulina a dosis más bajas de glucosa. Por otra parte, el descenso de glucosa tras la administración de insulina esta disminuido. Probablemente también la concentración basal de glucágon este elevada en la segunda mitad del embarazo.

HIPOFISIS. Se sabe que la hipófisis esta aumentada de volumen durante el embarazo y que existe una hiperplasia e hipertrofia de esta. Por otra parte, esta bien establecido que, una vez iniciado el embarazo, la función hipofisiaria no es necesaria para su continuación, aunque sí para el inicio y el mantenimiento de la lactancia. Las gonadotrofinas hipofisiarias FSH y LH están notablemente descendidas, durante el embarazo, y asimismo la liberación de estas hormonas por acción de las hormonas hipotalámicas esta muy descendida o totalmente abolida.

FUNCIÓN TIROIDEA. Se produce un aumento de la función tiroidea, poniéndose de manifiesto con síntomas como taquicardia, palpitaciones, inestabilidad emocional, etc. Esta aumentado de tamaño durante el embarazo. También esta elevada la concentración total de

hormonas tiroideas, tanto la tiroxina (T_4) como la triyodotironina (T_3); por lo que la concentración de hormonas tiroideas libre, tanto como de T_4 como de T_3 , se eleva muy ligeramente o permanece inalterada.

FUNCIÓN SUPRARRENAL. Siguiendo la tónica que ocurre en toda la función endocrina, en el embarazo hay un aumento notable de la función suprarrenal. Este aumento afecta a todas las hormonas producidas en la corteza suprarrenal, a nivel de sus tres capas: fascicular, glomerular y reticular. Se produce un aumento de la producción de aldosterona; recuérdese que la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona estimula su secreción. La producción de aldosterona va a producir una mayor retención de sodio a nivel renal. La hiperproducción de corticosteroides (glucocorticoides) va a dar lugar a una innumerable cantidad de manifestaciones asociadas. Así se producirá o habrá tendencia hacia la hiperglucemia, lo que es de especial importancia en las embarazadas que ya son diabéticas o que presenten una diabetes gestacional.

Conviene no olvidar, por tanto, que el embarazo es “diabetógeno”. Además, aparecerán otros síntomas relacionados con la mayor tasa de cortisol en plasma, como es la tendencia a padecer edemas y la aparición de estrías. Desde un punto de vista teórico, es conveniente recordar que el potencial inmunosupresor de los glucocorticoides podría predisponer a padecer una mayor proporción de infecciones, con el imprevisible resultado que eso pudiera tener para el feto. Del resto de hormonas suprarrenales, hay que citar, aunque resulte obvio, la mayor producción de estrógenos. El volumen de la suprarrenal no se modifica significativamente durante el embarazo.

HORMONAS DE LA PLACENTA. La placenta es un órgano con gran actividad endocrina durante la gestación, incluso se le pueden atribuir propiedades metabólicas que pueden llegar a producir manifestaciones evidentes. Por ejemplo, en la placenta se considera que se metaboliza parte de la insulina del organismo, con lo que se pone de manifiesto, aún más si cabe, el potencial diabetógeno que acompaña al embarazo.

3.4.7. PIEL ⁽⁹⁾

En la mayoría de las gestantes, en el tercer trimestre del embarazo, aparecen estrías, que se localizan especialmente en el abdomen, en las nalgas y a veces en las mamas. Unas veces son muy numerosas, mientras que otras son muy escasas; su longitud oscila entre 2 y 15 cm, y la anchura, entre 2 y 6 mm; la superficie es lisa, aunque algunas veces muestran pliegues; están algo deprimidas sobre el resto de la piel y el color es rojo violeta. Aunque no se conoce bien la causa que produce las estrías, se invocan dos factores fundamentales:

- 1) Factor mecánico de distensión.
- 2) Aumento de la producción de corticoides, que altera el tejido elástico.

Durante el embarazo es muy frecuente el aumento de la pigmentación en la línea alba, desde el borde superior del pubis al ombligo, en la vulva, en la areola mamaria y en los pezones. Habitualmente, el aumento de la pigmentación se localiza en las zonas que fuera del embarazo están más pigmentadas, y suele ser más intenso en las mujeres morenas. La pigmentación aparece, con frecuencia en la cara (frente, mejillas, nariz), con un color pardo-amarillento, y de extensión y forma variable; la exposición al sol intensifica la pigmentación. Esta pigmentación de la cara se denomina cloasma, y al igual que el resto del aumento de la pigmentación del cuerpo, desaparece casi totalmente después del parto.

Se supone en la actualidad que el incremento de la pigmentación se realiza por un aumento de la hormona hipofisaria estimulante de los melanocitos, favorecida por la acción de la progesterona. Probablemente por la misma razón, durante el embarazo suele aumentar de tamaño los nevos pigmentarios.

Pueden aparecer en el embarazo alteraciones vasculares, en forma de las llamadas "arañas vasculares" y hemangiomas, estas aparecen como manchas rojas brillantes de forma circular, constituidas por una arteriola central dilatada de la cual parte prolongaciones dilatadas, que se localizan de preferencia en la cara, brazos, cuello y parte superior del tórax. En ocasiones, estas dilataciones vasculares son más extensas, como sucede con el llamado eritema palmar. Estas alteraciones son producidas probablemente por una elevación de estrógenos, y suelen desaparecer después del parto.

3.4.8. MODIFICACIONES HEMATOLÓGICAS ⁽⁹⁾

Las necesidades de hierro suelen estar aumentadas en el embarazo por encima de la cantidad de hierro absorbido. Se comprende así perfectamente que en el embarazo normal estén descendidos el valor del hematocrito (desde 40 - 42%, valores de la mujer normal no gestante, hasta 34%), la hemoglobina (desde 13.7 - 14 g por 100 mL, en la mujer sana no embarazada, hasta 11-12 g por 100 mL) y el número de hematíes (hasta 3 200 000 mm³).

Se ha creado el concepto de anemia fisiológica de la gestación, y se ha establecido el límite inferior de la normalidad de la hemoglobina en 11 g por 100 mm³; en 3 200 000/mm³ el de hematíes, y en 34% el valor del hematocrito.

Durante el embarazo existe un aumento de la eritropoyesis y de la leucopoyesis; en cambio, actualmente, se admite que la vida media de los hematíes no está disminuida, como clásicamente se afirmaba.

La velocidad de sedimentación está aumentada en el embarazo, alcanzado en la primera hora en ocasiones, cifras superiores a 50 mm.

En el embarazo se modifican también algunos de los factores que intervienen en la hemostasia sanguínea. La mayoría de ellos están elevados, como el fibrinógeno o factor I, la tromboplastina o el factor III, la proconvertina o factor VII, el factor VIII antihemofílico, la tromboplastina o factor IX, el factor X de Stuart, las plaquetas y el plasminógeno.

Se acepta que estos cambios señalados son producidos por los estrógenos y la progesterona, originados en la placenta; modificaciones semejantes sobre los factores de coagulación producen la mayoría de los anticonceptivos hormonales orales.

Estas modificaciones permiten concluir que en el embarazo existe una hipercoagulabilidad, que garantiza una rápida hemostasia en la superficie cruenta, que queda en la pared uterina después del desprendimiento de la placenta.

3.5. REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS **(R. A. M.)**

Después de administrar un fármaco, es posible observar dos tipos de reacciones: el efecto deseado, esto es, la acción clínicamente conveniente y beneficiosa que busca el médico, y los efectos indeseados (que a veces aparecen con los deseados), que son fenómenos adicionales no buscados originalmente. Estas últimas alteraciones pueden ser dañinas o inocuas y si son lesivas, reciben el nombre de **reacciones adversas medicamentosas**.

En ocasiones, las fuentes de exposición a los medicamentos pueden ser inaparentes (cosméticos, pequeños residuos de hormonas y antibióticos presentes en alimentos); así mismo, las R. A. M. pueden tener su origen en algunos aditivos de los fármacos (lactosa, colorantes, antioxidantes, etc.) y no en sus principios activos.

3.5.1. DEFINICIÓN ^(12)

Las reacciones adversas medicamentosas (R. A. M.) consisten en la aparición de cualquier respuesta no deseada, y por tanto no buscada, con dosis adecuadas de un medicamento administrado con fines de diagnóstico, terapéuticos o profilácticos, empleando una pauta posológica correcta.

La Organización Mundial de la Salud (O. M. S), ha definido como reacción adversa a un medicamento a: *“Todo efecto no intentado o no deseado que se observa después de la administración de un fármaco, en las dosis comúnmente empleadas en el hombre, con fines de diagnóstico, profilaxis, o tratamiento”*.

La FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos), la define como: *“Cualquier evento adverso asociado con el uso de un fármaco en humanos, considerada, relacionada o no, con el fármaco, incluyendo los siguientes: un efecto adverso ocurrido durante el uso de un producto farmacéutico en la práctica profesional; un efecto adverso ocasionado por sobredosis, ya sea accidental o intencional; un efecto adverso ocasionado por el retiro súbito del fármaco; y cualquier falla significativa o acción farmacológica esperada”*.

3.5.2. CLASIFICACION DE LAS R. A. M.

La clasificación de las R. A. M. mas común es la del doctor Rawlins, que diferencia dos tipos de reacciones adversas A y B.

REACCIONES DE TIPO A O PREVESIBLES. 1) En relación con el mecanismo de acción del medicamento; es decir, de etiopatogenia conocida, ya que es de esperar su presencia en cada individuo tratado, al administrar una dosis suficiente para que se manifiesten los efectos farmacológicos del medicamento; 2) generalmente son predecible; 3) de frecuencia relativamente alta; 4) suelen ser leves y 5) habitualmente dependientes de la dosis.

El efecto farmacológico del medicamento. En este caso, la propia actividad farmacológica de la molécula es responsable de la reacción adversa, y el efecto es: **1)** el mismo por el que se empleo el medicamento (por ejemplo: diarrea provocada por un laxante), y entonces la causa última es una sobredosificación relativa y **2)** otro distinto al buscado con el medicamento como *a) un efecto colateral* producido con dosis habituales del fármaco y no deseado en un momento dado, como la somnolencia producida por algunos antihistamínicos no selectivos, que atraviesan en gran proporción la barrera hematoencefálica o *b) efectos secundarios o indirectos*, aunque no deseados, son consecuencia de la acción farmacológica del medicamento, por ejemplo, la aparición de taquicardia y cefalea tras administrar adrenalina en una crisis de asma; la osteoporosis esteroidea o el temblor de las extremidades después de inhalar un aerosol broncodilatador.

Relacionadas con la dosis. Generalmente son predecibles y evitables. pueden afectar el órgano diana u otros órganos. Pudiendo ser las causas: **a) Modificaciones farmacocinéticas** que implica diversos factores que pueden modificar la concentración de un fármaco en los sitios de la acción, explicándose así las diversas respuestas en un individuo o entre varios individuos, frente a una misma dosis. Estos factores pueden ser fisiológicos (modificaciones genéticas en los mecanismos de metabolización) o factores patológicos que pueden alterar los procesos farmacocinéticos, provocando incrementos excesivos de las concentraciones plasmáticas del fármaco, y **b) Modificaciones farmacodinámicas**, también provocadas por estados fisiológicos o patológicos, los cuales pueden incrementar la respuesta a un fármaco, tanto al nivel de la unidad celular como en órganos y sistemas. En ocasiones pueden deberse a modificaciones en el número de receptores, pero en otras intervienen mecanismos muy variados y no siempre conocidos.

Dependientes de un efecto toxico. Esta acción puede causarla el medicamento o sus metabolitos, y depende de dos factores: **a) Sobredosisificación**, que a su vez puede ser: 1) absoluta, por un exceso de dosis como sucede en la hipoglucemia insulínica y 2) relativa, dosis correcta que se administra a sujetos hipersensibles (sordera provocada por estreptomina), o por algún proceso patológico (el efecto de los aminoglucósidos en la insuficiencia renal) y **b) Deterioro de alguna función orgánica**, tal como sucede en la filtración glomerular, proceso que se reduce a partir de los 65 años en un 30%.

REACCIONES DE TIPO B O IMPREVISIBLES (IDIOSINCRÁSICAS). 1) De mecanismo desconocido, 2) no se pueden predecir, 3) de baja incidencia, 4) en su mayoría muy graves y 5) generalmente no dependientes de la dosis.

Idiosincrasia del enfermo. Condicionada por completo a las características genéticas del individuo, denominándose actualmente variabilidad biológica. Hay varios motivos para su presentación: **a) por una alteración del metabolismo del medicamento en el organismo.** Aumentando su toxicidad por una falla en la degradación y/o excreción, por condicionamiento genético. Ya sea por: 1) una interferencia en la actividad enzimática, por ejemplo el incremento de toxicidad por isoniacida, sulfamidas y procainamida en acetiladores lentos de medicamento por deficiencia de acetiltransferasa; en lupus eritematoso inducido por medicamentos (isoniacida hidralacina) es mas frecuente en acetiladores lentos, ésta predisposición se transmite de forma autosómica recesiva, y afecta a un 60% de la población blanca. Las manifestaciones clínicas desaparecen al suspender la medicación, pero permanecen los anticuerpos por varios años y 2) las deficiencias enzimáticas de ciertos medicamentos (nitrofurantoína, primaquina, etc.) inducen anemias hemolíticas en personas con déficit de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. **b) Por una respuesta alterada del organismo (intolerancia)**, que produce una reacción normal en intensidad con una dosis mínima del medicamento, y que en ocasiones se relaciona con la presencia de una enfermedad. Por ejemplo: el exantema por ampicilina en mononucleosis infecciosa (presente en el 10% de los sujetos normales tratados y hasta en un 69% de infectados por el virus de Epstein-Barr) y otros cuadros (leucemia linfática crónica, gripe, salmonelosis, etc.). Otro ejemplo es el temblor con dosis bajas de beta-estimulantes.

Por mecanismo inmunológico. Clasificación de Gell y Coombs (1963). a) Reacción tipo I: inmediata o anafiláctica, b) Reacción tipo II: Hipersensibilidad citolítica o citotóxica, c) Reacciones tipo III o por inmunocomplejos, d) Reacciones tipo IV o celular, e) Reacciones tipo V o granulomatosa y e) Reacciones tipo VI o de hipersensibilidad estimuladora.

VARIABLES CORRESPONDIENTES A LOS PACIENTES. Algunas variables correspondientes a los pacientes pueden modificar las características farmacológicas o la farmacocinética de los medicamentos, y con ello originar reacciones adversas. Los estudios realizados han logrado identificar algunos de estos factores:

Edad. Las edades extremas, vale decir, individuos mayores de 60 años y los recién nacidos, presentan mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas. En la lactancia puede haber inmadurez de las funciones de absorción, metabolismo y excreción, como ocurre en el neonato (en particular el prematuro), disminución de tales funciones, como en el caso del anciano. Todavía más, la capacidad de algunos tejidos y mecanismos homeostáticos puede diferir de los del adulto y también disminuir la capacidad del organismo. Para todo lo expuesto, la administración de un fármaco basada en datos farmacocinéticos obtenidos del adulto, puede originar signos tóxicos inesperados. En personas de 60 y 70 años se duplica el riesgo de que surja una reacción adversa, en comparación con el adulto joven. Esto es producto de la menor función de los órganos de absorción, metabolismo, excreción por el envejecimiento o padecimiento coexistente. En comparación con adultos, los niños tienen un tránsito intestinal más rápido, mayor contenido de agua en el cuerpo (70 a 75/100 en comparación con 60/100), una superficie corporal relativamente mayor, diferencias en la distribución tisular de los medicamentos (por ejemplo, la permeabilidad relativa de la barrera hematoencefálica), filtración glomerular y flujo plasmático renal relativamente menores, proteínas plasmáticas que no ligan fármacos en forma apropiada, y problemas con la ingestión de los productos (y en consecuencia, poca predecibilidad en las reacciones).

Sexo. Se han descrito en animales diversas diferencias según los sexos, en la distribución, respuestas y metabolismo de fármacos, pero no son de gran importancia en el hombre (excepto las que se relacionan con el embarazo y la lactancia). Estudios estadísticos han demostrado que el número de reacciones adversas es mayor en mujeres, en comparación con

varones, como las frecuencias de discrasias sanguíneas con el consumo de fenilbutazona, aminoprima y cloramfenicol, que guardó una proporción inexplicada de 3:1 a favor de las mujeres. Las diferencias en cuanto al sexo influyen en la gravedad de algunas enfermedades en el hombre, como en el caso de hipertensión arterial. El aumento tensional se acompaña de una lesión mayor en el órgano de “choque” o terminal, en los varones, en comparación con las mujeres y por esta razón, en ellos hay una tendencia a utilizar fármacos más potentes.

Peso y composición corporal. El peso, la composición corporal (grasa) y el grado de adecuación corporal influyen en la aparición de reacciones adversas. El pentobarbital, un fármaco no polar, se acumula rápidamente en el tejido adiposo, el cual se libera poco a poco para actuar en el SNC. Por lo expuesto, las pautas y las alteraciones de un efecto farmacológico pueden variar con la cantidad de grasa corporal.

Grupo sanguíneo. Desde hace años se han identificado relaciones entre el grupo sanguíneo, el estado secretor y diversos padecimientos, pero no se ha podido explicar.

Color de la piel. La presencia de melanina en la piel protege contra las lesiones por agentes externos, como en el caso de la energía radiante. Por esta razón, es muy rara la fotodermatitis en personas de raza negra, pero es, muy común en los de la raza blanca y en particular en los albinos de cualquier raza.

Polifarmacia. Los individuos que reciben un gran número de medicamentos en forma simultánea pueden desarrollar con mayor facilidad reacciones adversas, esto puede deberse a que incrementa la posibilidad de interacciones entre los medicamentos. El uso irracional de las combinaciones de los medicamentos exponen sin necesidad a los pacientes a varios compuestos, cada uno con la posibilidad de producir reacciones adversas. Pero hay que mencionar que solo unas cuantas combinaciones de fármacos han ganado un lugar legítimo en la medicina moderna.

Antecedentes de alergia y función renal o hepática, o ambas alteradas. Los pacientes que presentan enfermedades alérgicas tienen mayor posibilidad de sufrir reacciones adversas. Del mismo modo, individuos que presentan alteraciones de las funciones renal o hepática tienen mayor posibilidad de sufrir reacciones adversas por los medicamentos que se eliminan por estas vías.

APLICACIÓN DE FÁRMACOS EN EL EMBARAZO



4.1. PATOLOGÍA OBSTÉTRICA

Nos referimos a patología obstétrica para indicar todas aquellas manifestaciones patológicas que ocurren en la mujer embarazada como consecuencia de su estado de gravidez. Son unas patologías que ocurren como consecuencia del embarazo y que, presumiblemente, también deben desaparecer con él. No hay inmunidad especial lograda por la embarazada para enfermedades importantes que ponen la vida en peligro. Está sometida a todas las amenazas que puede tener cualquier mujer (gestosis), además de las peculiares del embarazo (pseudogestosis). Por lo tanto, cualquier proceso para el cual las mujeres requieren cuidado intensivo puede complicarse por la presencia de un embarazo simultáneo. El embarazo, a su vez, puede afectar la enfermedad y, además, requerir modificaciones del tratamiento (Tabla 4).

Aparte factores manifiestos inherentes al cuidado simultáneo de dos individuos (la paciente y el feto) se plantean invariablemente problemas críticos que requieren atención: ¿cual es el efecto del trastorno sobre la conservación del embarazo?; ¿existe peligro potencial de que el trastorno produzca lesión o muerte en el feto?; ¿cómo puede afectar el tratamiento la continuación del embarazo y el bienestar del feto?; ¿en qué forma puede afectar el embarazo el curso del trastorno?; ¿cuáles son los peligros de permitir que persista el embarazo, y cuales son los riesgos de interrumpirlo?. Complicando más la situación esta la necesidad de considerar que el embarazo puede modificar los mecanismos fisiológicos y las acciones farmacológicas de formas diversas, a veces impredecibles. Las interrelaciones complejas entre estos diversos aspectos requieren muy buen juicio para el tratamiento inteligente e indiscriminado de cada paciente. Hay que tener presentes todas las facetas, de manera que puedan tomarse decisiones adecuadas.

La muerte durante el embarazo puede presentarse por factores relacionados con hemorragia, infección y estados hipertensivos sobre todo. A estas tres complicaciones les corresponden las tres cuartas partes de las muertes maternas señaladas.

Es obligado recordar que la hemorragia obstétrica puede presentarse bruscamente, sin pródromos, y seguir irremisiblemente hasta desangrar a la paciente si no se combate, en presencia de aborto, especialmente de septicemia por gérmenes gramnegativos, embarazo ectópico, placentación anormal (placenta previa y desprendimiento de placenta), traumatismo

DIABETES Y EMBARAZO

- El embarazo es diabetógeno.
 - ☞ Abortos
 - ☞ Partos prematuros
 - ☞ Muerte fetal
 - ☞ Hidramnios
 - ☞ Toxemias
 - ☞ Malformaciones fetales: 3/1 fetos macrosómicos
- TX: Consejo, Dieta, fármacos (insulina humana).

ERITROBLASTOSIS FETAL

- Anemia hemolítica por incompatibilidad de Rh

ANEMIA DEL EMBARAZO

- Concentración de Hb < 10g/dl
- Se puede observar hasta en el 80% de embarazadas
- La mayoría son ferropénicas.
- TX : sulfato ferroso 300 mg, 2 al día

PREECLAMPSIA

- Frecuencia: 5% de embarazadas.
- Principalmente en primíparas.
- Progresión a eclampsia
- Albuminuria
- Tratamiento: reposo, parto

ECLAMPSIA

- Coma y/o crisis convulsivas durante el periodo
- Comprendido entre la 20ª semana de gestación y el final de la 1ª semana después del parto, sin otra etiología
- Frecuencia: 1/200 preeclámpicas
- Tratamiento: parto

HIPEREMESIS GRAVÍDICA

- Náuseas, vómitos, deshidratación.
- Acidosis
- Pérdida de peso.

HIPERTENSIÓN GESTACIONAL

Tabla 4 . Patología obstétrica

rotura de útero. La preeclampsia puede progresar con rapidez hasta causar convulsiones, coma y muerte, sino se trata enérgicamente en sus fases premonitorias. En forma similar, al infección del útero grávido se difunde rápidamente, para producir tromboflebitis sépticas, peritonitis y bacteriemia diseminante. Es particularmente traidor el problema de la sepsis en relación con el aborto, sobre todo en el trimestre medio, cuando puede plantearse el cuadro de choque por endotoxinas, caracterizado por inestabilidad cardiovascular, oliguria (como manifestación de insuficiencia renal) y coagulopatía concomitante. El aborto séptico probablemente sea el fenómeno aislado mas frecuentemente observado que origine mortalidad materna.

4.1.1. EMBARAZO ECTÓPICO ⁽¹³⁾

Se define como todo embarazo que tiene lugar fuera de la cavidad uterina. También se denomina embarazo tubular. El embarazo ectópico tiene lugar más frecuentemente en las trompas de Falopio, pero en raras ocasiones, puede ser también a nivel de ovarios, cérvix o abdomen. Debido a que las trompas de Falopio no son lo suficientemente grandes para albergar al embrión en crecimiento, el embarazo no puede continuar normalmente. Si el problema es identificado al inicio, el embrión se elimina pero en otras ocasiones el embarazo sigue su curso y se produce ruptura de la trompa de Falopio. En estos casos se produce una hemorragia grave considerándose una situación de emergencia. Los factores de riesgo más importantes son la enfermedad pélvica inflamatoria, endometriosis, utilización de dispositivos intrauterinos y uso de fármacos estimulantes de la ovulación.

Los síntomas del embarazo ectópico son dolor punzante en el abdomen o la pelvis, que puede ser intermitente o constante, sangrado uterino anormal aproximadamente 1-2 semanas después de la primera falta del periodo menstrual, sensibilidad anormal al tacto o presión a nivel abdominal, vértigos y síncope.

El tratamiento del embarazo ectópico dependerá del tamaño del embrión y de si existe rotura de las trompas de Falopio. En todos los casos, el embarazo debe interrumpirse. Si el embrión tiene tamaño menor de 2 cm y los niveles de hCG son menores de 1000 mIU/ml se utilizará el

metotrexato. Una alternativa, es la eliminación del embrión mediante la realización de una salpingostomía. La tercera opción es realizar una laparoscopia. Si existe rotura de la trompa, se realizará una laparoscopia de emergencia para eliminar el embrión y normalmente también se extirpará la trompa. En ambos casos, los niveles de hCG se monitorizarán para asegurar que todo el tejido ha sido eliminado.

4.1.2. ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA ⁽¹³⁾

Se define enfermedad trofoblástica a la persistencia de tejido corial tras la eliminación de un embarazo. El término NGT (neoplasia gestacional trofoblástica) designa aquellas enfermedades trofoblásticas con capacidad de progresar, invadir y emitir metástasis si se dejan a su libre evolución. Nos centraremos en estas últimas por tener consecuencias más graves. Habitualmente las NGTs se presentan tras una mola hidatiforme, pero pueden ocurrir tras un embarazo a término, embarazo ectópico, y en abortos espontáneos.

Las pacientes con NGT maligna deben de ser correctamente evaluadas antes de iniciar el tratamiento. A todas las pacientes se les debe efectuar, además de una historia clínica y una exploración física completa, las siguientes pruebas: determinación de hCG, pruebas de función hepática, renal y de tiroides, hemograma completo, radiografía de tórax y tomografía computerizada (TAC) torácica si la radiografía simple es normal, TC abdominopélvica y TC o resonancia magnética (RM) craneal.

Tratamiento: dependiendo de la extensión y la concentración de hCG en suero, las pacientes son tratadas mediante evaluación de su embarazo o quimioterapia. En las pacientes que presentan un buen pronóstico, habitualmente se utiliza un agente único como metotrexato o actinomicina D, mientras que las pacientes con riesgo elevado se suelen tratar con quimioterapia de combinación que comprende metotrexato, actinomicina D y ciclofosfamida. También se han utilizado con resultados excelentes programas más intensos con vinblastina, bleomicina y cis-platino. Es posible aumentar la intensidad de dosis de los protocolos de poliquimioterapia con la adición de factores de crecimiento hematopoyéticos o con soporte de médula ósea, con el objetivo de reducir la proporción de pacientes de mal pronóstico que desarrollan resistencia a la quimioterapia. El tratamiento debe continuarse hasta que los niveles de hCG vuelvan a la normalidad.

4.1.3. ANEMIA DEL EMBARAZO ^(8,10)

Según la OMS, la anemia en el embarazo se define como una disminución en la concentración de hemoglobina por debajo de 11 g/100mL. Los Centros for Disease Control (CDC) de Estados Unidos recomiendan las siguientes cifras límite para definir anemia de acuerdo con el trimestre de embarazo. Una hemoglobina menor de 11g/100 mL o hematocrito menor de 33% en el primer y tercer trimestre y una hemoglobina menor de 10.5 g/100mL o hematocrito de 32% en el segundo trimestre.

La anemia es la complicación hematológica más común en el embarazo, con una frecuencia que va del 20 al 80% dependiendo de la población estudiada. En México se calcula que la anemia es más frecuente en mujeres embarazadas (18.1%) que en las no embarazadas (15.4%).

El tipo de anemia que encontraremos será, por lo general, de tipo microcítico (eritrocitos de menor tamaño que lo normal) e hipocrómica (disminución de la cantidad de hemoglobina eritrocitaria), característica típica de las anemias por falta o deficiencia de hierro. Efectivamente, durante el embarazo se produce un aumento de las necesidades de hierro, exacerbado por una mayor tendencia a la pérdida del mismo. Esta situación convierte a la mujer gestante en un blanco perfecto para la instauración de un estado deficitario de hierro, con la consiguiente aparición de anemia ferropénica.

Algunas de las causas responsables del déficit de hierro son: la placenta y el feto requieren hierro para su metabolismo y eritropoyesis (este hierro lo extraen del hierro materno); las anemias anteriores al embarazo que cursaban de forma latente, se van a poner de manifiesto durante la gestación de una forma contundente; el aporte exógeno defectuoso de hierro es una causa muy frecuente de deficiencia de hierro. Este aporte defectuoso suele acontecer, de forma prioritaria, durante el primer trimestre del embarazo o cuando aún no se ha instaurado un tratamiento farmacológico suplementario; el consumo excesivo de hierro (por placenta, feto, etc.) es una causa fundamental de la instauración de la deficiencia de hierro.

El tratamiento, tanto preventivo como curativo, de este tipo de anemias será la administración oral de sales de hierro, a una dosis media de 300 mg 2 veces al día. La administración parenteral de hierro se reservará para los casos de intolerancia digestiva manifiesta.

4.1.4. ERITROBLASTOSIS FETAL ⁽⁸⁾

La eritroblastosis fetal consiste en una anemia hemolítica producida en la sangre del feto o del recién nacido, motivada por la transmisión transplacentaria de anticuerpos maternos, originados por una incompatibilidad de grupo sanguíneo o de Rh entre madre e hijo.

Durante el período de gestación no hay comunicación entre los hematíes de la sangre fetal y materna, ya que la placenta actúa como una barrera que lo impide. El resto de las sustancias que circulan en el plasma sí son susceptibles de cruzar la placenta en ambos sentidos, según el gradiente de concentración, peso molecular, etc. Sin embargo, en el momento del parto se pueden poner en contacto momentáneo las sangres fetal y materna, lo que desencadena el origen del problema.

Si pensamos en una incompatibilidad de Rh, la secuencia de acontecimientos podría ocurrir de la siguiente forma: 1) En el momento del parto, los hematíes Rh-positivos del feto se ponen en contacto con la sangre materna que es Rh-negativo. El niño nace sin ningún problema, pero la madre queda “contaminada” por los hematíes Rh-positivos de su hijo, de forma que se pone en marcha su sistema inmune y fabrica anticuerpos anti-Rh que destruyen los hematíes intrusos. Estos anticuerpos anti-Rh perduran en la madre para siempre. 2) En el siguiente embarazo, los anticuerpos anti-Rh de la madre (generados en el embarazo anterior) atravesarán la placenta sin dificultad y accederán a la sangre del nuevo feto. Si el feto es Rh-positivo sus hematíes serán destruidos, produciéndose un cuadro grave de hiperbilirrubinemia fetal o *kernicterus* (por aumento de los productos de la hemólisis); además, la médula ósea fetal intentará compensar la destrucción de hematíes produciendo gran cantidad de eritroblastos (precursor inmaduro del eritrocito).

Hay que tener en cuenta que la contaminación (sensibilización) materna por hematíes Rh-positivos puede ocurrir por una transfusión sanguínea, en cuyo caso, ni tan siquiera el primer embarazo estará exento de riesgo.

El tratamiento consistirá en administrar gammaglobulina anti-Rh a la madre inmediatamente después del parto (aborto) para, de esta forma, destruir los hematíes fetales “intrusos” antes de que éstos estimulen el sistema inmunitario materno, y se creen los anticuerpos anti-Rh. Esta incompatibilidad puede manifestarse también con el sistema ABO de grupos.

4.1.5. HIPEREMESIS GRAVÍDICA (8, 10, 13)

La hiperemesis gravídica se caracteriza por un cuadro de vómitos persistentes, frecuentes y severos en la mujer embarazada. Afecta a 1 de cada 300 mujeres. Secundariamente aparecen signos de intensa deshidratación, acidosis, desequilibrio electrolítico y profundo estado de desnutrición como consecuencia del número elevado de vómitos. Son frecuentes las avitaminosis, sobre todo déficit de vitamina B1, que da lugar a neuralgias y polineuritis asociadas.

No hay que confundir la hiperemesis gravídica con las náuseas y vómitos típicos del embarazo que se producen por las mañanas “enfermedad matutina” , pero que no cursan con pérdida de peso. Las náuseas, vómitos e hiperemesis gravídica se diferencian sólo por el grado de intensidad de sus formas evolutivas, pero no en cuanto a su etiología.

Los signos analíticos permiten establecer un diagnóstico diferencial de la hiperemesis. Encontramos una hipocloremia con hiponatremia e hiperpotasemia; disminución de la reserva alcalina e hipercetonemia y aumento de la hemoconcentración e hipovolemia. La causa de la hiperemesis gravídica es desconocida pero parece estar relacionada con niveles elevados de estrógenos y de la Hcg.

Antes de iniciar el tratamiento el médico debe asegurarse que los vómitos no estén relacionados con otras patologías que incluyen embarazo molar, gastroenteritis, úlcera péptica, etc. Por lo tanto el tratamiento va encaminado a: 1) restaurar el equilibrio hidromineral alterado, 2) eliminar la deshidratación existente y 3) aportar nutrientes.

El tratamiento de esta grave patología consiste en la administración de agua, glucosa y electrolitos que corrijan la acidosis y la deshidratación, la administración de antieméticos y sedantes para tratar de evitar las náuseas y vómitos abundantes, y el reposo absoluto de la enferma, casi siempre en régimen de hospitalización, para llevar una monitorización constante. Cuando ceden los vómitos, se comienza poco a poco con una dieta blanda.

Los fármacos más utilizados para los vómitos en el embarazo incluyen fenotiazinas (proclorperacina, y prometacina), agentes antihistamínicos-anticolinérgicos (dimenhidrinato, difenhidramina, meclizina y escopolamina), metoclopramida y piridoxina aunque debe de ser siempre utilizados bajo la supervisión de un médico.

4.1.6. PREECLAMPSIA, ECLAMPSIA Y OTROS ESTADOS HIPERTENSIVOS ^(8, 13)

PREECLAMPSIA. La preeclampsia es una gestosis que se caracteriza por el desarrollo de hipertensión, proteinuria (albuminuria) y/o edema de cara, manos o generalizado (puede llegar a representar un aumento de peso de hasta 2 kg al mes). Estos síntomas, para considerarlos como preeclampsia, han de aparecer en el período comprendido entre la vigésima semana de gestación y el final de la primera semana después del parto. La preeclampsia puede llegar a afectar en sus formas más leves hasta al 5% de las embarazadas, sobre todo primíparas y con mayor probabilidad si además se trata de mujeres obesas.

Puede haber ictericia y una función hepática anormal. La hiperreflexia, las alteraciones visuales y la cefalea son síntomas de afectación neurológica. En la preeclampsia fulminante, la coagulación intravascular diseminada puede dar lugar a una reducción del plasminógeno plasmático y a un aumento de los productos de degradación del fibrinógeno circulantes. La proteinuria indica afectación renal y dado que el filtrado glomerular (FG) aumenta casi un 50% en una gestación normal, una reducción del FG anuncia el inicio de preeclampsia, incluso con valores normales de nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica. Se reduce el aclaramiento de uratos por lo que la hiperuricemia suele preceder al aumento de creatinina sérica y del nitrógeno ureico (BUN).

La síntesis aumentada de dos prostaglandinas vasodilatadoras, PGE₂ y PGI₂, puede explicar la vasodilatación y la resistencia a la angiotensina II en el embarazo normal. En la preeclampsia, se reduce la síntesis de PGI₂, y aumenta la sensibilidad a la angiotensina II, y puede perderse el equilibrio que normalmente existe entre los efectos agregante plaquetario y vasoconstrictor del tromboxano A₂ y los efectos opuestos antiagregantes y vasodilatadores de la PGI₂, contribuyendo a la hipertensión y a la agregación plaquetaria. La vasoconstricción generalizada, sobre todo en arteriolas y capilares, es la que da origen a la gestosis. La probabilidad de desarrollar preeclampsia en las mujeres con riesgo puede reducirse administrando a lo largo del embarazo dosis bajas de aspirina.

Para el tratamiento de la hipertensión y del edema no se deben utilizar los diuréticos, puesto que alteran el equilibrio electrolítico, de por sí ya afectado, además, reducen la perfusión renal y útero-placentaria.

ECLAMPSIA. La eclampsia es una manifestación grave originada en el embarazo y suele ser el último escalón de otras patologías obstétricas asociadas, con una frecuencia de 0.03% en mujeres embarazadas. Es un cuadro comatoso, con ataques o crisis convulsivas, que aparece durante el período comprendido entre la vigésima semana de gestación y el final de la primera semana después del parto, sin otra etiología asociada; es pues una toxemia convulsiva.

Hay una serie de características que se asocian con la eclampsia: a) el 95% de las veces aparece en las primíparas, b) el 70% de las ocasiones lo hace en el momento del parto, c) el 7% ocurre en el postparto, siendo aún más peligrosa y d) siempre está precedida de una gestosis (enfermedad producida por el embarazo) o pseudogestosis (enfermedad común asociada a la gestación).

HIPERTENSIÓN ESENCIAL CRÓNICA. Como las mujeres normales, las mujeres con hipertensión esencial crónica experimentan una reducción de las resistencias periféricas durante el embarazo. De hecho, puede obtenerse una presión arterial "normal" desde el primer momento del embarazo. Las mujeres con hipertensión crónica tienen un riesgo mayor de preeclampsia. Es importante vigilar cuidadosamente la proteinuria, y la creatinina y ácido úrico séricos para detectar el inicio de esta complicación. No hay pruebas de que el embarazo tenga un efecto adverso sobre la evolución de la hipertensión esencial crónica. De este modo, en las mujeres con hipertensión esencial, debe continuarse el tratamiento antihipertensivo a lo largo de todo el embarazo. La alfametildopa se ha utilizado mucho en el embarazo, y los hijos de madres que han tomado este fármaco a lo largo de todo el embarazo se han desarrollado con normalidad.

HIPERTENSIÓN GESTACIONAL. La hipertensión gestacional es aquélla que aparece en el embarazo, parto o puerperio inmediato, sin ningún otro síntoma asociado (edema, proteinuria), y regresa a los valores normales en un corto espacio de tiempo (no después de 10 días después del parto). Habitualmente, las mujeres que desarrollan esta enfermedad son obesas o bien tienen un historial familiar de hipertensión. La hipertensión gestacional será, por tanto, una patología de naturaleza relativamente benigna, ya que es limitada en el tiempo. Normalmente, ocurre en la última fase del embarazo y periparto, de forma que cualquier manifestación hipertensiva que ocurra antes de la vigésima semana de gestación tiene pocas posibilidades de ser una hipertensión gestacional.

Un dato importante a tener en cuenta es el límite o valor que se establece para poder diagnosticar una hipertensión. Aunque disponer de unos límites rígidos puede conducir a veces a equivocaciones, se acepta que una presión sistólica de 140 mm Hg o más, diastólica de 90 mm Hg o más, incremento de 30 mm Hg o más en la sistólica aunque no alcance los 140 mm Hg, incremento de 15 mm Hg o más en la diastólica aunque no alcance los 90 mm Hg, son todos signos claros de proceso hipertensivo.

Debe prestarse atención a la detección de aumentos de proteínas en orina y ácido úrico, creatinina o BUN en suero, dado que éstos permanecen normales en la hipertensión gestacional y se elevan en la preeclampsia. Los betabloqueantes o alfametildopa suelen ser eficaces en la reducción de la presión arterial.

4.1.7. DIABETES Y EMBARAZO ^(8, 13)

El embarazo es un fenómeno diabetógeno que favorece la hiperglucemia y agrava la diabetes preexistente, entre otros, por los siguientes factores: a) en el embarazo se produce, de forma fisiológica, una hiperfunción de las glándulas suprarrenales, con el consiguiente incremento de hormonas corticales que, tienen marcadas propiedades hiperglucemiantes; b) la placenta comportándose como si fuese el hígado desde un punto de vista metabólico, produce un aumento del catabolismo de la insulina, lo que va a conducir a un aumento de la glucemia y c) la placenta forma hormonas antagonistas de la insulina, como el lactógeno placentario, corticoides y estrógenos, dando lugar a una hiperglucemia.

Este estado de hiperglucemia fisiológica va a agravar el estado hiperglucémico patológico, siendo el feto especialmente sensible a este incremento de la cantidad de glucosa en la sangre disponible. La diabetes es una enfermedad particularmente negativa para el feto. Por tanto, y a pesar de la importancia que tiene el control de la diabetes desde un punto de vista materno, será el feto sobre el que recaiga el mayor peligro de esta endocrinopatía.

La diabetes no tratada puede producir en la mujer embarazada: aumento de los abortos, aumento de partos prematuros, aumento de muertes fetales, aumento del número de hidramnios, aumento del número de toxemias (esto afecta a la madre), aumento de

malformaciones fetales: tienen tres veces más posibilidades de padecer malformaciones los hijos de madre diabética que los de no diabética. Se ven afectados, principalmente, el tubo neural (espina bífida), esqueleto, aparato genitourinario, aparato gastroduodenal y aparato cardiovascular, se producen fetos macrosómicos (grandes) debido a la gran cantidad de glucosa que el feto recibe de la madre, y que metaboliza transformándola en grasa y se produce hipoglucemia neonatal.

El objetivo es conseguir un control adecuado de la glucemia antes del embarazo. Este control ha de efectuarse con la terapia habitual que hay disponible para el tratamiento de la diabetes, con la condición de que, en caso de tener que recurrir al empleo de medicamentos, éste será exclusivamente la insulina. Por tanto, una mujer diabética que esté siendo tratada y controlada con sulfonilureas o biguanidas y que pretenda quedarse embarazada, se ha de cambiar la medicación a insulina y recomendar que no se quede embarazada hasta que no se haya controlado de nuevo la glucemia con la insulina.

La razón es lógica, además de los posibles efectos teratógenos que pudieran tener los antidiabéticos orales, éstos atraviesan la placenta y estimulan la producción de insulina en el feto, lo que va a originar en el nacimiento un estado grave de hipoglucemia. Por tanto, la insulina que no atraviesa la placenta debido a su elevado peso molecular será el medicamento de elección para este tipo de pacientes.

4.1.8. AMENAZA DE PARTO PREMATURO (10, 13)

Decir que un parto es prematuro implica aceptar que la gestación se ha interrumpido antes de que el feto haya alcanzado suficiente madurez para adaptarse a la vida extrauterina, necesitando de cuidados especiales para sobrevivir. Esto no es siempre fácil de determinar, ya que la madurez no consiste en alcanzar un desarrollo somático determinado, sino una determinada capacidad funcional de los órganos fetales. Los factores capaces de acortar la duración del embarazo, motivando partos pretérmino son los siguientes:

FACTORES OVULARES. El embarazo es más corto cuando existe una patología ovular, como las toxemias gravídicas, en el polihidramnios, la placenta previa, la abruptio placentae, el embarazo gemelar, los fetos malformados y los casos de muerte fetal intraútero.

FACTORES MATERNOS. Uterinos (malformaciones congénitas, incompetencia cervical, útero irritable y tumores), los generales (endocrinopatías, infecciones, intoxicaciones) y constitucional.

FACTORES AMBIENTALES. Socioeconómicos.

Cuando existe amenaza de parto prematuro, la metódica a seguir dependerá de cada caso, no siendo correcto instaurar un tratamiento encaminado a prolongar el embarazo cuanto podamos, ya que esto puede ser grave error cuando existe insuficiencia placentaria. Se deberá trasladar a la paciente a un centro hospitalario para realizar el diagnóstico. El diagnóstico de la madurez fetal se realizara mediante ecografía y amniocentesis: a) Si el feto es inmaduro y el embarazo se puede prolongar, el tratamiento irá encaminado a producir relajación de la fibra uterina mediante la utilización de betaadrenérgicos más reposo en cama. Los resultados suelen ser buenos, prolongándose el embarazo de 1-2 semanas como mínimo, tiempo vital para el feto y b) Si el feto es inmaduro y el parto ha comenzado clínicamente, la complicación más frecuente será el síndrome de distrés respiratorio neonatal, debido a inmadurez de la corteza adrenal con baja producción de cortisol, el tratamiento utilizado son los surfactantes pulmonares.

4.1.9. OTRAS ENFERMEDADES Y EMBARAZO (10, 13)

ENFERMEDAD PULMONAR El asma es una de las principales patologías pulmonares que deben tratarse con agonistas beta 2 (salbutamol o terbutalina cada 4-6 horas por vía inhalatoria) durante el embarazo. Estos agentes facilitan la relajación del músculo liso, el aclaramiento mucociliar y disminuyen la liberación de sustancias mediadoras. En aquellas pacientes que persisten los síntomas se debe administrar cromoglicato teniendo en cuenta que son necesarios varios días para conseguir niveles terapéuticos. También se puede administrar prednisona oral 40 mg una vez al día siguiendo con corticoides por vía inhalatoria.

La neumonía puede estar causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. Según el microorganismo sospechoso debe elegirse el tratamiento antibiótico. La neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* debe tratarse con eritromicina.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR. Las pacientes cardiópatas se clasifican por su grado de funcionalidad según la New York Heart Association. Las de clase I y II no presentan limitaciones en su actividad y pueden llevar bien su embarazo. Las de clase III y IV presentan una limitada capacidad física, por lo que es desaconsejable el embarazo hasta que no hayan pasado a la clase I o II a través de tratamiento farmacológico o quirúrgico.

Los objetivos del tratamiento de las pacientes cardiópatas embarazadas va encaminado a: 1) evitar una ganancia de peso excesiva y el edema, para ello se debe restringir la ingesta de sal en la dieta, 2) evitar el ejercicio físico extenuante y la hipoxia tisular, especialmente de la circulación uteroplacental y 3) evitar la anemia, ya que la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre descende; ello se debe compensar con un incremento de la actividad cardiaca.

ENFERMEDAD TIROIDEA. La situación más habitual es que el hipertiroidismo exista antes del embarazo, pero puede iniciarse durante el mismo. La enfermedad de Graves tiene carácter autoinmune y se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos que estimulan la producción de tiroxina (T_3) y triyodotironina (T_4). Es importante tratar esta enfermedad durante el embarazo para prevenir la morbilidad materno-fetal. Por otro lado el Hipotiroidismo una situación realmente infrecuente ya que las mujeres hipotiroideas normalmente no ovulan y son infértiles, pero en el caso de embarazo el riesgo de complicaciones maternas y fetales está aumentado. El tratamiento durante el embarazo consiste en la administración oral de tiroxina que debe iniciarse tan pronto como sea posible para normalizar la función tiroidea materna. Es posible que las dosis de tiroxina sean superiores a las que se administran en no gestantes, por la capacidad metabólica de la placenta.

TOXOPLASMOSIS. La toxoplasmosis es una enfermedad benigna en general, pero la primoinfección durante la gestación puede producir defectos congénitos dependiendo del momento de la infestación. Ante una sospecha de infección materna se inicia el tratamiento con espiramicina para reducir la posibilidad de infección fetal. Si existe infección fetal se inicia el tratamiento con pirimetamina (25 mg/día, nunca en el primer trimestre de embarazo por los problemas de teratogenicidad) y sulfadiacina (4g/día) en ciclos de tres semanas alternando con espiramicina. Junto a la espiramicina se administra ácido fólico.

EPILEPSIA. Las pacientes con epilepsia y embarazo se enfrentan a diversos problemas, en los que cabe citar la patología productora de la crisis y el control de las mismas, así como los efectos de los fármacos, al posibilidad de siempre latente de teratogenicidad y los efectos que pueda tener el mismo embarazo sobre la evolución de la enfermedad.

La epilepsia es el desorden neurológico mas frecuente durante el embarazo; afecta 0.5 -1% de todas las mujeres embarazadas, por lo tanto cerca del 80% requiere uso de anticonvulsionantes. El número de mujeres embarazadas con epilepsia se ha incrementado en los últimos años por que hay una mayor aceptación social de la paternidad y en estos casos y sobre todo para los progresos médicos en el manejo de esta condición durante el embarazo. Las pacientes epilépticas que padecen con frecuencia convulsiones tienen mayor probabilidad de sufrir nuevas convulsiones durante el embarazo. Si no han presentado convulsiones durante el año anterior a la concepción, probablemente el riesgo de convulsiones es menor.

Los riesgo de malformaciones congénitas mayores oscilan entre 2.06 y 3.64 veces mas en quienes se han expuesto a medicamentos anticonvulsionantes, al compararlos con hijos de madres sanas. Sin embargo, al mujer con epilepsia en tratamiento tiene un 90% de probabilidad de tener un hijo sano.

El principal riesgo del tratamiento de la epilepsia es la polimedicación que se asocia a un mayor riesgo de malformaciones que cuando se utiliza un solo fármaco. De todos modos, debe tenerse en cuenta que las convulsiones por sí solas tienen un riesgo potencial den teratogenicida (se produce una bradicardia fetal, hipoxia materna y fetal, acidosis y en algún caso trauma que puede afectar a la integridad de la placenta).

Los defectos del tubo neural descritos con mayor frecuencia para las pacientes epilépticas tratadas farmacológicamente se explican porque los fármacos anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) inducen el metabolismo hepático y disminuyen las concentraciones plasmáticas de folato; además, algunos de estos fármacos disminuyen la absorción del mismo. Debido a este riesgo, en la actualidad se recomienda suplementar la dieta de las pacientes epilépticas embarazadas con 2-4 mg de folato al día. Por otra parte, el metabolismo hepático disminuye la concentración de vitamina K en el feto, lo cual se ha asociado a una disminución de la síntesis de factores de la coagulación como II, VII, IX y X. Por esto es necesario administrar vitamina K al neonato durante las primeras 24 horas de vida evitando la hemorragia intracraneal inducida por los anticonvulsivantes.

INFECCIÓN URINARIA. Durante el embarazo se producen una serie de cambios que predisponen a una infección urinaria. Existe una dilatación de los uréteres y de la pelvis renal, que pueden retener volúmenes importantes de orina y contribuir a una colonización bacteriana. Tras el parto los uréteres rápidamente vuelven a su normalidad. Por otro lado la concentración de progesterona va aumentando a lo largo del embarazo y produce una relajación de la musculatura lisa que contribuye no sólo a la dilatación del tracto urinario sino también a una disminución del peristaltismo.

Bacteriuria asintomática., se define como la colonización persistente en el tracto urinario en ausencia de sintomatología y puede ser causa de complicaciones maternas y fetales como: pielonefritis, parto pretérmino o nacimiento de un neonato de bajo peso. La bacteriurias asintomáticas deben tratarse con antibióticos. Los de elección son amoxicilina, nitrofurantoína, cefalexina, amoxicilina-ácido clavulánico, sulfisoxazol o cotrimoxazol, éstos dos últimos contraindicados en el último trimestre de embarazo y el trimetoprim en el primer trimestre por su teratogenicidad. **Pielonefritis**, debido a las complicaciones materno-fetales asociadas con esta, el tratamiento antibiótico debe administrarse por vía parenteral. El antibiótico seleccionado debe ser seguro para el feto y adecuado para erradicar el microorganismo aislado. Siempre teniendo en cuenta el patrón de resistencias, los antibióticos recomendados son: ampicilina, cefazolina, ceftriaxona o piperacilina. La asociación ampicilina-gentamicina se emplea con mucha frecuencia y estaría indicado en caso de infección por enterococo. La gentamicina sería de elección en infecciones por E coli, Klebsiella o Proteus resistentes a cefazolina. La duración del tratamiento parenteral debe prolongarse hasta 48-72 horas tras la desaparición de la fiebre y después continuar por vía oral entre 7-14 días más.

TRASTORNOS PSICOSOMÁTICOS. La depresión es el principal problema psiquiátrico que aparece durante el embarazo y el puerperio. Los factores de riesgo para desarrollar una depresión son: historia previa de depresión, historial familiar, situación social desfavorable o embarazo no deseado. La depresión durante el embarazo se ha asociado a un retraso del crecimiento fetal y prematuridad, debido probablemente a una ganancia de peso no adecuada por parte de la madre y a unos pobres hábitos alimenticios. El tratamiento de la depresión durante el embarazo y puerperio es igual que en el resto de población. En presencia de una depresión leve al inicio del embarazo sin historia previa, no es necesario tratamiento farmacológico. Si los síntomas de la depresión son más acusados y la duración se extiende más allá del primer trimestre sí será necesario el tratamiento farmacológico. Los

antidepresivos tricíclicos, aún siendo considerados seguros durante el embarazo, se han asociado a síndrome de abstinencia en el recién nacido.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa están contraindicados durante el embarazo por el riesgo de malformaciones congénitas y de retraso del crecimiento. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son los fármacos que se prescriben con mayor frecuencia en la población general. Hasta el momento, la administración de fluoxetina durante el embarazo no se ha asociado a ningún efecto adverso en el neonato. Del resto de fármacos de este mismo grupo, la información que se dispone es escasa.

TROMBOEMBOLISMO. Durante el embarazo el retorno venoso desde las extremidades está reducido debido a la compresión que ejerce el útero sobre las venas pélvicas, al aumento de la concentración de factores de coagulación y a la disminución de la actividad fibrinolítica. El tromboembolismo obliga a iniciar el tratamiento con heparina rápidamente para prevenir la extensión del trombo, restaurar el flujo de la vena y reducir el riesgo de tromboembolismo pulmonar. Las recomendaciones sobre las dosis no están claramente establecidas para la embarazada, aunque se inicia el tratamiento siguiendo la misma pauta que en las no gestantes. Se puede iniciar con un bolus de 70-80 U/kg y simultáneamente iniciar una perfusión a una velocidad de 15-17 U/kg/hora. La duración del tratamiento intravenoso debe continuar durante 5-7 días y continuar, ajustando dosis, con heparina por vía subcutánea. Las heparinas de bajo peso molecular pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento del tromboembolismo en el embarazo. Prácticamente no atraviesan la placenta y no afectan al feto y presentan la ventaja de la administración 1-2 veces al día sin ser necesaria la monitorización.

En el momento de inicio de las contracciones uterinas se debe suspender el tratamiento y esperar un mínimo de 4-6 horas hasta el parto para reducir el riesgo de hemorragia materna. A continuación, y tras la estabilización de la madre, se debe reiniciar el tratamiento anticoagulante con heparina o con warfarina, pues aunque está contraindicada durante el embarazo por su teratogenicidad, su uso es seguro durante la lactancia. Las pacientes con factores de riesgo para desarrollar un tromboembolismo deben recibir heparina de forma profiláctica durante todo el embarazo.

TUBERCULOSIS. En los últimos años se ha iniciado un resurgimiento de la tuberculosis. Si no existe enfermedad activa la profilaxis se debe reservar para después del parto, o como mucho iniciarla en el segundo trimestre de embarazo con isoniazida. Si existe enfermedad activa el tratamiento consiste en isoniazida, rifampicina y etambutol. La combinación de isoniazida y etambutol es de elección durante el embarazo; la duración del tratamiento se debe prolongar 18 meses. La combinación de isoniazida y rifampicina sólo dura 9 meses, pero existe el riesgo de malformaciones fetales causadas por la rifampicina.

4.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL FETO

Tras el problema de la talidomida, la comunidad científica se convenció de que durante el embarazo no se podían administrar medicamentos a la madre por su posible teratogenicidad. Se admitió que muchas sustancias administradas para tratar una patología materna atravesaban la placenta y alcanzaban el feto. En los últimos años esta idea ha dado un giro de 180° ya que es posible exponer deliberadamente al feto a un determinado fármaco para conseguir un efecto terapéutico.

El método más sencillo para administrar un fármaco al feto es transplacentariamente mediante la vía oral o parenteral a la madre. Si el fármaco no atraviesa la placenta entonces se debe administrar directamente al feto instilando el medicamento en el líquido amniótico para que pueda ser deglutido por el feto o absorbido a través de la piel. El cordón umbilical constituye el acceso para la administración intravenosa al feto. Existe poca experiencia en la administración subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intracardiaca fetales.

En la administración trasplacentaria hay que tener en cuenta que existen cambios fisiológicos durante el embarazo que alteran la farmacocinética materna y que afecta por tanto a la cantidad de fármaco que atraviesa la placenta y alcanza el feto. La dosis de fármaco para una mujer embarazada puede ser distinta de la no embarazada.

4.2.1. HIPOTIROIDISMO FETAL TRATADO CON TIROXINA INTRAMNIÓTICA ⁽¹³⁾

El hipotiroidismo fetal puede estar causado por una agenesia del tiroides o por un efecto del tratamiento farmacológico con propiltiouracilo del hipertiroidismo de la madre. Las consecuencias del hipotiroidismo fetal son alteraciones cardíacas, retraso de la maduración pulmonar y retraso mental. El bocio fetal produce alteraciones mecánicas como hiperextensión del cuello y distocia. El polihidramnios se desarrolla de manera secundaria a la compresión esofágica y se asocia a una mala presentación en el momento del parto además de parto pretérmino. El diagnóstico del hipotiroidismo fetal no puede realizarse con el análisis de hormonas en el líquido amniótico sino en sangre de cordón. El tratamiento se basa en la administración intramniótica de levotiroxina 250-500 mcg una vez a la semana durante varias semanas en función de la respuesta fetal.

4.2.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS ARRITMIAS FETALES ^(13, 15)

La arritmia fetal se define como una irregularidad en el ritmo cardíaco fetal no asociado a una contracción uterina, o un ritmo regular sostenido fuera del rango de 100-160 latidos/minuto.

Las arritmias fetales y las enfermedades del miocardio son las que con más frecuencia producen el cuadro congestivo en el feto. Las arritmias pueden ser sostenidas y no sostenidas. Las más frecuentes son las no sostenidas en 80% de los casos. Estas alteraciones del ritmo cardíaco, en general pasan desapercibidas por ser de carácter transitorio, desaparecen en forma espontánea antes del nacimiento o durante los primeros días de la vida extrauterina y son muy frecuentes en la forma de extrasistolia supraventricular. Una alteración estructural que favorece estas arritmias es el prolapso del septum interatrial.

Si existe enfermedad materna como la diabetes o el lupus eritematoso sistémico existe la posibilidad de trastornos del ritmo y la conducción fetales como el bloqueo atrioventricular completo. Si por alguna razón se detecta bloqueo de grado menor, será motivo de vigilancia ante la posibilidad de que éste avance.

Las arritmias sostenidas son las más detectadas por su carácter permanente. La forma más frecuente por ser parte también de la respuesta normal del feto cuando hay sufrimiento fetal es la taquicardia sinusal. En segundo término está la taquicardia supraventricular y le siguen la fibrilación y el flutter atrial. Si la arritmia es sostenida y la frecuencia cardíaca es elevada, hay falla cardíaca y edema. En estas taquiarritmias, su origen se atribuye a un mecanismo de reentrada.

La digoxina es el tratamiento de elección para la taquicardia supraventricular fetal porque mejora la contractilidad. Atraviesa la placenta sin dificultad alguna y es posible encontrar la misma concentración en el plasma materno y en la sangre del cordón. Las dosis maternas de digoxina se deben ajustar continuamente debido a los cambios del volumen de distribución y de la eliminación que se producen a lo largo del embarazo. Se recomienda la administración intravenosa las primeras 24 horas del tratamiento. La flecainida es el fármaco de segunda elección en el tratamiento de la taquicardia supraventricular. Es útil en los tratamientos de la taquicardia ventricular asociada a anomalías estructurales cardíacas o preexistencia de disfunciones del nódulo sinusal.

4.2.3. RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO ⁽¹³⁾

Se considera un recién nacido con un retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) aquel cuyo peso está situado por debajo del percentil 10 para su edad gestacional. El diagnóstico siempre se confirma postparto aunque la sospecha se realiza durante la gestación. La mayoría de los casos de RCIU es resultado de un pobre aporte de nutrientes y oxígeno al feto y puede comprometer la vida del feto. Los principios de tratamiento del RCIU se basan en: a) tratar la lesión de la placenta con aspirina o con aceite de pescado, b) incrementar el aporte de nutrientes y oxígeno, y c) aumentar el flujo sanguíneo uterino.

ASPIRINA. Inhibidor de la enzima cicloxigenasa que disminuye la producción de tromboxanos, consiguiendo un efecto antiagregante y la de prostaciclina aunque en menor medida. Como consecuencia se obtiene un aumento de la perfusión placentaria. Las dosis que se han estudiado van de 50 a 150 mg al día, decidiéndose a favor de las dosis más altas. A estas dosis se consigue inhibir la agregación plaquetaria sin afectar el endotelio vascular. En el neonato no se ha asociado a la prolongación del tiempo de protrombina ni al cierre del ductus.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3. El aceite de pescado o ácido eicosapentanoico (EPA) promueve el crecimiento fetal y previene la hipertensión de igual modo que la aspirina. El EPA es un antagonista competitivo del ácido araquidónico, precursor de tromboxanos o prostaciclina. Para alcanzar algún efecto es necesario administrar dosis muy altas (6-10 g/día) que presentan grandes problemas de tolerancia.

INCREMENTO DEL APORTE DE NUTRIENTES . Se pueden administrar a la madre, en el líquido amniótico o al feto directamente.

A la madre. Se han infundido soluciones de glucosa, fructosa, aminoácidos y grasas. Con la administración de soluciones de glucosa al 10% en el tercer trimestre de embarazo se observó un incremento de peso en el feto. En animales, la infusión de glucosa provoca un mayor consumo de oxígeno que resulta en una disminución de la PO_2 .

En el líquido amniótico. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento con soluciones de glucosa y aminoácidos y los controles. Se han realizado pocos estudios administrando soluciones de aminoácidos y los resultados obtenidos han sido variables.

Al feto. Se han administrado de forma experimental por vía intraperitoneal, sin evidencias significativas en el cambio de peso del feto.

Pero tiene los siguientes inconvenientes: 1) las infusiones de azúcares producen con mucha rapidez acidosis en el feto, 2) son necesarios accesos parenterales permanentes con lo que se incrementa el riesgo de infecciones, tanto cuando se administra a la madre, al líquido amniótico o al feto y 3) la infusión en el líquido amniótico es muy problemática en caso de oligohidramnios.

OXÍGENO. La disminución del flujo uteroplacental produce una disminución del flujo de oxígeno y de nutrientes al feto. Se ha probado administrar oxígeno al 55% humidificado a la madre. No se han observado diferencias significativas en el peso respecto al grupo no tratado.

AUMENTO DEL FLUJO SANGUÍNEO UTERINO. El reposo en cama en decúbito lateral izquierdo favorece el flujo sanguíneo uterino.

4.2.4. ISOINMUNIZACIÓN Rh ^(13, 16)

La enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido es consecuencia de la aparición de anticuerpos en la sangre de la madre (IgG), capaces de atravesar la placenta dirigidos contra los antígenos expresados en la superficie del hematíe fetal y que producen una hemólisis de los mismos. En general estos anticuerpos se han producido por contacto anterior con sangre no compatible principalmente del sistema Rh. La hemólisis puede provocar anemia intraútero e ictericia neonatal. Como consecuencia de la anemia, la hematopoyesis fetal aumenta, de manera que se encuentran eritroblastos (células inmaduras) en el torrente sanguíneo del feto, por lo que también se ha llamado a esta enfermedad eritroblastosis fetal.

El tratamiento de la embarazada isoinmunizada dependerá de las semanas de gestación. Así, hasta la semana 25-28 se procede a la plasmaféresis (2 plasmaféresis de 2000 ml a días alternos) y administración de inmunoglobulinas intravenosas inespecíficas a altas dosis (0,8 g/kg/día + 20 g dos días). Este tratamiento se repetirá cada 3 semanas hasta alcanzar la semana 25-28 de gestación.

A partir de entonces se procede a trasfunder al feto por funiculocentesis. La cantidad de sangre a administrar dependerá de la hemoglobina fetal y de la concentración de hemoglobina del donante.

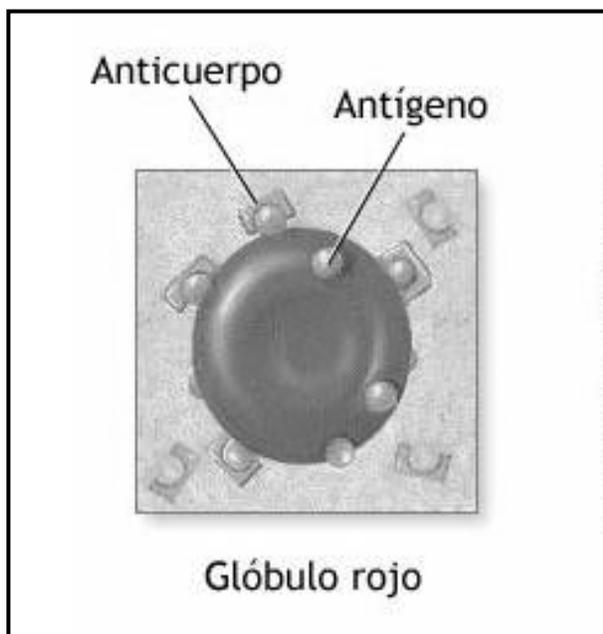


Figura 11. Anticuerpos

FACTORES A CONSIDERAR PARA EL USO DE FÁRMACOS EN EMBARAZO



5.1 FARMACOCINÉTICA (8, 17, 18)

Una vez que hemos visto los cambios fisiológicos que tienen lugar durante el embarazo, es fácil asociarlos con las manifestaciones y cambios que podemos esperar del comportamiento de un fármaco cuando se administra a una mujer gestante. 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 (Tabla 5).

La mayor parte de los estudios de la disposición materno-fetal de fármacos proviene de estudios realizados utilizando el modelo de oveja embarazada. En este modelo animal, se colocan diferentes 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.

Es evidente que el embarazo modifica la farmacocinética de los fármacos significativamente. Algunos fármacos han reducido sus niveles durante la gestación, indicando la necesidad de aumentar la dosis, otros fármacos consiguen dosis mas altas en embarazadas comparando con mujeres no gravidas.

La toxicidad de algunos fármacos (teofilina) podría ser incrementada entre gravidas debido a los cambios fisiológicos durante el embarazo. El mantenimiento de niveles terapéuticos eficaces de otros fármacos (anticonvulsionantes, antibióticos) podría ser necesario incrementar la dosis o programa durante el embarazo planteando las preocupaciones adicionales sobre toxicidad adicional.

5.1.1. FACTORES DEPENDIENTES DE LA MADRE (8)

ABSORCIÓN. La disminución de la motilidad gastrointestinal va a favorecer que exista un contacto durante más tiempo entre el medicamento y la mucosa gastrointestinal, lográndose una mayor tasa de absorción del fármaco, sobre todo en aquellas formas farmacéuticas de lenta disolución o liberación del principio activo. Así, en la mujer gestante se produce un

aumento en la absorción de calcio y hierro por este mecanismo. Además, en la embarazada existe una disminución de la producción de ácido clorhídrico (HCl), lo que va a producir un incremento relativo del pH (se hará más alcalino), con lo que los medicamentos ácidos se encontrarán principalmente ionizados y tendrán dificultad para atravesar la barrera intestinal (dificultad de absorción). Por el contrario, en pH alcalino, las bases se encontrarán no ionizadas y, por tanto, difundirán con mayor facilidad a través de la barrera intestinal (mayor absorción). Otro aspecto que interviene en la absorción oral de medicamentos en la embarazada es el ligero retraso en la velocidad de vaciado gástrico que experimentan éstas.

En administración pulmonar (inhaladores) hay que esperar un aumento de la absorción del fármaco, motivado en parte por el aumento del flujo sanguíneo pulmonar y en otra por el estado de hiperventilación provocado por la taquipnea fisiológica.

DISTRIBUCIÓN. La distribución del medicamento en el organismo de una mujer embarazada se ve influido por dos factores que van a producir efectos opuestos: 1) aumento del volumen plasmático circulante: al haber una mayor cantidad de plasma, habrá una menor concentración de fármaco por unidad de volumen tras la administración de una dosis fija de medicamento y 2) proteinuria fisiológica que conduce a una hipoproteinemia o disminución de la tasa de proteínas en plasma (principalmente albúmina). La disminución de los niveles de albúmina va a hacer que se incremente la fracción libre de los medicamentos, siendo especialmente importante en aquéllos con una elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas. Ya sabemos que la fracción de fármaco libre es la farmacológica y toxicológicamente activa, por ser la única que puede atravesar membranas, ya sea para acceder a sus puntos de acción o para ser eliminada.

METABOLISMO. El metabolismo hepático de primer paso no experimenta grandes cambios en la embarazada y salvo excepciones, no va a ser un factor que modifique el comportamiento previsto de un medicamento. Lo que sí se puede esperar es que se produzca un aumento de los fenómenos de inducción enzimática de forma endógena, motivados fundamentalmente, por el incremento de la tasa de progesterona en la gestante. La progesterona, comportándose como inductor enzimático, va a aumentar la tasa y la velocidad del metabolismo de otros fármacos (sobre todo, los que tienen un elevado índice de metabolismo hepático), conduciendo a una disminución de su semivida y, por consiguiente, de su acción.

También hay que tener presente que se pueden producir otras interferencias que vienen a distorsionar en sentido contrario lo comentado. Así, el aumento de los niveles de glucocorticoides que ocurren en la embarazada va a producir un aumento en el metabolismo de éstos, con lo que, de forma competitiva, los glucocorticoides van a “robar” recursos de metabolización a otros medicamentos, incrementándose la concentración de éstos en el organismo.

EXCRECIÓN. En la embarazada, los cambios en la función renal van a condicionar el ritmo y la cantidad de fármaco excretado. El aumento de volumen minuto va a conducir a un notable incremento del flujo sanguíneo renal, elevando, por consiguiente, el ritmo de filtración glomerular. La consecuencia lógica va a ser un aumento de la cantidad de fármaco excretado, con la consiguiente disminución de su concentración plasmática y de su semivida. Este aspecto es muy importante para aquellos fármacos que tienen un elevado porcentaje de eliminación renal, sirviendo de ejemplos característicos los digitálicos y los antibióticos. Hay que recordar que la excreción renal se va a ver, además, favorecida por el aumento de la fracción libre de fármaco que ocurre por la hipoproteinemia fisiológica. Si además nos encontramos en presencia de un medicamento hidrosoluble y con bajo peso molecular, las condiciones serán las óptimas para un aclaración eficaz y rápido del fármaco.

ABSORCIÓN	DISTRIBUCIÓN
<ul style="list-style-type: none"> ↳ Motilidad gastrointestinal (oral) ↳ Secreción de HCl: ↳ pH (oral) ↳ Velocidad de vaciado gástrico (oral) ↳ Flujo sanguíneo pulmonar (pulmonar) ↳ Hiperventilación (pulmonar) 	<ul style="list-style-type: none"> ↳ Volumen plasmático ↳ Proteínas
ELIMINACIÓN	
Metabolismo: No aumento del metabolismo del primer paso <ul style="list-style-type: none"> ↳ Progesterona: inductor enzimático ↳ Glucocorticoides Excreción: ↳ ritmo filtración glomerular, ↳ flujo sanguíneo renal	

TABLA 5. Cambios farmacocinéticos durante el embarazo.

5.1.2. PASO DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA PLACENTA ^(8,10,13,18,19)

Hasta ahora, hemos comprobado cómo los cambios que experimenta una mujer embarazada en su organismo son capaces de modificar la respuesta o el comportamiento de un medicamento. Ahora bien, de igual importancia son aquellos otros factores que no dependen de la madre directamente, sino de circunstancias ajenas a ella.

La placenta, que es el “intermediario” entre la madre y el feto en el intercambio de sustancias, va a jugar un papel primordial en el paso de fármacos a través suyo. Se ha demostrado que la placenta tiene la capacidad de metabolizar fármacos o 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. No se puede suponer que todos los fármacos se transfieran 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 a su liposolubilidad y fijación específica en sitios receptores fetales. Muchos receptores en el sistema nervioso central y otros órganos fetales aparecen tempranamente durante el embarazo.

Los procesos básicos por los que una sustancia atraviesa la placenta y accede al feto son semejantes a los que ocurren en los adultos. La mayor parte de los fármacos atraviesan la placenta por difusión pasiva (la ecuación de Fick describe que la transferencia de sustancias por difusión simple) por ejemplo la morfina, barbitúricos, anestésicos generales, entre otros; sin embargo, existen para ciertas sustancias mecanismos de transporte facilitado (glucosa) e incluso de transporte activo (iones y aminoácidos).

Durante la fase de crecimiento placentario, la superficie vellosa periférica se incrementa de 3.7 m² en la semana 25 a 11 m² durante el último mes de gestación. Sin embargo, la superficie real de intercambio entre la madre y el feto disminuyen de 92 m² a 67 m² en el mismo periodo, a causa de una disminución en la densidad de microvellosidades.

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 μm al inicio de la gestación, hasta 40 μm en la gestación tardía. El grosor del sincitiotrofoblasto disminuye de 10 μm a 1.7 μm al final del embarazo. Las membranas vasculosiniciales se desarrollan al término y es en estas regiones donde el trofoblasto adelgazado está en contacto estrecho con la pared vascular fetal. La placenta humana contiene diversos sistemas enzimáticos

incluyendo aquellos responsables de la conjugación, hidrólisis, reducción y oxidación de fármacos. Estos sistemas están involucrados principalmente con el metabolismo de esteroides endógenos.

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.

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

FACTORES PLACENTARIOS QUE INFLUYEN EN LA TRANSFERENCIA DE FÁRMACOS

Superficie de intercambio. La superficie de las vellosidades coriales aumenta progresivamente a medida que avanza la gestación. La aproximación creciente entre las dos circulaciones, resultado de la simplificación en la barrera histológica que las separa, favorece la difusión simple de los nutrientes.

Distancia de intercambio. En la etapa embrionaria y fetal precoz, la distancia entre la sangre materna y fetal es considerable debido al abundante estroma de las vellosidades coriales y del doble estrato citotrofoblástico y sincitial, pero al final del embarazo existe sólo una simple capa de células sincitiales.

Permeabilidad. Para cada sustancia existe una constante de difusión que corresponde a la cantidad de soluto transferido por unidad de tiempo. Esta constante depende de las características de cada sustancia.

Biotransformación de fármacos. La placenta sintetiza, metaboliza y transfiere una amplia variedad de sustancias endógenas, pero también presenta capacidad de biotransformar moléculas exógenas. Como resultado, la naturaleza de los compuestos que alcanzan al feto depende en cierta medida de las reacciones de biotransformación placentaria.

CARACTERÍSTICAS DEL FÁRMACO

Tamaño de la molécula. Las sustancias de peso inferior a 500-700 daltons atraviesan la placenta fácilmente, con más rapidez cuanto más pequeño sea su peso molecular.

Ionización. Las moléculas sin carga eléctrica atraviesan la placenta con mayor facilidad que otras del mismo tamaño pero con carga. El pH del plasma fetal casi siempre es ligeramente ácido (0.1-0.15 unidades de pH inferior al pH materno), por tanto las sustancias básicas tienden a pasar hacia el feto donde estarán ionizadas, y más estables y las ácidas quedarán en el plasma materno. Este efecto se incrementa en caso de acidosis fetal.

Liposolubilidad. Las sustancias liposolubles atraviesan la placenta con más facilidad que las hidrosolubles. Las liposolubles difunden por la membrana celular y las hidrosolubles deben filtrarse por los poros de contenido acuoso que hay entre las células. En general se ha observado que las sustancias que se absorben bien por vía oral cruzan la placenta fácilmente, y las que se administran por vía parenteral atraviesan la placenta lentamente y no alcanzan concentraciones terapéuticas fetales.

Unión a proteínas plasmáticas. Sólo las sustancias libres no unidas a proteínas plasmáticas son capaces de cruzar la placenta. La concentración plasmática de albúmina en la madre decrece a medida que avanza la gestación mientras que la concentración de albúmina fetal va aumentando. Por tanto la concentración de fármaco libre también va aumentando en la madre y tiene más capacidad de atravesar la placenta. Por otra parte, la afinidad de las proteínas fetales es menor que en el adulto y por tanto en el feto puede haber más fracción de fármaco libre.

Estereoespecificidad. Las formas naturales de los estereoisómeros se transfieren con más facilidad que el resto.

Desaminación. Hay enzimas placentarias que pueden modificar la transferencia de ciertas sustancias mediante un proceso de desaminación.

PERFUSIÓN PLACENTARIA

La tasa de flujo sanguíneo y umbilical aumenta progresivamente a medida que avanza la gestación. La transferencia de los fármacos no ionizados y lipofílicos, está determinada por el flujo uterino. A lo largo del embarazo el flujo va aumentando para suministrar al feto nutrientes y oxígeno a medida que va creciendo. El incremento del paso de nutrientes incrementa también el paso de fármacos.

Respecto al paso de fármacos a través de la barrera placentaria (BP), lo más importante no es si el fármaco pasa o no la barrera, sino a qué velocidad y en qué proporción lo hace. En lo referente a estos, los factores que determinan su paso son similares a los principios que se aplican al paso de barreras celulares en otras partes del cuerpo.

5.1.3. FETO ⁽¹⁸⁾

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 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. Conforme avanza la edad gestacional, el pH intracelular fetal se hace más ácido, con el potencial atrapamiento de bases débiles tales como el verapamil. Durante el embarazo también puede ocurrir variaciones en la unión a proteínas fetales. La concentración de la glucoproteína ácida- α 1 la cual une fármacos lipofílicos ácidos, disminuye en el feto en relación con la madre a lo largo del embarazo,

siendo significativa 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 esta 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.

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. El primer sistema que se expresa es el citocromo P-450; más activo en la glándula adrenal fetal que en el hígado y también esta 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. El alcohol deshidrogenasa se expresa durante las primeras 6 semanas de gestación.

Los fetos humanos generalmente tienen bien desarrollada la actividad enzimática de conjugación, excepto por la glucuronidación, la cual continua baja hasta poco después del término. 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 eliminación es fundamentalmente placentaria, pudiendo en ocasiones bioactivarse ciertos fármacos que quedan retenidos en el feto por no poder atravesar la barrera placentaria en dirección a la madre. También existe una eliminación renal por la orina fetal, que es evacuada al liquido amniótico; en este caso, se suele producir un fenómeno de recirculación de fármaco y metabolitos, debido al hecho fisiológico de la continua deglución del líquido amniótico por parte del feto.

5.1.4. MODELO FARMACOCINÉTICO PARA LA UNIDAD MATERNO FETAL (18, 20)

Un modelo farmacocinético es un modo de representación esquemática, corriente bajo forma matemática o simbólica de la evolución in vivo experimentalmente observada como consecuencia de la administración de un medicamento. El modelo describe y explica los datos experimentales y reduce un gran número de estos datos a un pequeño número de parámetros estandarizados. El modelo permite, por tanto: a) prever los resultados de experiencias todavía no realizadas; b) sugerir protocolos experimentales aún no tenidos en cuenta; c) simular al evolución cronológica de cantidades de fármaco y/o metabolitos, en regiones del organismo no accesibles a la experimentación; d) proponer esquemas terapéuticos o posologías adaptadas a cada enfermo y e) simular la influencia de diversas formas galénicas sobre la evolución cuantitativa del destino in vivo del principio activo.

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.

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 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 (Figura 12). Existen dos modelos de este tipo: 1) el fármaco es eliminado solo por la madre y 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. La concentración fetal del fármaco será menor que la de la madre 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 y 3) el feto o la placenta biotransforman al fármaco.

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 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.

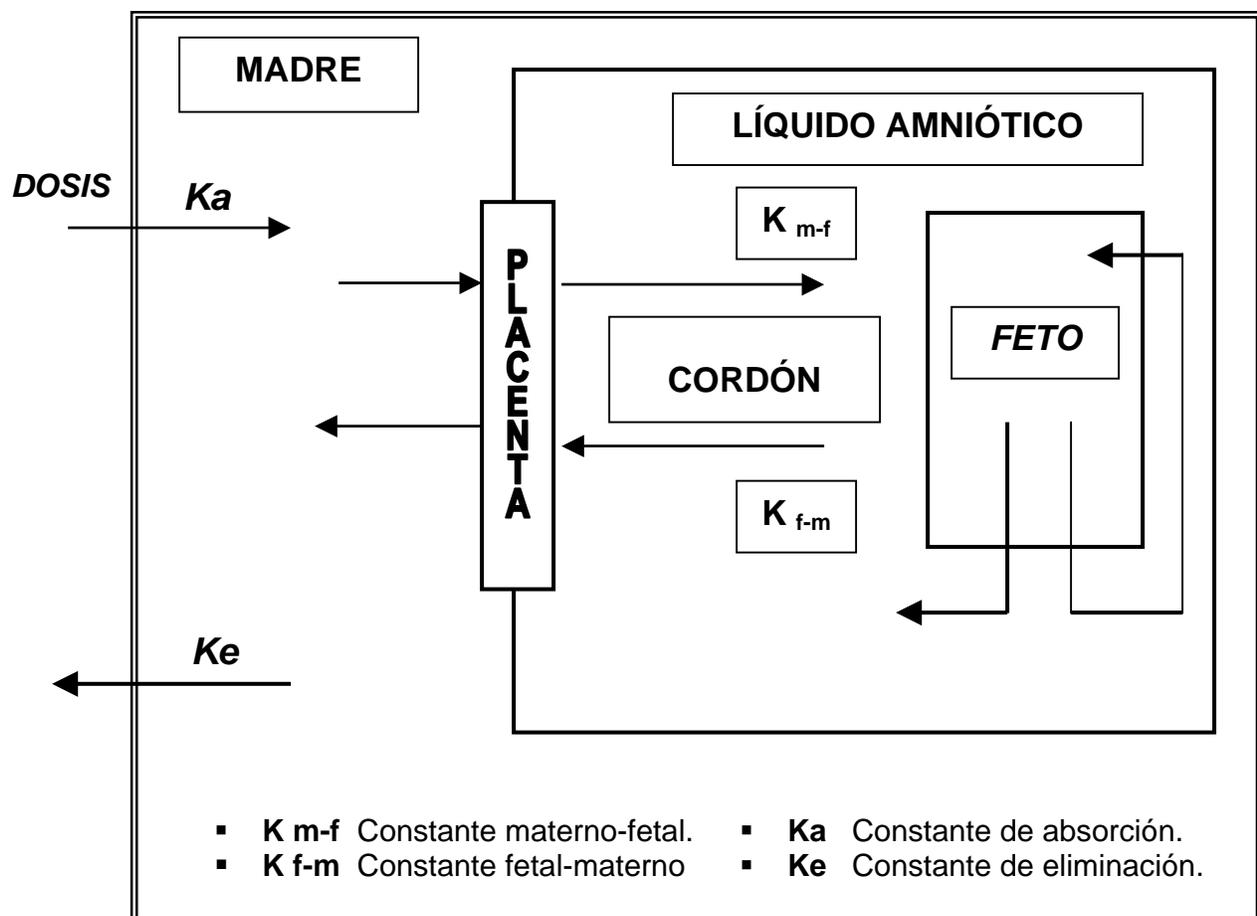


Figura 12. Sistema Multicompartmental de la unión Materno - Placento - Fetal

5.2 TERATOLOGÍA

5.2.1. DEFINICIONES (5,21)

Aunque pocos fármacos se han relacionado directamente con defectos de nacimiento, hay muchos bajo sospecha y más aun de los que se piensa que causan efectos prenatales que no aparecen en el recién nacido, sino mucho después. Hoy en día se conoce que al menos el 5% de las malformaciones congénitas están relacionadas con el uso de fármacos, sin incluir aquellas mujeres que están expuestas a reactivos químicos, solventes, etc., cuyo riesgo de malformaciones en sus hijos es dos o tres veces mayor.

La **teratología** estudia, entre otros cometidos, los defectos causados por los agentes teratogénos. Un teratogénos se define como cualquier sustancia, microorganismo agente físico o estado de deficiencia presente durante la vida embrionaria o fetal, capaz de producir una estructura o función anormal en el momento del nacimiento e incluso posterior a este.

La palabra **teratógeno** deriva del termino griego *teratos*, que significa monstruo. Debido a que esta derivación hace referencia a los defectos obvios y visibles, un teratógeno se define en forma mas precisa si se le considera un agente que produce malformaciones estructurales. Si el reconocimiento de una malformación estructural al nacer es sencillo, es más probable que se sospeche su asociación con un agente específico.

Pruebas teratologicas en roedores y conejos es usualmente requerido antes de que un nuevo fármaco sea aprobado para comercializarse. Tales pruebas preclínicas proporcionan medios importantes de reconocer los tratamientos que pueden tener potencial teratogénico en embarazos humanos. Sin embargo, estudios preclínicos no son siempre predictivos de que ocurre en humanos, ambos “falsos-positivos” y “falsos negativos” ocurren. Esto es, por lo tanto esencial llevar a acabo estudios de los resultados de las embarazadas en mujeres quienes han sido tratadas por un fármaco en particular para determinar el riesgo teratogénico o inocuidad en humanos. Las oportunidades de reunir datos humanos de desarrollo y toxicidad reproductiva son generalmente limitadas antes de que un fármaco sea aprobado, pero esto es frecuentemente posible obtener tales datos después que el fármaco es comercializado.

La teratogenidad de un medicamento no solo se reduce a las malformaciones congénitas, en un sentido amplio, sino que incluye alteraciones en el desarrollo que pueden manifestarse por:

1) Muerte en el útero, 2) Déficit y desviaciones funcionales Y 3) neoplasias, que a veces aparecen muchos años después de la contaminación.

Para que un agente se le considere como teratógeno, el defecto debe caracterizarse por completo. Hay una gran variedad de factores genéticos y ambientales que pueden producir la misma malformación. Por ejemplo, aunque el labio leporino y el paladar hendido se asocian con la exposición prenatal a la hidantoina, también hay mas de 300 causas genéticas conocidas. Las malformaciones idénticas debida a etiologías diferentes se denominan *fenocopias* . Por lo general, es más fácil comprobar la causa cuando una exposición aun fármaco infrecuente produce malformación poco habitual, cuando se reconocen por lo menos tres casos y cuando la malformación es relativamente severa.

También el agente debe cruzar la placenta. El fármaco o sustancia química debe cruzar en dosis suficientes como para influir en forma directa el desarrollo fetal o como para alterar el metabolismo de la madre o de la placenta de modo que ejerza un efecto indirecto sobre el feto. La transferencia placentaria depende del metabolismo de la madre, de la unión a proteínas y almacenamiento, el tamaño molecular, la carga eléctrica y liposolubilidad.

Además, el tejido placentario contienen un conjunto de enzimas, dentro de las cuales se incluye la citocromo P-450, que puede metabolizar sustancia patógenas y posee una membrana bastante gruesa durante el primer trimestre, lo cual lentifica la difusión. Estos requisitos se comprenden si se observa los análogos de la vitamina A. El *isotretinoide* que se administra para el acne quistico cruza la placenta con rapidez, y produce malformaciones fetales severas, mientras que su forma tópica, la *tretionina*, no absorbe en grado apreciable y, por lo tanto, no presenta efectos aparentes sobre el feto.

En un estudio (468 fármacos) se encontró que el riesgo teratogénico en embarazo humano era todavía indeterminado para el 91.2% de los fármacos para los tratamientos aprobados en los estados unidos entre 1980 y 2000. La proporción de los tratamientos clasificados teniendo un indeterminado riesgo teratogénico esta mas que 80% para fármacos aprobados para comercializarse 0-4, 5-9, 10-14, o 15-20 años.

El tratamiento de mujeres embarazadas solo una pequeña fracción 2.4% de los 468 fármacos han sido asociados con un substancial riesgo teratogénico, pero este tomo un promedio de 6 años después de ser aprobado por la FDA. Solamente el 6.4% de estos fármaco han

demostrado producir no mas que un mínimo riesgo teratogénico en embarazos humanos., esto tomo un promedio de 9 años después de su aprobación de la FDA.

5.2.2. EFECTOS DE LOS FARMACOS SOBRE EL FETO ^(3, 5, 22)

Los fármacos pueden influir en el desarrollo fetal en tres estadios diferentes (Figura 13).

PERIODO PREIMPLANTATORIO. Entre las dos semanas de fertilización e implantación. La susceptibilidad del niño para la agresión química se inicia desde la concepción, en un momento en el que la mujer no sabe que esta embarazada, pues esta fase tiene lugar antes de la primera “falta“, por lo que es difícil prevenir la administración de sustancias toxicas a la madre. La agresión precoz en esta fase posee grandes posibilidades de ser letal y que el embarazo no continúe, probablemente de una forma subclínica, sin que la madre lo perciba. En este periodo el cigoto sé cliva y las células se dividen en masa de células externas e internas. Por lo general, una noxa que dañe un gran numero de células causaría la muerte del embrión. Si solo se dañara un pequeño numero, suele ser posible la compensación y un desarrollo continuo normal.

PERIODO EMBRIONARIO. Desde la segunda semana hasta la octava semana. Es el más crucial con respecto a las malformaciones estructurales, ya que incluye la **organogénesis**. Por lo que ha de recomendarse la supresión de toda medicación, no estrictamente necesaria, a toda mujer en condiciones de quedar embarazada, ya en la primera falta.

En este periodo afectan los procesos de diferenciación morfológica, y, por tanto, los fármacos que interfieren este proceso, producen las anormalidades estructuralmente mas groseras: falta de miembros (focomelias), anomalías cardiacas, anomalías craneofaciales, agenesias varias, cegueras, sorderas, etc..

El corazón presenta su desarrollo estructural principal entre las 3.5 y las 6 semanas, y se forma por completa a las 8 semanas. Los fármacos que se asocian con malformaciones cardíacas solo pueden ejercer su efecto si se ingieren durante este periodo. Significa que si un embarazo se diagnostica a las 10 semanas y la mujer tomaba un teratógeno cardiaco conocido, no hay ninguna ventaja si se suspende el fármaco.

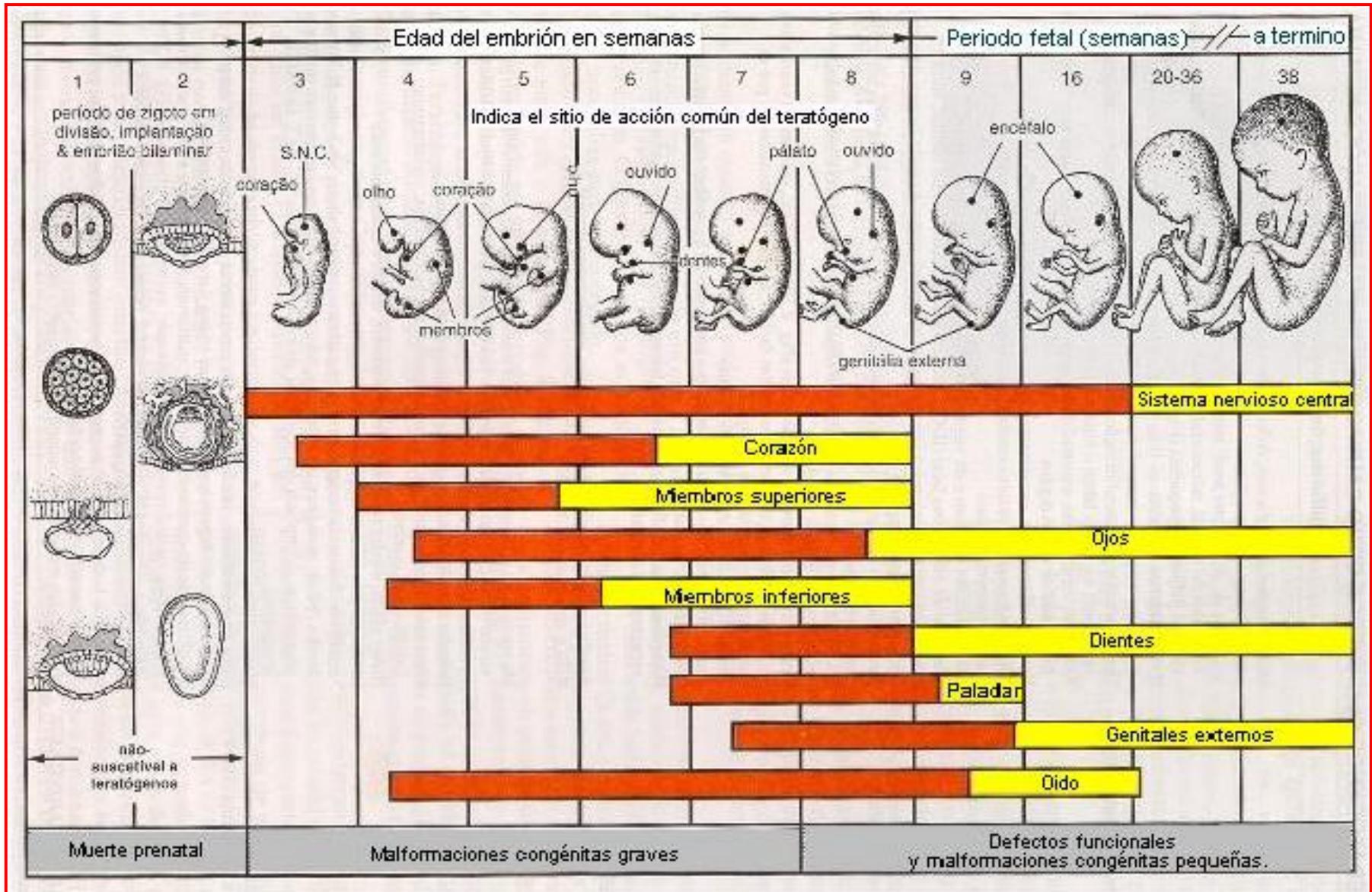


Figura 13. Periodos críticos

PERIODO FETAL. Desde la novena semana hasta el término. Durante el periodo fetal continúa la maduración importante para el desarrollo funcional, pero el feto aún es vulnerable. Solo los sistemas cuyo desarrollo no está terminado (esencialmente SNC y endocrino), permanecen sensibles a las agresiones químicas. Aunque el daño es menos probable, es todavía posible y, por tanto, no se aconseja el uso incontrolado de fármacos en este periodo. Claros son los efectos nocivos en esta fase de los antitiroideos (pudiendo dar hipertiroidismo fetal o neonatal), los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (como la indometacina y la aspirina a grandes dosis, que pueden provocar cierres prematuros del “ ductus arteriosus “), los depresores del SNC (morfina y benzodiazepinas, dadas al final de embarazo, causan depresión respiratoria, hipotensión e hipotonía neonatal), las sustancias que producen farmacodependencia (heroína, fenobarbital, benzodiazepinas, etanol etc., pueden dar síndromes de abstinencia en el recién nacido). También se ha demostrado que el tabaco produce una importante reducción en el peso del recién nacido y que las tetraciclinas administradas en este periodo se depositan en los huesos y en los dientes, pudiendo provocar inhibición del crecimiento óseo del feto y del recién nacido.

Los síndromes asociados con la exposición a fármacos se denominan de acuerdo con estos periodos, es decir que los efectos principales que se producen dentro de las primeras 8 semanas generan una **embriopatía**; los que se presentan después de las 8 semanas, una **fetopatía** (Figura 12).

5.2.3. MECANISMOS GENÉTICOS Y FISIOLÓGICOS DE TERATOGENICIDAD ⁽⁵⁾

Es probable que los teratógenos actúen mediante la alteración de procesos patogénicos específicos, lo que genera muerte celular, alteración del crecimiento tisular, diferenciación celular anormal o alteración del desarrollo anormal. No se conoce el mecanismo por el cual la mayor parte de los teratógenos altera estos procesos. Se infirieron los mecanismos probables para varios agentes a partir de las observaciones clínicas y de la investigación en animales. Algunos comprometen uno o más de estos procesos y la combinación de los fármacos puede producir una acción aditiva. Dos mecanismos establecidos de teratogenia son la alteración del metabolismo del ácido fólico y la producción de intermediarios oxidativos.

ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DEL ACIDO FOLICO. Se cree que varias malformaciones congénitas, dentro de las que se incluyen los defectos del tubo neuronal, los trastornos cardiacos, el labio leporino y el paladar hendido, provendrían de alteraciones en las vías metabólicas del ácido fólico. Este es esencial para la producción de metionina, que es cofactor de la síntesis del RNA y del DNA, y se requiere para la metilación de las proteínas, lípidos y la mielina. Tanto la hidantoína, como la carbamazepina, el ácido valpróico y el fenobarbital afectan la absorción del folato o actúan como antagonistas. Puede haber una relación entre los niveles preconceptionales bajos de folato en mujeres epilépticas y las malformaciones fetales. El suplemento de folato periconcepcional disminuye las malformaciones en la descendencia expuesta a tratamientos maternos con anticonvulsivos.

INTERMEDIARIOS OXIDATIVOS. Hidantoína, carbamazepina y fenobarbital se metabolizan por acción de microsomas que generan radicales óxidos o epóxidos. Estos intermediarios oxidativos se detoxifican mediante la *hidrolasa de los epóxidos* citoplasmática. El feto produce radicales óxidos a partir de los anticonvulsivos, pero, como la actividad de la hidrolasa de los epóxidos fetal es débil, los intermediarios oxidativos se acumulan en el tejido fetal. Estos radicales libres oxidativos poseen efectos carcinogénicos, mutagénicos y otros efectos tóxicos. Estos se relacionan con las dosis y aumenta si se realiza un tratamiento con varios fármacos. El daño que producen los intermediarios tóxicos puede similar al que generan otros teratógenos.

Debido a que los procesos fisiológicos anómalos se producen en varias células distintas de los tejidos, la exposición a los teratógenos suele generar efectos diversos. En cambio, los fármacos diferentes que alteran los mismos procesos fisiopatológicos pueden producir fenotipos similares. El síndrome de la hidantoína fetal describe estas gestaciones. La exposición puede producir una combinación de una deficiencia en el crecimiento, una deficiencia mental fronteriza, malformaciones craneofaciales, hipoplasia de las falanges distales y pezones muy espaciados. Este fenotipo también se debe a la exposición prenatal a la carbamazepina, que es similar al síndrome alcohólico fetal.

EFFECTOS DE LAS ENFERMEDADES DE LA MADRE. La interacción entre la enfermedad de la madre y la genética materna y fetal determinara los efectos de algunos fármacos. Un ejemplo de estos se presenta cuando, las mujeres alcohólicas suelen nutrirse mal y en general abusan de drogas. Los fetos que se exponen a estas influencias adversas combinadas tendrán un riesgo de malformaciones mas elevado que los que se expusieron solo al alcohol. Los factores hereditario y socioeconómicos parecen influenciar el desarrollo de las malformaciones congénitas en los descendientes de mujeres epilépticas. Además, las no tratadas presentan un riesgo elevado de malformaciones fetales.

COMPOSICIÓN GENETICA DEL FETO. Es probable que varias malformaciones que en el presente se clasifican como multifactoriales se debieran a la interacción entre el medio ambiente y algunos genes alterados. Un ejemplo de estos es, los fetos que se exponen a la hidantoina tienen mayores posibilidades de desarrollar malformaciones si son homocigotos para una mutación de un gen que producen niveles bajos en grado anormal de epóxido hidrolasa. Otro ejemplo es la asociación comunicada entre el tabaquismo y el paladar hendido aislado, pero solo se observa en individuos con un polimorfismo poco frecuente en el gen del factor de crecimiento transformador $\alpha - 1$. El riesgo de hendiduras en los individuos con estos alelos aumenta entre dos y siete veces.

EXPOSICIÓN DEL PADRE. Es probable que la exposición del padre a drogas o influencias ambientales aumente el riesgo de una evolución fetal adversa. Se postularon dos mecanismos. Uno corresponde a la inducción de una mutación de un gen o de una alteración en un cromosoma del espermatozoide. Como el proceso a través del cual las células germinales maduran para transformarse en espermatogonias funcionales dura 64 días, la exposición a drogas en cualquier momento durante esos dos meses antes de la concepción podría generar una mutación. Una segunda posibilidad es que haya una droga en el líquido seminal que logre exponerse en el feto durante la relación sexual. La tercera posibilidad corresponde a que la exposición de las células germinales masculinas a drogas o agentes ambientales altere la impronta genómica o cause cambios en la expresión de los genes.

Algunos trabajos apoyan estas hipótesis. En los seres humanos, la exposición del padre al mercurio, el carbón, los solventes, los pesticidas, los gases anestésicos o los hidrocarburos ambientales se asocio con abortos tempranos, aunque esta información es de calidad variable. Se comunico que los descendientes de los hombres que trabajan en industrias de arte o textiles tienen riesgo mas elevado de recién nacidos muertos, partos pretérmino y restricción del crecimiento. Entre otros que podrían presentar un riesgo mas elevado de malformaciones fetales congénitas se incluyen porteros, carpinteros, bomberos, los que trabajan en imprentas y los pintores. No se observaron evoluciones adversas asociadas con la exposición del padre a fármacos terapéuticos o a drogas de abuso, a radiación atómica o al agente naranja.

5.2.4. TERATÓGENOS CONOCIDOS (3, 5, 10, 11, 23, 24, 25)

Hay un numero pequeño de drogas o fármacos bajo sospecha en los que se comprobó teratogenicidad en los seres humanos. Debería considerarse que los fármacos nuevos o poco utilizados podrían poseer potencial teratogénico y solo debían administrarse durante el embarazo si los beneficios superan los riesgos teóricos (Tabla 6).

FÁRMACOS O DROGAS	ANOMALIAS CONGENITAS MÁS COMUNES
<i>Ácido valpróico</i>	Anormalidades craneofaciales; DTN, con frecuencia hidrocefalia ; defectos cardiacos y del esqueleto.
<i>Alcohol</i>	Síndrome alcohólico fetal (SAF); retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), retraso mental, microcefalia; anomalías oculares; anormalidades articulares; hendiduras palpebrales estrechas.
<i>Andrógenos y dosis altas de progestágenos</i>	Grados variables de masculinización de fetos femeninos; genitales externos ambiguos que originan fusión labial e hipertrofia del clítoris.

Tabla 6. Teratógenos y anomalías que causan de nacimiento en humanos

FÁRMACOS O DROGAS	ANOMALIAS CONGENITAS MÁS COMUNES
<i>Aminopterina</i>	RCIU; defectos esqueléticos; malformaciones del SNC, en especial meroanencefalia (ausencia de la mayor parte del cerebro).
<i>Busulfan</i>	Disminución del crecimiento; anomalías esqueléticas; opacidades corneales; paladar hendido; hipoplasia de diversos órganos
<i>Carbonato de litio</i>	Diversas anomalías que suelen incluir corazón y grandes vasos.
<i>Cocaína</i>	RCIU; microcefalia; infarto cerebral; anomalías urogenitales; alteraciones neuroconductuales.
<i>Dietilestilbestrol</i>	Anomalías del útero, vagina, erosiones cervicales y rebordes.
<i>Fenitoína</i>	Síndrome fetal por hidantoina (SFH); RCIU; microcefalia; retraso mental; sutura metópica con reborde; pliegues epicantales internos; ptosis plapebral; puente nasal ancho deprimido; hipoplasia falángica.
<i>Isotretinoína (ácido 13 – cis- retinoico)</i>	Anomalías craneofaciales; defectos del tubo neural (DTN), como espina bifida quística; defectos cardiovasculares.
<i>Metotrexato</i>	Malformaciones múltiples, en especial del esqueleto, que incluyen cara, cráneo, miembros y columna vertebral.
<i>Talidomina</i>	Desarrollo anormal de miembros, por ejemplo meromelia (ausencia parcial) y amelia (ausencia total); anomalías faciales; anomalías sistémicas, por ejemplo defectos cardíacos y renales.
<i>Tetraciclina</i>	Tinción dental; hipoplasia del esmalte.
<i>Trimetadiona</i>	Retraso del desarrollo, cejas en V; orejas de implantación baja; labio, paladar o ambos hendidos.
<i>Warfarina</i>	Hipoplasia nasal; epifisis punteadas; falanges hipoplásicas; anomalías oculares; retraso mental.

Continuación de Tabla 6. Teratógenos y anomalías que causan de nacimiento en humanos

ALCOHOL. El alcohol se considera el principal teratógeno. El consumo de alcohol durante la gestación es la causa más frecuente de retraso mental en Estados Unidos y es responsable de hasta el 5% de todas las anomalías congénitas. Su uso varía de acuerdo con la población, pero se comunicó que su prevalencia sería del 1 al 2%. Los efectos fetales del abuso del alcohol se conocen por lo menos desde 1800. El alcohol y su principal metabolito, el acetaldehído, alteran directamente la fisiología fetal durante todo el embarazo. Los estudios animales han demostrado que los fetos expuestos al alcohol se produce una disminución de la síntesis de proteínas y ADN, un deterioro del transporte de aminoácidos a través de la placenta, una alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono y una inhibición de la migración celular. La malnutrición fetal puede ser la consecuencia de la ingestión alcohólica materna, ya sea como efecto directo o secundario a la hipoglucemia materna inducida por el alcohol. Puede producirse hipoxia fetal crónica y asfixia. Se han observado niveles elevados de eritropoyetina en la sangre del cordón de niños nacidos de mujeres alcohólicas y se consideran un indicio indirecto de hipoxemia fetal crónica.

En 1968, Lemoine y col. comunicaron el amplio espectro de malformaciones fetales asociadas con el alcohol, que culminan en lo que en la actualidad se denomina **síndrome alcohólico fetal**. De acuerdo con la información del Birth Defects Monitoring Program, la frecuencia del síndrome aumento de 1 cada 10,000 nacimientos en 1989 a más de 6 cada 10,000 nacimientos en 1993 (Centres for Disease Control and Prevention, 1995). En forma típica, el niño afectado presenta hiperactividad e irritabilidad persistente durante los primeros años. Luego, se observa retardo en el desarrollo, deficiencia en el crecimiento, grado variable de retraso mental, hiperactividad, mala coordinación y características faciales como labio superior delgado, puente nasal aplanado, nariz corta, tejidos, hendiduras palpebrales cortas, hipoplasia centro facial, micrognatia. Son frecuentes los trastornos cardíacos y articulares congénitos.

Se realizó un estudio en mujeres embarazadas que consumían alcohol y un grupo control que no lo hacía. Los resultados que se obtuvieron fueron que los fetos expuestos al alcohol consumido por la madre presenta una frecuencia significativamente más alta de sobresaltos espontáneos (rápidos movimientos permanentes, iniciando en las extremidades y extendiéndose a través del cuerpo), comparados con los fetos de madres que no consumieron alcohol. Había un efecto importante en la edad gestacional. Conforme la gestación avanzaba los fetos presentaban pocos sobresaltos. Mientras hay una mínima disminución en el número de sobresaltos observados a través de la gestación, en fetos no expuestos al alcohol, hay una disminución mucho más grande para los fetos expuestos a alcohol.

El consumo de alcohol durante el embarazo afecta el desarrollo del feto y SNC. adversamente y puede conducir a la exposición de trastornos conductuales y déficit cognitivos en el periodo postnatal. Los sobresaltos fetales han sido vinculados con la raíz funcional del cerebro, y la observación de anormalidades fetales, sobresaltos, puede indicar un grado de disfunción en la raíz del cerebro presentado por la exposición a alcohol. La exposición prenatal al alcohol resulta en un retraso de la maduración y sobresaltos espontáneos en los fetos, con un pequeño pero significativo efecto permanente.

Dosis de exposición. Nunca se estableció un umbral de dosis seguro para el uso de alcohol durante el embarazo. Las mujeres con riesgos mas elevados de tener niños afectados son las que ingieren grandes cantidades en forma crónica y las comprometidas con la bebida en exceso esporádica. Aunque algunos trabajos indican que puede producirse un daño fetal al consumir solo 1 o 2 tragos por día, los efectos de la bebida excesiva esporádica pueden oscurecerse si se calcula un promedio diario de consumo de alcohol. Jacobson y col. (1993) comunicaron que el umbral por debajo del que no se presentaban efectos relacionados con el alcohol era de 15 gramos de alcohol absoluto por día; sin embargo, también establecieron que la mayor parte de las mujeres con niños afectados en realidad tomaba entre 4 y 6 tragos por ocasión, lo cual generaba un promedio diario más bajo. Luego, Jacobson y col. (1998) hallaron que el 80% de los niños con discapacidades funcionales nació de mujeres que tomaban mas de cinco tragos por ocasión, varas veces a la semana.

Por tanto, los efectos del alcohol parecen ser difásicos, con una dosis - respuesta lineal observada solo una vez que se supera el umbral de seis tragos por ocasión. Las mujeres alcohólicas que toman ocho o más tragos durante el embarazo presentan un riesgo entre el 30 y el 50% de tener un niño con todas las características del síndrome alcohólico fetal.

El cese temprano en el consumo de alcohol puede disminuir algunos de los efectos. Además, la exposición prenatal al alcohol aumentará el riesgo de complicaciones en el embarazo, como de hemorragia intraventricular y de daño en la materia blanca del cerebro en los neonatos pretérmino. La edad de la madre puede contribuir en forma independiente con el aumento del riesgo fetal. Jacobson y col. (1998) consideraron que la susceptibilidad podría provenir de los aumentos relacionados con la edad en la tasa de grasa-agua del cuerpo y en la tasa mas rápida de metabolismo de alcohol en la mujer mayor.

El síndrome alcohólico fetal no puede diagnosticarse antes del nacimiento. Pesutte y col. (1996) comunicaron que no había una correlación entre el uso de alcohol y las mediciones faciales e intracraneanas detectables mediante ecografía en 167 mujeres de alto riesgo en comparación con los controles. Mientras los trastornos cardiacos y el labio leporino pueden diagnosticarse mediante ecografía, la falta de diagnóstico de malformaciones en órganos importantes no evita la presencia de otros efectos del alcohol.

A pesar de la información precedente, no se puede recomendar siquiera un nivel bajo de alcohol durante el embarazo. Mas allá de la variación individual en la "dosis umbral", hay variables de confusión con la edad de la madre, con la exposición a otros fármacos o a factores ambientales y con las complicaciones del embarazo. Si embargo, puede utilizarse la información para tranquilizar a las mujeres que expusieron a sus fetos en forma inadvertida a niveles bajos de alcohol.

FÁRMACOS ANTICONVULSIONANTES. Se estableció con certeza que las mujeres con epilepsia presentan un riesgo elevado de malformaciones fetales, incluso sino se exponen a fármacos anticonvulsionantes. Dentro de los trastornos comunicados con mayor frecuencia, mas allá de que la madre tomara la medicación, se incluyen las hendiduras orofaciales y los trastornos cardiacos congénitos. Las hendiduras se presentan con una frecuencia casi 10 veces mayor en la población general. Meadow (1968) comunicó por primera vez la asociación entre las malformaciones faciales menores y la exposición a fármacos. La mayor parte de los trabajos a partir de allí apoyaron que el uso de anticonvulsionantes se desarrolla en forma directa con la evolución fetal adversa, con un riesgo que aumentaba en forma directa si se incrementaba el número de fármacos. Las malformaciones prevalecen mas si las concentraciones de los anticonvulsionantes son elevadas y la politerapia implica un riesgo mas elevado que la monoterapia.

Fenitoina. Hanson y Smith (1975) comunicaron por primera vez que estos anticonvulsionantes de prescripción frecuentemente causaban defectos craneofaciales, malformaciones de los miembros y deficiencia mental. Hanson y col (1976) calcularon que entre el 7 y el 10% de los lactantes expuestos tenían suficientes características del síndrome de hidantoina fetal como para reconocerlo durante la infancia, mientras que un tercio mostraba malformaciones craneofaciales y digitales menores. Kelly (1984) confirmo estas estimaciones y Scolnik y col.

(1994) también describieron un coeficiente intelectual (CI) global mas bajo en los niños expuestos a la fenitoina en comparación con los controles. La teratogenicidad recibe una influencia intensa de la composición genética fetal, ya que si hay la incapacidad de producir niveles normales de epóxido hidrolasa, el riesgo aumenta. Esto explica en parte las observaciones de Van Dyke y col. (1988) acerca de que algunas familias se incluyen varios descendientes expuestos pero normales, mientras que otras familias presentan numerosos niños afectados.

Carbamacepina. Este anticonvulsionante que se prescribe con frecuencia durante años se considero el fármaco de elección para el embarazo. Sin embargo, Jones y col. (1989) describieron un exceso significativo de niños expuestos a la carbamazepina con tres o más malformaciones menores. Estas corresponden en primer termino a malformaciones craneofaciales (11%), a hipoplasia de las uñas de los dedos (26%) y retraso en el desarrollo (20%). Luego, otros criticaron este trabajo debido a fallas metodológicas, dentro de las que se incluían que una gran proporción de los sujetos tomara varios fármacos y que la proporción con niños con retraso en el desarrollo no fuera diferente de la esperada en la distribución normal de los puntajes de las pruebas. En consecuencia, no queda claro el potencial teratogénico de la carbamazepina aunque en un estudio se demostró que aumenta el numero de abortos y abortos espontáneos. Como se metaboliza hacia el camino de los radicales óxidos, hay una probabilidad de acumulación de intermediarios tóxicos y de alteración del fenotipo en los individuos susceptibles con algunas deficiencias enzimáticas.

Trimetadiona y parametadina. Se utilizan con poca frecuencia para tratar convulsiones del pequeño mal. Se hallo un patrón característico de malformaciones severas. Se evitan por su alto potencial de teratogenicidad.

Acido valpróico. Los fetos que se exponen a este fármaco durante el primer trimestre presentan entre 1 y 2%, 20 veces el valor basal, de riesgo de espina bifida. Como estos defectos se ubican con exclusividad en la región lumbosacra, es probable que este agente actúe en forma directa sobre el gen homeobox que gobierna el desarrollo de las estructuras caudales. El ácido valpróico también se asocio con varias características faciales menores. Es probable que los informes acerca de malformaciones cardiacas y hendiduras orales se deban a la epilepsia.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA). Estos agentes antihipertensivos se asociaron con muchos informes de daño fetal. Con mayor frecuencia, se observa restricción del crecimiento y oligohidramnios de comienzo tardío, que luego presenta hipotensión y anuria neonatal profundas. La consecuencia más severa es la disgenesia tubular renal, que genera oligohidramnios de comienzo temprano, hipoplasia pulmonar, contracturas de los miembros y muerte perinatal. El hipocráneo, que es la hipoplasia de los huesos membranosos del cráneo, se asocia con intensidad con la exposición a los inhibidores de la ECA. También se describió acortamiento relativo de los miembros.

Se cree que todas estas malformaciones se deben a hipotensión fetal prolongada que causa isquemia renal, disgenesia tubular renal y, luego, anuria. El oligohidramnios resultante impide el desarrollo normal del pulmón y genera contracciones en los miembros. La hipotensión también explica el desarrollo inadecuado del cráneo, ya que esta compuesto por huesos membranosos que requieren vascularidad extensa y presión de oxígeno elevada para poder crecer. Debido a que estos cambios se presentan durante el periodo fetal, se denomina **fenopatía del inhibidor de la ECA**. Este no es un síndrome. Pero, en cambio, es un ejemplo clásico de la secuencia en la que una noxa inicial genera una cascada de otros problemas.

COMPUESTOS WARFARINICOS. Estos fármacos poseen peso molecular bajo, cruzan la placenta con rapidez y pueden causar un efecto adverso significativo teratogénico sobre el feto. Las malformaciones diferentes provocadas por dos etiologías distintas se deben a la exposición durante dos periodos diversos de desarrollo. Si la exposición se produce entre la sexta y la novena semana el feto presenta un riesgo elevado de **embriopatía warfarínica**, que se caracteriza por hipoplasia nasal y epífisis vertebrales y femorales punteadas. Se duda acerca de si esta embriopatía se debe a hemorragia fetal, debido a que los factores de coagulación dependientes de la vitamina K no pueden demostrarse en el embrión a esta edad.

En cambio, se cree que estos derivados ejercerían sus efectos teratogénico mediante la inhibición de la carboxilación postraducciona de las proteínas de la coagulación. Estas proteínas se denominan *osteocalcinas*, debido a su papel en el control embrionario de la calcificación y su deficiencia podría producir varias características de la embriopatía warfarínica. El síndrome es una fenocopia de la *condrodysplasia punctata*, que es un grupo de enfermedades genéticas cuya causa serían defectos hereditarios en la osteocalcina.

Durante el segundo y tercer trimestre, es probable que los defectos asociados con la exposición a la warfarina se deban a la hemorragia que produce un crecimiento disarmonico y una deformación por la cicatrización en varios órganos. Las malformaciones pueden ser bastantes grandes e incluir displasias del sistema nervioso central en la línea media dorsal, como agnesia del cuerpo calloso, malformaciones de Dandy – Walker y atrofia cerebelosa en la línea media, displasia en la línea media ventral, como microoftalmia, atrofia óptica y ceguera, y retraso en el desarrollo y mental.

HORMONAS. Las estructuras primordiales que se convertirán en los genitales externos son bipotenciales durante las primeras 9 semanas. Entre las 9 y 14 semanas, los testículos secretan andrógenos y el feto masculino desarrolla el fenotipo perineal masculino. Debido a que los ovarios no secretan andrógenos, el feto femenino sigue su desarrollo hacia un fenotipo femenino que se completa hacia las 20 semanas. La exposición a hormonas sexuales exógenas antes de las 7 semanas completas no suele tener un efectos sobre las estructuras externas. Sin embargo, entre las 7 y las 12 semanas, el tejido genital femenino responde muy bien a los andrógenos exógenos y la exposición puede producir una masculinización completa (Tabla 9). El tejido continúa la exhibición de alguna respuesta hasta las 20 semanas y pueden desarrollarse masculinizaciones parciales o ambigüedades genitales hasta este momento.

Las áreas del cerebro con altas concentraciones de receptores para estrógenos y andrógenos también reciben influencias de la exposición hormonal, que programa al sistema nervioso central para la identidad sexual, la conducta sexual, los niveles de agresión y las conductas de juego específicas del sexo. El periodo critico para la influencia hormonal sobre la conducta es bastante más tardío que para los genitales externos, con un grado de alteración de la conducta que es proporcional a la dosis y al tiempo de exposición.

Andrógenos. Un ejemplo de los efectos de la exposición temprana a los andrógenos es la *hiperplasia suprarrenal congenita* autosómica recesiva. Las glándulas suprarrenales fetales comienzan a funciona en forma ordinaria alrededor de las 12 semanas, pero cuando hay una diferencia de ciertas enzimas, no pueden hidroxilar los precursores del cortisol. Los intermediarios androgénicos se acumulan, masculinizan los genitales externos femeninos y producen y crecimiento genital masculino. Además, la exposición temprana a los andrógenos puede producir una orientación más masculina con intereses homosexuales más fuertes o heterosexuales más débiles, o ambos, además de una identidad de sexo masculina. La

exposición de la madre a los andrógenos puede inducir efectos fetales similares; sin embargo a diferencia de la hiperplasia suprarrenal congénita, la masculinización no progresa después del nacimiento.

Testosterona y esteroides anabólicos. La exposición a los andrógenos en las mujeres en edad de reproducción se produce en primer término como resultado del consumo de esteroides anabólicos en las atletas para aumentar la masa corporal magra y la fuerza muscular. Los agentes más efectivos son las testosteronas sintéticas, que se administran en dosis 10 a 40 veces elevadas que las que se utilizan en forma terapéutica. Estas causan virilización extrema e irreversible, disfunción hepática y trastornos del humor y de la libido en las mujeres. La exposición de los fetos femeninos produce grados variables de virilización, dentro de los que se incluye la fusión labioescrotal después de la exposición durante el primer trimestre y el alargamiento fálico posterior. La maduración femenina normal puede anticiparse a la pubertad, aunque puede requerirse corrección quirúrgica para los defectos en los genitales.

Progestágenos androgénicos. En la actualidad estos agentes se utilizan como anticonceptivos. La exposición prenatal al acetato de medroxiprogesterona, que es un anticonceptivo de depósito intramuscular, se asoció con virilización del feto femenino y con un pequeño aumento en los trastornos cardíacos. Se calcula que la noretindrona, que es un anticonceptivo con progesterona sola, causa masculinización de los fetos femeninos en un 1% de las exposiciones.

Danocrino. Es un derivado de la etiniltestosterona tiene una actividad androgénica débil que inhibe el eje hipofiso-ovárico. Se prescribe sobre todo para la endometriosis, pero también se utiliza para tratar púrpura trombocitopénica autoinmune, cefalea migrañosa, síndrome premenstrual y algunas enfermedades mamarias. Por medio de una revisión de su uso inadvertido durante el embarazo temprano, Brubskill (1992) comunicó que el 40% de los 57 fetos femeninos se virilizaron. Se observó un patrón de clitoromegalia, fusión de los labios y malformación del seno urogenital relacionado con la dosis, y la mayor parte requirió corrección quirúrgica.

Estrógenos. De muchos compuestos, la mayor parte de las sustancias estrogénicas no afectan el desarrollo fetal.

DIETILESTILBESTROL (DES). El DES produce malformaciones estructurales y funcionales. Una de ellas es la interrupción del desarrollo vaginal normal. Para las 18 semanas, la cubierta epitelial cuboideacilindrica derivada de la Müller de la vagina debe remplazarse por un epitelio escamoso que se origina en el seno urogenital. El DES interrumpe esta transición en hasta la mitad de los fetos femeninos expuestos, lo cual produce una eversión cervical excesiva (ectropion) y un epitelio glandular vaginal ectópico (adenosis).

Dentro de las malformaciones que se comunicaron con mayor frecuencia se incluyen hipoplasia de la cavidad uterina en forma de T; collares, tabiques cervicales y crestas cervicales, así como trompas de Falopio “ manchitas “. Las mujeres expuestas presentan un riesgo mas elevado de evoluciones malas del embarazo en relación con malformaciones uterinas, con una disminución del grosor del endometrio y con reducción de la perfusión uterina. Los hombres expuestos presentan función sexual y fertilidad normales, pero un riesgo mas elevado de quistes epididimarios, microfalo, criptorquidia e hipoplasia testicular (Tabla 9).

FÁRMACOS ANTINEOPLASICOS. Debido a sus mecanismos de acción, se intuirá que varios fármacos anticancerosos son teratogénicos o carcinogénicos. Felizmente, este no es el caso de la mayor parte. Hay excepciones notables.

Ciclofosfamida. Este agente alquilante actúa como una noxa química sobre los tejidos fetales en desarrollo, lo cual produce muerte celular y alteraciones en el DNA hereditario en las células sobrevivientes. Se describieron malformaciones fetales tras la exposición durante el embarazo. Las que se comunicaron con mayor frecuencia fueron ausencia o hipoplasia de los dedos de las manos y los pies.

Se cree que estos defectos se deberían a la necrosis de la raíz de los miembros y al daño en el DNA de las células sobrevivientes. En otras malformaciones se incluyen paladar hendido, arteria coronaria única, ano imperforado y restricción del crecimiento fetal con microcefalia. Si es posible los agentes alquilantes deberían evitarse durante el embarazo, pero pueden administrarse durante el segundo y tercer trimestre.

Metotrexato/aminopterina. Ambos se relacionan en forma cercana y se asocian con un patrón de malformaciones poco frecuente pero muy similar. El potencial teratogénico proviene de su alteración del metabolismo del ácido fólico, que es esencial para la replicación celular. El metotrexato suele prescribirse como abortivo, para los embarazos ectópicos, la psoriasis y enfermedades del tejido conectivo. Las características principales del síndrome fetal del metotrexato/aminopterina son restricción del crecimiento, falla en la calcificación del cráneo, craneosinostosis, hipoplasia de los arcos supraorbitarios, orejas pequeñas rotadas hacia la cara posterior, micrognatia y malformaciones severas de los miembros (Tabla 9). Feldcamp y Carey (1993) revisaron las exposiciones en 20 casos durante el primer trimestre y calcularon que se requiere una dosis de 10 mg por semana para producir malformaciones. Durante el tratamiento estándar para el embarazo ectópico o para el aborto provocado se excede esta dosis. Los embarazos que continúan luego del tratamiento con metotrexato requieren seguimiento inmediato.

TABACO. El humo del cigarrillo contiene varios teratógenos, dentro de los que se incluye la nicotina, continina, cianuro, tiocianato, monóxido de carbono, cadmio, carbono y varios hidrocarburos. Además de ser fetotóxicas, varias de estas sustancias presentan efectos vasoactivos o disminuyen los niveles de oxígeno. La evolución reproductiva mejor documentada en relación con el tabaco es la restricción del crecimiento fetal. El tabaquismo tiene un efecto directo dosis-respuesta sobre el crecimiento fetal. Los lactantes de las madres que fuman presentan 200 gramos menos de peso en promedio en comparación con las que no fuman y el tabaquismo severo produce una reducción de peso mas grave. El riesgo de bajo peso al nacer es el doble y el de pequeño para la edad gestacional aumenta 2.5 veces. Las mujeres que dejan de fumar a comienzo del embarazo suelen tener niños con pesos normales la nacer.

Además, el tabaquismo puede aumentar en forma leve la incidencia de subfertilidad, aborto espontáneo, placenta previa, desprendimiento placentario y parto pretérmino. Aunque es probable que las propiedades vasoactivas del tabaquismo produzcan los trastornos asociados con las alteraciones vasculares, la mayor parte de los trabajos indican que no hay un mayor riesgo de malformaciones congénitas que involucren el corazón o el sistema nervioso central o de gastrosquisis. Martinez – Frias y col. (1999) comunicaron un aumento de dos veces en el riesgo de la secuencia de Poland, que se debe a una interrupción en el aporte vascular en el

tórax y e brazo. El tabaquismo se asocio con labio leporino y paladar hendido, pero solo en individuos heterocogotos u homocogotos para un polimorfismo poco frecuente en el gen para el factor del crecimiento transformador α . En los individuos que portan este alelo, el riesgo de labio leporino y paladar hendido es del doble, y el riesgo de paladar hendido aumenta entre 4 y 7 veces.

MARIHUANA. Aunque la marihuana es la droga ilegal más utilizada entre las mujeres en edad fértil, sus efectos sobre la gestación humana se conocen relativamente poco. La marihuana se prepara a partir de la planta *Cannabis sativa*, el ingrediente activo principal es el Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC). Es altamente lipofílica y atraviesa la placenta de manera que las concentraciones plasmáticas fetal y materna son iguales. La marihuana durante el embarazo se ha asociado a retraso del crecimiento intrauterino, alteraciones neurológicas y a prematuridad aunque no a anomalías congénitas mayores.

NARCÓTICOS. La heroína y la metadona son los principales narcóticos usados durante el embarazo; no se han asociado a un incremento de las anomalías congénitas, pero sí causa una gran morbilidad. Los efectos farmacológicos de los narcóticos, si se administran de forma continuada, se centran en crear una dependencia física tanto de la madre como del feto. Debido a las graves consecuencias para el feto, es desaconsejable iniciar una pauta de deshabitación durante el embarazo.

COCAÍNA. Este alcaloide deriva de las hojas de la *Erythroxylon coca*. Es un anestésico tópico y un vasoconstrictor local muy efectivo, además, es un estimulante del sistema nervioso central mediante una acción simpaticomimética por la vía dopaminérgica. En la actualidad, la cocaína es una de las drogas de abuso más utilizadas de los Estados Unidos. Por medio de un trabajo de Georgia en 1994, el Centers for Disease Control and Prevention (1996) determinó que 1 de cada 20 embarazos se asociaba con el uso de cocaína.

La cocaína atraviesa libremente la placenta debido a su bajo peso molecular, baja ionización a pH fisiológico y elevada hidrofobicidad y liposolubilidad. Varios de los efectos adversos que se asocian con la cocaína provienen de sus efectos vasoconstrictores e hipertensivos. Aunque se

comunico una cantidad impresionante de secuelas adversas, la que se nombro con mayor frecuencia fue el desprendimiento de placenta. Por medio de una revisión, Shiono y col. (1995) hallaron que el uso de la cocaína se asociaba con un aumento de cuatro veces el riesgo de desprendimiento placentario. La cocaína se ha asociado con infarto de miocardio, arritmias, ruptura de la aorta, accidentes cerebrales, convulsiones, isquemia intestinal, hipertermia y muerte súbita.

El riesgo de alteración vascular dentro del feto, del embrión o en la placenta es mas elevado después del primer trimestre y es probable que tenga relación con el aumento de la incidencia de mortalidad en recién nacidos. Se describieron varias malformaciones congénitas asociadas con la cocaína. Dentro de ellas se incluyen los defectos del cráneo, aplasia del cutis, porencefalia, atresia ileal, malformaciones cardiacas e infartos viscerales.

Hay disputas entre los informes acerca de las malformaciones de reducción de los miembros. Sin embargo, es probable que la cocaína en particular altere el desarrollo del aparato urinario mas allá del desarrollo de los órganos genitales. Por ultimo también se comunicó la malformación de vientre en ciruela pasa.

5.2.5. CLASIFICACIONES DE LOS FÁRMACOS TERATÓGENOS ^(21, 22)

Se puede admitir que casi todas las sustancias químicas son capaces de producir toxicidad embrionaria a ciertas dosis, en algunas condiciones y en una especie determinada. Pero, de hecho, solo un restringido número de sustancias produce malformaciones en el hombre, en un sentido estricto. El resto de las sustancias son, probable, posible, poco probable o prácticamente nulos agentes teratógenos.

Por otro lado, para manifestarse el efecto teratógeno, las dosis debe superar un cierto umbral (en ocasiones, bajo). La duración de la exposición es importante si el fármaco puede inducir su propio metabolismo o si puede modificar las funciones hepáticas o renal de la madre, ya que estos factores modifican los niveles plasmáticos en la mujer.

El sistema de la FDA no está destinado a proveer cálculo de el riesgo teratogénico asociado con el uso de un fármaco en el embarazo, aunque las categorías de la FDA son usadas mucho para este propósito clínicamente. Las categorías de la FDA son basadas en gran parte en los antecedentes de los estudios en animales premarketin inéditos. Aunque tales estudios son un medio valioso de identificar tratamientos que pueden tener potencial teratogénico en humanos, estudios teratológicos en animales no son siempre predictivos de ambos riesgo teratogénico o inocuidad en embarazos humanos.

Las categorías de la FDA usadas en el embarazo son asignadas a través de un proceso regulador estructurado y la negociación con el patrocinador del fármaco. En contraste las clasificaciones de TERIS son determinadas por un consenso de opinión entre un grupo independiente de expertos clínicos teratologistas. Estas clasificaciones son basadas en gran parte sobre información de estudios humanos y solo consideran datos que han sido publicados. La clasificación de TERIS refleja el riesgo de efectos teratogénicos pero no los beneficios potenciales o los riesgos del tratamiento en la madre.

CLASIFICACION FDA

Se clasificaron a los fármacos teratogénos en dos categorías:

1) Fármacos que con absoluta certeza son teratogénos y cuyo uso en el embarazo deben ser rigurosamente evitado, a no ser que concurren circunstancias muy especiales. A estos se les conoce como *teratogénos mayores*.

2) Fármacos que se sabe o sospecha poseen cierto riesgo teratogénico. En este caso, el médico deberá valorar los riesgos y beneficios (tanto en la madre como en el feto) y decidir en consecuencia. Si se opta por utilizarlos, deberá llevar un riguroso control de la terapia para minimizar los riesgos. A estos se les denominan *fármacos probables o sospechosos de teratogenia*.

Con posterioridad esta subdivisión de los teratogénos en mayores y menores, la FDA introdujo una nueva, en la que se dividen estos en categoría A, B, C, D y X de menos a más teratogénica (Tabla 7).

CATEGORIAS	DESCRIPCIÓN	SIGNIFICADO
A	<p>Los estudios controlados realizados no han demostrado un riesgo para el feto durante el primer trimestre, y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores, por lo que la posibilidad de teratogénesis parece remota.</p>	<p>Fármacos considerados “seguros”.</p>
B	<p>Se distinguen de dos supuestos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cuando los estudios en animales no han mostrado riesgo teratogénico aunque no se dispone de estudios controlados en embarazos humanos. 2. Cuando los estudios en animales han mostrado un efecto teratogénico que no fue confirmado en estudios en embarazadas durante el primer trimestre de gestación, y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores. 	<p>El uso de estos fármacos “ se acepta generalmente durante el embarazo”.</p>
C	<p>Aquellos fármacos para los que se considera que solo han de administrarse si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto. Puede existir dos posibilidades de:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Que los estudios en animales hayan revelado efectos teratogénicos sobre el feto. 2. Que no existan estudios disponibles, ni en mujeres ni en animales. 	<p>Fármacos para los que no puede descartarse el riesgo teratogénico. Esta categoría se incluye un gran número de fármacos, especialmente los más nuevos. Su uso deberá restringirse a situaciones donde no existe otro fármaco más seguro.</p>

Tabla 7. Clasificación de teratogenia de la FDA

CATEGORIAS	DESCRIPCIÓN	SIGNIFICADO
D	Serian aquellos fármacos para los que existe una clara evidencia de riesgo teratógeno, aunque los beneficios pueden hacerlos aceptables a pesar de los riesgos que comporta su uso durante el embarazo; por ejemplo, cuando el fármaco es necesario para tratar una enfermedad grave o una situación limite y no existen alternativas más seguras.	Fármacos que han demostrado causar teratogenia, pero su uso se asume en determinadas patologías en las que para el feto es peor la enfermedad que el riesgo teratógeno del fármaco (epilepsia, asma diabetes, enfermedades tiroideas, etc.).
X	Están contraindicados en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Los estudios en animales o en humanos han demostrado la aparición de anomalías fetales, y /o existen evidencias de riesgo teratógeno basado en la experiencia humana; por lo que el riesgo de su empleo en embarazadas claramente supera el posible beneficio.	Fármacos de alto riesgo, absolutamente contraindicados durante el embarazo. Cuando es necesario utilizarlos en mujeres en edad fértil, se aconseja tomar medidas anticonceptivas mientras dure el tratamiento.

Continuación de la Tabla 7. Clasificación de teratogenia de la FDA

5.3 FARMACOS EN EL EMBARAZO (8, 30, 31)

Como introducción previa, citaremos la absoluta necesidad de llevar a cabo una evaluación de los efectos positivos esperados al administrar un medicamento a una mujer embarazada frente a los posibles efectos secundarios que se pueden producir tanto en la madre como en el feto. La posible repercusión de la administración de fármacos a una mujer embarazada y al feto va a estar sujeta a un gran número de variables:

NATURALEZA DEL FÁRMACO ADMINISTRADO. Es el potencial intrínseco de un fármaco de ser o no perjudicial para la madre y el feto.

FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN. Ante un mismo fármaco, no son idénticos los efectos esperables si se administra el fármaco de forma esporádica, periódica o continua.

MOMENTO DE LA ADMINISTRACIÓN. Según se realice la administración del fármaco en el primer, segundo o tercer trimestre, las consecuencias pueden ser cualitativa y cuantitativamente diferentes.

FASE EN LA QUE SE ENCUENTRA EL EMBARAZO: El momento concreto en el que se encuentra la gestación va a conferir un teórico potencial de riesgo a la mujer embarazada. Así y durante el primer trimestre, que es cuando se desarrollan y diferencian la mayoría de los órganos y sistemas fetales, habrá una exacerbación de los fenómenos proliferativos, siendo especialmente susceptible de alteración en este período. La consecuencia de una acción negativa en esta fase va a producir la paralización y/o deformidad del órgano o sistema que se esté formando en ese momento. Con este razonamiento entendemos cómo son particularmente peligrosos para el feto los antimetabólicos, ya que actuarán preferentemente evitando la “proliferación celular fisiológica” que supone el crecimiento intraútero de un nuevo ser.

ESTADO NUTRICIONAL, INMUNE Y METABÓLICO MATERNO. Un mismo fármaco puede comportarse de forma distinta según el estado orgánico y funcional de la embarazada. Habrá que prestar, por tanto, especial atención a las patologías asociadas en el transcurso del embarazo.

Aunque la máxima de “no utilizar fármacos durante el embarazo” sigue estando vigente, también se ha de estar atento y examinar aquellos trastornos que, si no se medican, pueden tener peores consecuencias sobre la madre y/o feto. Por tanto, sopesar el binomio riesgo-beneficio cuando se administra un fármaco alcanza toda su dimensión en la mujer embarazada.

Como se ha indicado, un factor determinante del efecto teratógico que puede ocurrir en el feto es la naturaleza del fármaco administrado. Una de las tareas más difíciles que ocurren en el período de post-comercialización de un principio activo es determinar sus posibles efectos secundarios sobre el feto cuando se administra a una mujer embarazada.

Aunque se exige legalmente, la normativa de ensayar todo nuevo principio activo que va a ser comercializado, sobre sus efectos teratógicos en animales de experimentación, lamentablemente los resultados obtenidos no siempre pueden ser extrapolados a la mujer. Esto ocurrió con la dramática historia de la talidomida, un principio activo que superó satisfactoriamente todos los estudios en animales de experimentación sin mostrar efectos secundarios sobre los fetos y, sin embargo, sobre la raza humana sus efectos fueron y siguen siendo triste noticia.

Quizá resulte aún más difícil demostrar que un principio activo es inocuo para el feto cuando se administra a una mujer embarazada, que demostrar que tiene riesgo comprobado para el feto. Demostrar que un principio activo conlleva un riesgo para el feto, puede quedar claro con un número relativamente escaso de estudios clínicos y epidemiológicos. Sin embargo, demostrar que un principio activo es inocuo requiere una exhaustiva investigación, no solamente en número de estudios clínicos, sino también en el tiempo, ya que los efectos teratógicos puede que no se manifiesten en el momento del nacimiento, sino meses o años después.

La prescripción de fármacos teratógicos en embarazo de acuerdo con un estudio retrospectivo de un total de 152 531 partos en el periodo de 1996 al 2000 indico que recibieron un promedio de 2.7 dispensaciones de fármacos, y 1.7 entidades químicas diferentes y que casi la mitad de las mujeres embarazadas recibieron algún tipo de fármaco de las categorías C, D o X de la categoría de la FDA.

5.3.1. APARATO DIGESTIVO Y METABOLISMO (5, 8, 26, 27)

ANTIÁCIDOS. Algunos estudios preliminares habían observado un posible aumento de la incidencia de diversos tipos de anomalías congénitas en niños nacidos de madres que habían utilizado antiácidos alumínicos, magnésicos y cálcicos durante el embarazo; estudios posteriores no han confirmado estas observaciones. Aún así, se han descrito algunos casos aislados de hipercalcemia e hiper e hipomagnesemia asociados al consumo crónico de antiácidos durante el embarazo.

También se han descrito casos aislados de aumento de los reflejos tendinosos en los fetos y en recién nacidos. Por ello, se recomienda evitar el empleo abusivo de antiácidos, siendo preferibles los derivados alumínicos y magnésicos sobre los cálcicos. No se recomienda el empleo de bicarbonato sódico, ya que su uso excesivo puede producir alcalosis metabólica, edema y aumento de peso en la madre.

ANTIULCEROSOS. Existe una abundante casuística (sobre todo con cimetidina) aunque no sistemática, que apoya la inocuidad de los anti-H₂ durante el embarazo (Categoría B). La mayoría de estos fármacos atraviesan la placenta.

ANTIESPASMÓDICOS. Los anticolinérgicos cuaternarios (sales de amonio), como el glicopirrolato, son incapaces de atravesar la barrera placentaria en cantidades significativas, por lo que, en general, son de uso relativamente seguro en embarazadas (Categoría B). Por contra, los de estructura terciaria (atropina, escopolamina, propantelina, etc.) sí la atraviesan, pudiendo provocar taquicardia fetal y enmascarando así las variaciones del ritmo cardíaco y los efectos de una estimulación vagal fetal.

ANTIEMÉTICOS. Durante el embarazo se utilizan varios antieméticos, como piperacinas (meclicina, ciclina) y fenotiazinas (clorpromacina, proclorperacina, prometacina). Los efectos teratogénicos de la metoclopramida se observaron en varios animales de experimentación y no se comunicaron efectos adversos en los seres humanos. No hay evidencia alguna que indique que los antieméticos se asocian con riesgo elevado de malformaciones congénitas.

LAXANTES. Para controlar el estreñimiento, la mejor fórmula es una dieta rica en fibra. A pesar que no existe documentación sobre malformaciones con este grupo de fármacos, la situación crítica se presenta por que pueden desencadenar partos prematuros. Al absorberse a nivel intestinal desencadenan una hiperestimulación no selectiva tanto intestinal como no selectiva. Se prefiere en estos casos laxantes osmóticos, de acción local, con muy escasa o nula acción sistémica, tales como picosulfato y o leche de magnesia.

ANTIDIABÉTICOS. La diabetes no tratada es un factor importante de dismorfogénesis fetal. El tratamiento de elección es la insulina (Categoría B). Los hipoglucemiantes orales (sulfonilureas y biguanidas) no son aconsejables, debido a que se han asociado a efectos teratogénicos en algunas especies animales.

Además, atraviesan fácilmente la barrera placentaria y pueden producir estados de hipoglucemia fetal prolongada. Asimismo, se debe recordar que la diabetes de tipo I (mayoritaria en personas jóvenes sólo responde a la insulina, y ésta apenas atraviesa la placenta (debido a su elevado tamaño molecular) y su efecto es más fácilmente dosificable.

VITAMINAS Y SALES MINERALES. Debido a las peculiaridades metabólicas del embarazo, es preciso el aporte suplementario de vitaminas y de sales minerales. En algunos casos, se han establecido relaciones de causalidad entre determinados déficits vitamínicos y la aparición de malformaciones congénitas, como las anomalías del tubo neural (espinas bífidas, etc.) encontradas, con más frecuencia, en niños nacidos de madres con bajo consumo de ácido fólico. No se aconseja el empleo de dosis masivas de vitaminas, especialmente de las liposolubles (A, D y E), ya que se han observado eventualmente efectos teratogénicos.

5.3.2. SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS (5, 8, 26, 27)

ANTIAGREGANTES. El ácido acetilsalicílico, administrado en dosis antiagregantes (hasta 360 mg/día), ha demostrado ser eficaz y seguro en los tratamientos preventivos del infarto placentario.

ANTICOAGULANTES. Se calcula que la trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar complica alrededor de 1 de cada 2500 embarazos. Los derivados cumarínicos producen malformaciones embrionario-fetales y no deberán utilizarse durante el embarazo. La heparina es el anticoagulante de elección. La heparina no fraccionada corresponde a un grupo de moléculas grandes, con alta polaridad que no cruzan la placenta y no se asocian con malformaciones congénitas. Su uso exagerado puede causar osteopenia materna, osteoporosis y trombocitopenia.

Los fármacos trombolíticos se utilizan durante el embarazo. Como ejemplo de ellos se mencionan estreptocinasa, urocinasa y activador tisular del plaminógeno. Por lo general, el ovario el citotrofoblasto producen urocinasa y varios informes de caso sugirieron que puede utilizarse con seguridad durante el embarazo.

ANTIANÉMICOS. En general, no es imprescindible el empleo de sales de hierro durante el primer trimestre del embarazo debido a que, durante este período, no aumentan las necesidades fisiológicas del mismo. Las formas orales son preferibles a las parenterales. El empleo de eritropoyetina (epoetina) no ha sido asociado a ninguna efecto dismorfogénico fetal en animales de experimentación, habiendo sido empleada con eficacia y seguridad en mujeres embarazadas.

5.3.3. APARATO CARDIOVASCULAR (5, 8, 26, 27)

CARDIOTÓNICOS DIGITÁLICOS. Pasan fácilmente la placenta y se acumulan en concentraciones altas en el miocardio y por efectos tóxicos pueden producir la muerte, o convulsiones e íleo paralítico. Desplazan la bilirrubina de la albúmina desencadenando hiperbilirrubinemia en el recién nacido. En general, se les considera como de uso seguro durante el embarazo, aunque es obligado un estricto control clínico. Los niveles de digoxina (y probablemente de otros digitálicos) suelen ser inferiores en las mujeres embarazadas, especialmente en el último trimestre de gestación, debido a un aumento de la distribución del cardiotónico hacia el feto. Es importante valorar periódica y frecuentemente los niveles séricos maternos, ajustando la dosis de forma correspondiente.

ANTIANGINOSOS. En general, los antagonistas del calcio (verapamilo, diltiazem, nifedipina) pueden ser considerados como eficaces antianginosos en situaciones cardiovasculares de emergencia en embarazadas, aunque algunos han mostrado embrio y fetotoxicidad en algunas especies animales (Categoría C). Pueden retrasar el parto al reducir la contractilidad uterina. Los nitratos orgánicos son admitidos en el tratamiento de la angina de pecho en embarazadas, en especial la nitroglicerina, ya que aunque esta última difunde rápidamente a través de la placenta, es también rápidamente metabolizada.

ANTIARRÍTMICOS. Las indicaciones para utilizar antiarrítmicos, durante el embarazo, son las mismas empleadas en la práctica no obstétrica. La quinidina atraviesa fácilmente la barrera placentaria. Puede producir trombocitopenia fetal y neonatal por un mecanismo de hipersensibilidad sobre las plaquetas, además puede causar también lesiones del nervio auditivo y de la retina y menos comúnmente aborto y muerte fetal.

Entre los bloqueadores el más importante por su uso más habitual es el propanolol; no solo como un antiarrítmico, sino como hipotensor conjuntamente en la crisis de la hipertensión, de hipertiroidismo, así como en ocasiones en cefaleas de tipo migraña.

ANTIHIPERTENSIVOS. La hipertensión representa la complicación más común del embarazo y a menudo se relaciona con preeclampsia, eclampsia o ambos trastornos. Sin duda la metildopa es el agente más utilizado durante el embarazo dentro de este grupo para el tratamiento de la hipertensión crónica. La hidralazina se utiliza con frecuencia para tratar la hipertensión en las mujeres que cursan más de la segunda mitad del embarazo sin aparentes efectos fetales adversos. No hay trabajos acerca de la reproducción en seres humanos con nitroprusiato de sodio; sin embargo este fármaco cruza la placenta con facilidad. Los beta bloqueadores se utilizan en primer término para tratar la hipertensión crónica, dentro de estos se incluyen propanolol, labetalol, atenolol, metoprolol, nadolol y timolol. En la actualidad hay varios trabajos que no hayan efectos adversos como restricción del crecimiento, bradicardia o hipoglucemia neonatal. Los antagonistas del calcio como el verapamilo se emplea con frecuencia en mujeres embarazadas no provoca efectos aparentes aunque puede producir descenso del flujo sanguíneo materno.

DIURÉTICOS. Estos fármacos se prescriben durante el embarazo para algunas mujeres embarazadas con hipertensión crónica y también se administran en forma aguda o crónica para tratar el edema pulmonar. Tanto la clorotiazida, la hidroclorotiazida y la acetazolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica no se les ha asociado con alguna malformación congénita. y que se utiliza como diurético. La espirolactona es un diurético ahorrador de potasio, el ácido etacrínico y la furosemida son diuréticos así que no suelen utilizarse en forma crónica durante el embarazo. La furosemida cruza la placenta y aumenta la producción urinaria fetal. Hay evidencia que estimula la síntesis renal de la prostaglandina E₂, que aumenta la incidencia de ductus arterioso persistente en lactantes pretermnino. No se asociaron efectos fetales adversos con su administración aguda.

5.3.4. TERAPIA DERMATOLÓGICA (5, 8, 26, 27)

ANTIACNEICOS. Como retinoide que es la isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico), ha demostrado desarrollar un potente efecto teratogénico en animales de experimentación. Por ello, su uso en embarazadas está absolutamente contraindicado (Categoría X). Se ha cuantificado en un 20% el riesgo de malformaciones congénitas en relación con la talidomida, siendo la etapa crítica para la teratogénesis el primer mes de embarazo. De hecho, exposiciones posteriores al día 28 de la gestación no parece que afecten de forma decisiva al desarrollo fetal. Se recomienda mantener medidas anticonceptivas eficaces un mes antes y después del tratamiento.

5.3.5. TERAPIA GENITOURINARIA (5, 8, 26, 27)

TRICOMONICIDAS. El metronidazol es usado con frecuencia en tricomoniasis vaginal en embarazadas, sin que se hayan detectado efectos tóxicos sobre el feto (Categoría B). Sin embargo, debido a sus efectos mutagénicos sobre procariontes, es preferible evitar su uso durante el primer trimestre del embarazo.

ANTIFÚNGICOS VAGINALES. Tanto miconazol como nistatina, administrados por vía vaginal, son aceptados en embarazadas, siempre que éstas presenten intactas las membranas.

INHIBIDORES DEL PARTO. La ritodrina está contraindicada (Categoría X) durante la primera mitad del embarazo. Su eficacia como preventivo del parto prematuro es muy controvertida. Se la considera contraindicada en casos complicados por corioamnionitis, muerte fetal, preeclampsia o hemorragia materna. Debido a sus efectos agonistas beta-adrenérgicos, su utilización en pacientes diabéticas o cardiópatas no es recomendable. Parece que puede acelerar la maduración pulmonar del feto.

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES. *Varios estudios epidemiológicos del tipo caso-control no han encontrado ninguna asociación entre el uso inadvertido de anticonceptivos hormonales por embarazadas y la aparición de malformaciones congénitas. Algunos autores han apuntado un incremento del riesgo en asociación a tabaquismo materno.*

ESTRÓGENOS. No está demostrado que los estrógenos tengan utilidad en mujeres embarazadas (como antiabortivos), mientras que sí está plenamente demostrado su potencial teratógeno (Categoría X). Se ha descrito un síndrome, conocido como VACTERL, nombre que agrupa las iniciales de los tipos de malformaciones a que puede dar lugar: vertebrales, anales, cardíacas, traqueales, esofágicas, radiales, renales... Asimismo, pueden provocar feminización de los fetos masculinos. El dietilestilbestrol ha sido asociado (prevalencia de 0.14 a 1.4 casos por cada 100 exposiciones fetales) con cáncer vaginal de células claras en las niñas, cuando éstas alcanzan la menarquia.

PROGESTÁGENOS. La incidencia de anomalías congénitas asociadas al uso de progestágenos durante el embarazo es sólo marginalmente superior a la incidencia natural. Probablemente, la progesterona esté incluso exenta por completo de este riesgo. Sin embargo, la cada vez más cuestionada utilidad terapéutica de los progestágenos como antiabortivos sugiere la inconveniencia de su uso en pacientes embarazadas.

ANTIINFECCIOSOS URINARIOS. En general, se prefiere el uso de antibacterianos por vía sistémica, en especial beta-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas) y de macrólidos en pacientes alérgicos a los primeros. También suele aceptarse el uso de ácido nalidíxico y cinoxacina (Categoría B). La nitrofurantoína es concentrada en el feto, aunque no se han observado efectos teratogénicos. En general, se admite su uso en embarazadas, aunque no al final de la gestación, debido al mayor riesgo de anemia hemolítica en fetos con deficiencia congénita de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

5.3.6. TERAPIA HORMONAL (NO SEXUAL) ^(5, 8, 26, 27)

CORTICOSTEROIDES. Aunque algunos estudios preliminares habían sugerido que el uso de corticosteroides durante el embarazo estaba asociado con una incidencia del 1% de hendiduras en el paladar de los recién nacidos, estudios posteriores y mejor elaborados, no han podido establecer ese tipo de asociación. Por contra, existe una amplia casuística clínica que apoya el uso de corticosteroides durante la gestación, siempre y cuando sean indispensables a nivel terapéutico (tratamientos de restauración hormonal, etc.). En general, se prefieren los derivados de baja o media potencia: hidrocortisona, prednisolona, prednisona (Categoría B), sobre los de alta potencia: betametasona, dexametasona (Categoría C) y sobre la cortisona (Categoría D).

HORMONAS TIROIDEAS. Atraviesan la barrera placentaria de forma limitada. No obstante, se las considera como fármacos de uso seguro durante el embarazo (Categoría A).

ANTITIROIDEOS. Todos ellos (carbimazol, metimazol, propiltiouracilo) presentan riesgo de producir bocio fetal. Sin embargo, y de forma inevitable, se admite su uso (Categoría D) con el objetivo de prevenir el desarrollo de hipertiroidismo fetal, mucho más peligroso que los propios medicamentos. En general, se debe reducir la dosis en el último trimestre del embarazo, a fin de moderar al mínimo el riesgo de hipotiroidismo neonatal. Algunos datos aislados sugieren que el fármaco más indicado es el propiltiouracilo.

5.3.7. ANTIINFECCIOSOS, VIA GENERAL (5, 8, 26, 27)

ANTIBACTERIANOS

Tetraciclinas. En general, están contraindicadas durante el embarazo (Categoría D). Todas ellas son capaces de atravesar la barrera placentaria, depositándose en los huesos y dientes fetales, produciendo una coloración grisácea permanente en los dientes, así como la inhibición del crecimiento óseo, hipospadias, hernia inguinal e hipoplasia de las extremidades.

Cloranfenicol. Alcanza concentraciones fetales equivalentes al 50% de las maternas. Aunque el feto no está expuesto al riesgo de "síndrome gris" (a diferencia de los niños prematuros), generalmente se prefiere el empleo de otros antibióticos (Categoría C).

Penicilinas. Presentan un amplio margen de seguridad, tanto para la madre como para el feto (Categoría B). El único riesgo viene determinado por la posible existencia de alergia materna y/o fetal.

Cefalosporinas. Tienen un margen de seguridad similar al de las penicilinas (Categoría B) y pueden ser utilizadas en el tratamiento de infecciones fetales de origen bacteriano, ya que alcanzan concentraciones fetales significativas (10 -130% de las maternas).

Macrólidos. Aunque difunden a través de la placenta humana, se los considera como de uso relativamente seguro en el embarazo (Categoría B): eritromicina, roxitromicina, etc.

Lincosánidos. Tanto clindamicina como lincomicina presentan un margen de seguridad aceptable en el embarazo (Categoría B), alcanzando concentraciones fetales equivalentes a un 50% de las maternas. Algunos autores recomiendan restringir su uso exclusivamente para procesos graves, debido al riesgo materno de colitis pseudomembranosa.

Aminoglucósidos. Atraviesan la placenta, pudiendo acumularse en los tejidos fetales. Con ello se puede prevenir cierto riesgo de nefro y ototoxicidad, sin embargo, el riesgo real es menor, especialmente para alguno de los antibióticos, como amikacina y gentamicina (Categoría C).

Sulfamidas. Su uso está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo (Categoría D), debido al riesgo de querníctero en el recién nacido. Este cuadro patológico es debido al desplazamiento de la bilirrubina de su unión con la albúmina plasmática, por parte de la sulfamida. Esto produce niveles sanguíneos elevados de bilirrubina libre, que puede atravesar la barrera hematoencefálica fetal, uniéndose a estructuras neuronales de los ganglios basales.

Fluoroquinolonas. Aunque no se han observado efectos teratogénicos en animales para la mayoría de ellas, sí se ha registrado aparición de artropatías en animales en fase de desarrollo, motivo por el que se desaconseja formalmente su uso en mujeres embarazadas.

ANTITUBERCULOSOS

Rifampicina. Teratógena en roedores, se han descrito algunos casos aislados en humanos de anancefalia, hidrocefalia y malformaciones en las extremidades. Por ello, su uso durante el embarazo sólo está justificado como agente antituberculoso en caso de resistencia a la combinación etambutolisoniazida.

Isoniazida-etambutol. La asociación no ha sido relacionada con ninguna manifestación tóxica o dismorfogénica fetal (Categoría B). Está considerada como de primera elección en el tratamiento de la tuberculosis en pacientes embarazadas.

ANTIFÚNGICOS. La anfotericina difunde a través de la placenta, alcanzando concentraciones fetales equivalentes al 33% de las maternas, sin que se hayan registrado efectos teratogénicos en animales (Categoría B). Su uso en seres humanos se debe restringir exclusivamente a situaciones de especial gravedad, habida cuenta de su elevada nefrotoxicidad. La griseofulvina es teratógena en animales de experimentación (Categoría C) por lo que, considerando su limitada utilidad terapéutica, se considera contraindicada en embarazadas.

ANTIVIRALES. La mayoría son teratógenos y/o embriotóxicos en animales de experimentación. No se recomienda su uso, salvo en cuadros de extrema gravedad. La utilización de zidovudina en pacientes embarazadas con SIDA está sometida a una fuerte controversia ya que, para algunos especialistas es preferible asumir los posibles riesgos fetales, mientras que otros consideran que el fármaco no previene, de forma eficaz, la transmisión materno-fetal del VIH. La ribavirina es especialmente teratogena (Categoría X).

5.3.8. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA (5, 26, 27)

En general, se puede afirmar que todos los elementos de este grupo se consideran potencialmente tóxicos tanto para el feto como para la madre. Algunos de ellos pueden causar la muerte fetal, abortos y anomalías congénitas múltiples, como es el caso de los antimetabolitos antagonistas del ácido fólico, tales como aminopterín y ametopterín, y algunos agentes alquilantes como la mostaza nitrogenada y la azufrada. Esto fue lo que determinó que en algunas épocas se utilizara la aminopterín como una sustancia abortiva. Algunos informes refieren una alta incidencia de hasta 95% de malformaciones principalmente del árbol urinario, con clorambucil. Otros estudios demuestran resultados contradictorios en humanos, pero confirmatorios en animales de ser tóxico y teratogénico, como es el caso de la ciclofosfamida.

5.3.9. APARATO LOCOMOTOR (5, 8, 26, 27)

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS. Todos estos fármacos actúan como inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Por ello pueden, potencialmente, producir una constricción y cierre prematuro del *ductus* (conducto) arterioso del feto si se mantiene la administración crónica de estos fármacos durante el último trimestre del embarazo. Este efecto podría desembocar en la aparición de hipertensión pulmonar y en el desarrollo de la capa muscular lisa de los vasos precapilares fetales, que se traduciría en hipertensión arterial

persistente en el recién nacido. Asimismo, algunos antiinflamatorios pueden desarrollar un efecto antiagregante plaquetario, que podría complicar o prolongar la hemorragia materna y predisponer a la misma al recién nacido.

No parece que su utilización ocasional sea responsable de efectos adversos fetales graves. Sin embargo, la administración próxima al parto podría reducir, o incluso anular, la contractilidad uterina, provocando un retraso anómalo en el desarrollo del parto y una prolongación de la gestación (riesgo de fetos hipermaduro). Están más indicados los derivados arilpropiónicos y arilacéticos: fenoprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, diclofenac, sulindac (Categoría B). No se recomienda el empleo de pirazonas (fenilbutazona), indometacina o de inhibidores muy potentes de la síntesis de prostaglandinas, como el flurbiprofeno (Categoría C).

ANTIRREUMÁTICOS. Las sales de oro han demostrado ser teratógenas en algunas especies animales (Categoría C). Por otro lado, es conocida la tendencia de las sales de oro a acumularse en el feto humano, habiéndose descrito algunos casos aislados de malformaciones fetales, aunque la incidencia general no parece ser sustancialmente superior a la observada de forma natural. En general, sólo se recomienda su uso en embarazadas cuando se produzcan recrudescimientos intensos en el proceso reumático. La penicilamina es también teratógena en animales y se han descrito casos de retraso del crecimiento fetal en seres humanos. Su uso sólo es admitido en embarazadas con la enfermedad de Wilson, y sólo durante las últimas seis semanas de gestación.

ANTIGOTOSOS. El probenecid difunde a través de la placenta humana, aunque existe una amplia experiencia de uso seguro en embarazo (Categoría B). Por su parte, el alopurinol es embriotóxico en algunas especies animales (Categoría C); se desconocen sus potenciales efectos sobre los fetos humanos. La colchicina es embriocida en varias especies animales (Categoría D), aunque se han descrito casos aislados de uso en humanos sin complicaciones aparentes. No obstante, parece incrementar el riesgo de alteraciones cromosómicas e incluso se ha citado, sin confirmar, un potencial riesgo de síndrome de Down.

5.3.10. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (5, 8, 26, 27, 32, 33, 34)

ANALGÉSICOS OPIÁCEOS. Su uso regular durante el embarazo puede producir dependencia física en el feto, con el consiguiente desarrollo de un síndrome de abstinencia neonatal. Los efectos de los opiáceos sobre el feto son: maduración hepática y pulmonar prematuras, reducción de peso (hasta un 50%), síndrome de abstinencia neonatal (2-6 días después del parto) hasta en un 90% de los casos, hipermagnesemia e hiperprolactinemia y aumento de mortalidad perinatal (hasta un 40%).

En las terapias de deshabitación opiácea en embarazadas se suele preferir la metadona, porque reduce los riesgos ambientales y permite un mejor control y protección de la adicta. No se han observado aumentos en la incidencia de defectos congénitos, aunque sí el típico síndrome de abstinencia neonatal que debe ser corregido tras el parto. Como analgésicos se consideran relativamente seguros (aunque con los mismos condicionantes que los ya comentados) a la morfina y la petidina (Categoría B), evitando en lo posible los tratamientos prolongados.

ANALGÉSICOS NO OPIÁCEOS. Tanto el paracetamol como el ácido acetilsalicílico son considerados como relativamente seguros durante el embarazo, siempre que sean empleados en dosis moderadas y de forma eventual. En períodos próximos al parto es preferible el empleo de paracetamol sobre el de ácido acetilsalicílico, dado que este último tiene un efecto inhibitor de la síntesis de prostaglandinas mucho más intenso que el primero.

ANTIÉPILÉPTICOS. La mayoría de los fármacos han sido asociados, en mayor o menor medida, con un aumento de la incidencia de malformaciones congénitas en animales (Categoría C) o en seres humanos (Categoría D). No obstante, los riesgos asociados a tales tratamientos suelen estar muy por debajo de los que se correrían en una mujer embarazada en caso de crisis epiléptica por falta de tratamiento. En general, se recomienda el tratamiento, ajustando la dosis a la menor recomendable.

ANTIPSIKÓTICOS. Las fenotiazinas pueden actuar como inductores enzimáticos en el hígado fetal. Existen notables divergencias entre los datos clínicos disponibles. No se recomienda su uso crónico durante el embarazo, especialmente al final del mismo, debido a la posibilidad de ictericia, hiperreflexia y/o síntomas extrapiramidales neonatales. Con haloperidol se han descrito algunos casos aislados de focomelia en recién nacidos, aunque se suele aceptar su uso eventual en crisis psicóticas.

ANSIOLÍTICOS/HIPNÓTICOS. Se considera que debería evitarse el uso crónico de benzodiazepinas durante el embarazo debido al riesgo de depresión respiratoria, atonía muscular e incluso síndrome de abstinencia neonatal. Con algunos derivados (diazepam) se han descrito casos aislados de malformaciones congénitas múltiples. Los barbitúricos difunden fácilmente a través de la placenta acumulándose en el feto, por lo que están contraindicados (salvo el fenobarbital, cuando es empleado como antiepiléptico). La buspirona no ha sido asociada con efectos teratogénicos en animales (Categoría B), aunque su experiencia en el embarazo es muy limitada.

ANTIDEPRESIVOS. Los que se utilizan con mayor frecuencia son los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS). No se comunicó que los demás compuestos, es decir fluoxetina y sertralina, causen malformaciones congénitas en animales no en seres humanos. Debido a que estos fármacos presentan pocos efectos adversos en comparación con los demás antidepresivos, representan una buena opción terapéutica para las mujeres embarazadas que requieren tratamiento. Las sales de litio pueden administrarse durante todo el embarazo si es necesario, o suspender por lo menos hasta 6 u 8 semanas, hasta después de que se formaron las estructuras cardíacas.

5.3.11. APARATO RESPIRATORIO (5, 8, 26, 27)

RINOLÓGICOS. Hay que considerar el riesgo de absorción sistémica. En el caso de los simpaticomiméticos (fenilpropanolamina, pseudoefedrina, etc.), podría producir taquicardia fetal. Por ello, su uso debería ser muy conservador (una regla aceptada es una aplicación cada 8 h, durante un máximo de 3 días).

ANTIASMÁTICOS. Generalmente se acepta el empleo de cromoglicato (Categoría B), así como el de algunos broncodilatadores beta-adrenérgicos (fenoterol, terbutalina, etc.), aunque estos últimos pueden producir taquicardia e hipoglucemia neonatal, normalmente leve y de forma transitoria. También se suele aceptar el empleo de aerosoles con corticosteroides (beclometasona) o ipratropio. Aunque durante años se sospechó de la potencial toxicidad fetal de la teofilina, actualmente se acepta su uso en embarazadas, a pesar de la potencial taquicardia fetal que puede producir.

5.4. PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO PRENATAL

Se dispone de diversas pruebas para detectar alteraciones genéticas y valorar el bienestar del feto. Describiremos la ecografía fetal, la amniocentesis y la biopsia coriónica (BC).

5.4.1 ECOGRAFIA (4, 11, 35)

Si existen dudas sobre la progresión normal de un embarazo puede realizarse una **ecografía fetal** (Figura 14). La utilización más común con diferencia del diagnóstico por ecografía es la determinación de la edad fetal real cuando no se conoce con seguridad la fecha de concepción. También se utiliza para evaluar la variabilidad y el crecimiento fetal, determinar la posición fetal, identificar embarazos múltiples, identificar las alteraciones materno-fetales y como complemento para procedimientos espaciales como lo amniocentesis. La ecografía no se utiliza de forma rutinaria para determinar el sexo del feto: sólo se realiza por indicación médica específica. Por su aparente inocuidad se suele realizar tres ecografías, una en cada semestre, si no existe otro criterio clínico. Grupos de expertos no la recomiendan de forma rutinaria en la gestación.

Ecografía del primer trimestre. Edad gestacional, patología del huevo, patología ginecológica, embarazo gemelar, anencefalia.

Ecografía del segundo trimestre. Edad gestacional, posición placentaria, malformaciones fetales mayores y retraso del crecimiento intrauterino (RCI).

Ecografía del tercer trimestre. Patología placentaria, CIR, alteraciones del líquido amniótico, malformaciones y presentación fetal.

En esta técnica se desplaza en dirección superior e inferior por el abdomen un instrumento (transductor) que emite ondas sonoras de elevada frecuencia. Las ondas sonoras reflejadas por el feto en desarrollo son recogidas por el transductor, el cual las transforma en una imagen en una pantalla. Esta imagen se denomina **ecografía**. Puesto que la vejiga urinaria sirve como referencia durante el procedimiento, la paciente debe beber líquidos y no expulsarlos para mantener la vejiga llena.

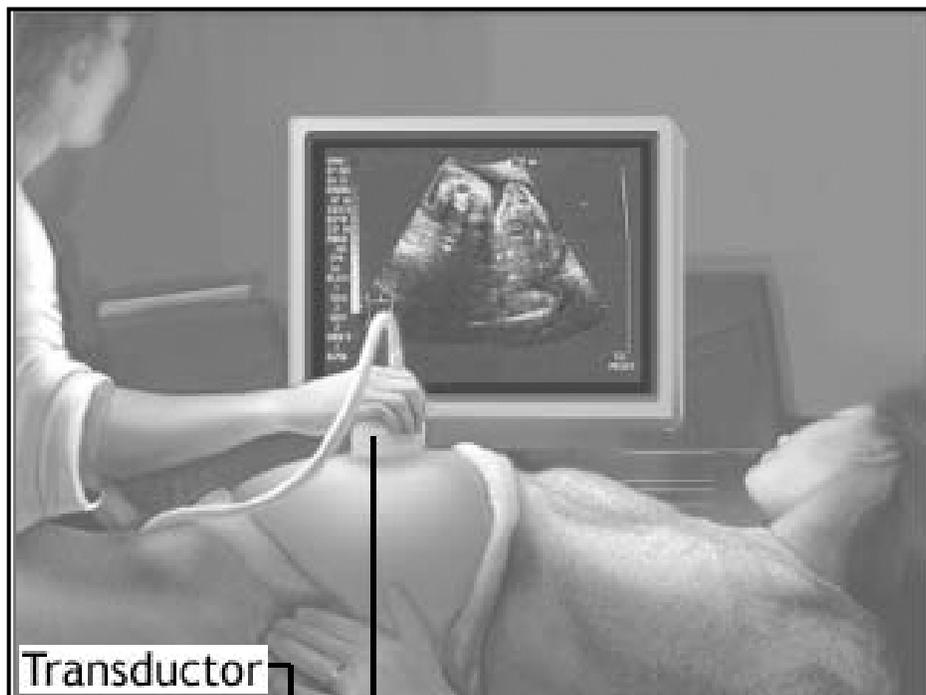


Figura 14. Ecografía

5.4.2. AMNIOCENTESIS ^(4,11,35)

La **amniocentesis** (*amnio* - amnios; *centesis* - punción) consiste en una extracción de una cantidad de líquido amniótico que baña al feto en estudio y el análisis de las células fetales y de las sustancias disueltas (Figura 15). Se utiliza para analizar la presencia de determinadas alteraciones genéticas, como el síndrome de Dawn (SD), la espina bífida, la hemofilia, la enfermedad de Tay - Sachs la anemia de células falciformes y determinadas distrofias musculares, o para determinar la madurez y el bienestar fetal cuando se acerca el momento del nacimiento.

Para detectar anomalías genéticas de las que se tienen sospecha, la prueba se realiza generalmente a las 14 a 16 semanas de gestación. Para valorar la madurez fetal, se realiza normalmente después de la semana 35 de gestación. Con la amniocentesis pueden detectarse cerca de 300 alteraciones cromosómicas y mas de 50 defectos bioquímicos. También puede revelar el sexo. Esta información es importante para el diagnóstico de alteraciones ligadas al sexo, en las cuales la madre es portadora de un gen anómalo que afecta sólo a su descendencia masculina. Si el feto es femenino no resultará afectado.

Cuando se conoce o sospecha que los padres son portadores genéticos de cualquiera de estos trastornos, o cuando la madre es mayor de 35 años, se aconseja la amniocentesis. El procedimiento también se aconseja cuando existe riesgo de parto prematuro y en mujeres Rh⁻ que presentan anticuerpos Rh en sangre y un feto con posibilidad de ser Rh⁺.

Se determina primero la posición del feto y la placenta utilizando la ecografía y la palpación. Después de preparar la piel con un antiséptico, se administra anestesia local, se inserta una aguja hipodérmica a través de la pared abdominal de la madre y el útero hasta la cavidad amniótica y se extraen aproximadamente 10 mL de líquido. El líquido y las células en suspensión se someten a examen microscópico y a pruebas bioquímicas. Los estudios cromosómicos, que requieren un crecimiento de las células durante dos a cuatro semanas en un medio de cultivo, pueden revelar translocaciones o deleciones cromosómicas o cromosomas extras. Existe un riesgo de aborto espontáneo tras la realización de la prueba de un 0.5 %.

Enfermedad hemolítica. Aparece bilirrubina fetal en el líquido amniótico cuando el anticuerpo rhesus materno (IgG) cruza la placenta y produce hemólisis de los eritrocitos fetales Rh positivos. Mediante una exploración del líquido con ondas luminosas de 450 nm, se puede medir la concentración de bilirrubina con el cambio en la densidad óptica y se emplean los resultados para guiar el tratamiento.

Madurez de los pulmones fetales. Los pulmones fetales secretan lecitina hacia el líquido amniótico durante la segunda mitad del embarazo. La lecitina es un constituyente del surfactante, el cual es necesario para la expansión pulmonar normal después del nacimiento, y la concentración de lecitina en el líquido es índice de la madurez de los pulmones. Dado que el volumen total del líquido es muy diverso y por lo tanto, varía la dilución de lecitina, en general se expresa su concentración en el líquido amniótico en relación a la concentración de esfingomielina; la proporción es bastante constante si la de lecitina-esfingomielina (proporción L/E) es mayor de 2, es probable que la producción de surfactante sea adecuada para evitar el desarrollo del síndrome de insuficiencia respiratoria.

Defectos del tubo neural. Niveles elevados de alfafetoproteína (AFP) y de acetilcolinesterasa puede indicar una alteración en el desarrollo adecuado del sistema nervioso, por ejemplo anencefalia (ausencia de cerebro) o espina bífida; sin embargo, en el caso del diagnóstico definitivo de un defecto del tubo neural se hace con exploración con ultrasonido.

5.4.3. BIOPSIA CORIÓNIC (4, 11, 35)

La **biopsia coriónica** puede determinar los mismos defectos que al amniocentesis, presentando varias ventajas. Puede realizarse tan precozmente como a las ocho semanas de gestación, lo que permite tomar una decisión temprana sobre continuar o no con el embarazo. Además, el procedimiento precisa una penetración en el abdomen, el útero o la cavidad amniótica. El procedimiento presenta un riesgo algo más alto que la amniocentesis; existe un riesgo de aborto espontáneo después de realizar la prueba de 1 a un 2 %. Se introduce un catéter a través de la vagina y el cuello uterino y después se avanza hacia las vellosidades coriónicas bajo control ecográfico (Figura 16).

Se aspiran unos 30 mg de tejido y se preparan para el análisis cromosómico. Otra opción es tomar una muestra de las vellosidades coriónicas insertando una aguja a través de la cavidad abdominal, como en la amniocentesis. Las células del cordón y las células fetales contienen información genética idéntica. A menudo se dispone de los resultados más rápidamente que con la amniocentesis.

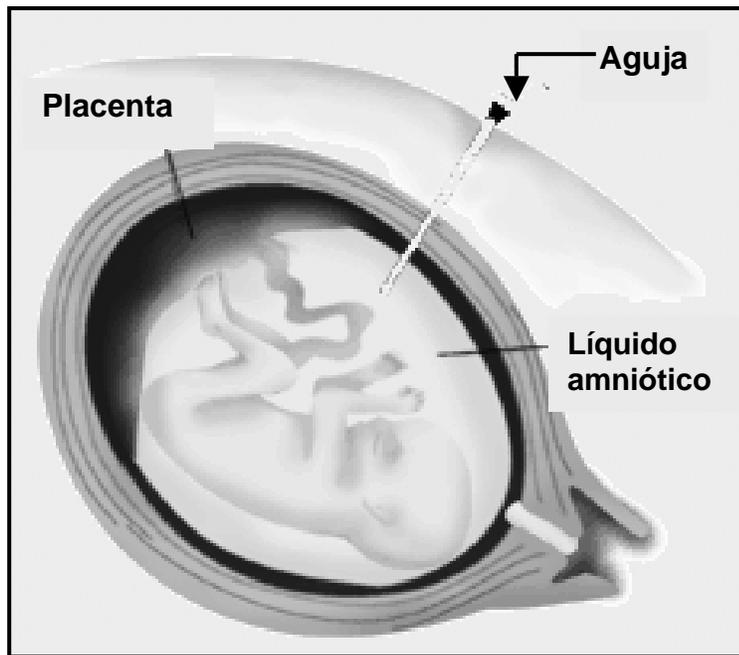


Figura 15. Amniocentesis



Figura 16. Biopsia coriónica

RECOMENDACIONES



6.1. RECOMENDACIONES NOM-007-SSA2-1993

NOM 007-SSA2-1993 ⁽²⁸⁾

La mayoría de los daños obstétricos y los riesgos para la salud de la madre y del niño pueden ser prevenidos, detectados y tratados con éxito, mediante la aplicación de procedimientos normados para la atención, entre los que destacan el uso del enfoque de riesgo y la realización de actividades eminentemente preventivas y la eliminación o racionalización de algunas prácticas que llevadas a cabo en forma rutinaria aumentan los riesgos.

Las acciones de salud pueden ser reforzadas si la madre recibe la orientación adecuada sobre los cuidados prenatales y los signos de alarma que ameritan la atención médica urgente y se corresponsabiliza junto con su pareja (o familia), y con el médico en el cuidado de su propia salud.

En la atención a la madre durante el embarazo y el parto debe de vigilarse estrechamente la prescripción y uso de fármacos, valorando el riesgo beneficio de su administración. Las actividades que se deben realizar durante el control prenatal son:

Elaboración de historia clínica; identificación de signos y síntomas de alarma (cefalea, edemas, sangrados, signos de infección de vías urinarias y vaginales); medición y registro de peso y talla, así como interpretación y valoración; medición y registro de presión arterial, así como interpretación y valoración; valoración del riesgo obstétrico; valoración del crecimiento uterino y estado de salud del feto; determinación de biometría hemática completa, glucemia y VDRL (en la primera consulta; en las subsecuentes dependiendo del riesgo); determinación del grupo sanguíneo ABO y Rho, (en embarazadas con Rh negativo y se sospeche riesgo, determinar Rho antígeno D y su variante débil D_μ), se recomienda consultar la Norma Oficial Mexicana para la disposición de sangre humana y sus componentes, con fines terapéuticos; examen general de orina desde el primer control, así como preferentemente en las semanas

24, 28, 32 y 36; detección del virus de la inmunodeficiencia adquirida humana VIH en mujeres de alto riesgo (transfundidas, drogadictas y prostitutas), bajo conocimiento y consentimiento de la mujer y referir los casos positivos a centros especializados, respetando el derecho a la privacidad y a la confidencialidad; prescripción profiláctica de hierro y ácido fólico; prescripción de medicamentos (sólo con indicación médica: se recomienda no prescribir en las primeras 14 semanas del embarazo); aplicación de al menos dos dosis de toxoide tetánico rutinariamente, la primera durante el primer contacto de la paciente con los servicios médicos y la segunda a las cuatro u ocho semanas posteriores, aplicándose una reactivación en cada uno de los embarazos subsecuentes o cada cinco años, en particular en áreas rurales; orientación nutricional tomando en cuenta las condiciones sociales, económicas y sociales de la embarazada; promoción para que la mujer acuda a consulta con su pareja o algún familiar, para integrar a la familia al control de la embarazada; promoción de la lactancia materna exclusiva; promoción y orientación sobre planificación familiar; medidas de autocuidado de la salud; establecimiento del diagnóstico integral.

ATENCIÓN DEL EMBARAZO

Para establecer el diagnóstico de embarazo no se deben emplear estudios radiológicos ni administrar medicamentos hormonales. El control prenatal debe estar dirigido a la detección y control de factores de riesgo obstétrico, a la prevención, detección y tratamiento de la anemia, preeclampsia, infecciones cérvicovaginales e infecciones urinarias, las complicaciones hemorrágicas del embarazo, retraso del crecimiento intrauterino y otras patologías intercurrentes con el embarazo.

La unidad de salud debe promover que la embarazada de bajo riesgo reciba como mínimo cinco consultas prenatales, iniciando preferentemente en las primeras 12 semanas de gestación y atendiendo al siguiente calendario:

- Primera consulta en el transcurso de las primeras 12 semanas;
- Segunda consulta entre la 22 - 24 semanas.
- Tercera consulta: entre la 27 - 29 semanas.
- Cuarta consulta: entre la 33 - 35 semanas.
- Quinta consulta: entre la 38 - 40 semanas.

La prolongación del embarazo después de las 40 semanas requiere efectuar consultas semanales adicionales con objeto de vigilar que el embarazo no se prolongue más allá de la semana 42.

6.2. ORIENTACIÓN FARMACOLÓGICA **DURANTE EL EMBARAZO**

En la práctica cotidiana, el médico puede encontrarse ante la duda de si determinado medicamento es teratógeno o no.

6.1.1. EL EMBARAZO ES PROGRAMADO ⁽²⁷⁾

Se trata de una situación ideal, y como todas las de esa índole, es, por desgracia, muy poco frecuente. Conviene que la creciente atención que se dedica al embarazo y a la patología prenatal, la hagan siempre más común en el futuro. El médico debería siempre plantearse el problema de la capacidad teratogénica de los fármacos cuando inicia un tratamiento con mujeres de edad fértil. Si el medicamento es indispensable y este posee capacidad teratogénica comprobada (pero también cuando las informaciones sobre los efectos teratogénicos, son escasas o contradictorias), de cuando en cuando habrá que verificar que medidas está tomando la mujer para posponer el embarazo, y recordarle los riesgos que entraña la ingestión de fármacos. Las situaciones de este tipo se ejemplifican de modo paradigmático en aquellas mujeres que son tratadas con retinoides para la acné quística o con ácido valproico para la epilepsia. Lo mismo se recomienda en el caso de las que están recibiendo fármacos completamente nuevos, cuyos posibles efectos nocivos todavía no se conocen bien. Estos problemas no pueden pasarse por alto, pues cada día son más las mujeres que, aun padeciendo enfermedades crónicas (entre ellas, llevar válvulas cardíacas artificiales), pueden llegar en óptimas condiciones a la concepción. Sería muy poco razonable dejar de preocuparse a tiempo del producto de la concepción.

6.1.2. EL EMBARAZO YA SE INICIO, Y EL TRATAMIENTO PUEDE SER PROGRAMADO. ⁽²⁷⁾

En una situación de esta clase, el concepto fundamental sería la búsqueda del equilibrio correcto entre las ventajas terapéuticas y los riesgos fetales. Cuando se opta por administrar un medicamento en el embarazo (pero quizá también entre otras situaciones), se abandona la esperanza de que sea inocuo y sin efectos colaterales. Probablemente no exista este tipo de fármacos, como tampoco existen acciones humanas sin riesgo. La vida diaria entraña siempre sus riesgos no insignificantes, y hay que aprender a convivir con ellos y a encararlos. La elección de que hacer día con día, depende de multitud de consideraciones.

Particular atención merece el empleo de medicamentos más recientes que se encuentran en el mercado, y que para los cuales es más grave la ausencia de información. En cierto modo, todo nuevo medicamento que se administre a una embarazada, es un experimento no controlado de teratología humana, por que siempre hay el riesgo, así sea remoto, de que sea un teratógeno. Este riesgo, aunque pequeño, ha de valorarse tanto ante la necesidad real del tratamiento, como ante otros tratamientos en uso desde hace más tiempo y, por lo mismo más conocidos. Deben evitarse aquellos fármacos de los cuales es posible prescindir, y el hecho de que no se haya demostrado la capacidad teratogénica de un medicamento, no significa que esta no exista. Y siempre cabe la posibilidad de que, en casos particulares, un fármaco no considerado ni siquiera remotamente teratógeno, ocasione un daño.

En el otro extremo encontramos medicamentos de los cuales no puede prescindirse y que deben utilizarse para no poner en peligro la salud de la madre ni la del feto. Aun si extrañasen un pequeño riesgo teratógeno, hipotético o demostrado, no queda más remedio que acudir a ellos.

6.1.3. UNA MUJER HA TOMADO FÁRMACOS EN LOS PRIMEROS MESES DEL EMBRAZO ⁽²⁷⁾

Por desgracia, se trata del caso más frecuente y que tiene mayores repercusiones emotivas en embarazadas, médicos y opinión pública. Probablemente, este tipo de orientación se ha vuelto más frecuente y más general desde que se legalizó la interrupción voluntaria del embarazo, y desde que se cuenta con varias técnicas de diagnóstico prenatal (que para muchos significa valorar de modo seguro, si el feto es anormal o no). Son varios los motivos

que llevan a solicitar información sobre la capacidad teratogénica de los medicamentos. Algunas embarazadas se plantean el problema del diagnóstico prenatal, otras el dilema de interrumpir o no el embarazo, y otras ya han decidido la interrupción por causas muy distintas, y buscan, en forma más o menos consciente, una especie de justificación biológica y externa a su determinación. El encargado de suministrar información acerca de la capacidad teratogénica de los medicamentos deberá de adivinar las razones profundas, más allá del motivo de saber simplemente, si el fármaco puede producir un daño al feto. Por ello, además de los conocimientos especializados en el campo, serán de gran ayuda la experiencia, un espíritu de servicio y una buena capacidad de comunicación.

Cuando en el embarazo, una mujer ha tomado un medicamento y quiere que le informen si puede ocasionarle algún daño a su hijo, la respuesta deberá basarse solo en el rigor de los datos científicos, o bien, en el “buen sentido”, respaldado por todas las observaciones científicas disponibles. Una respuesta científicamente rigurosa casi nunca podrá excluir que ese fármaco no conlleve riesgo alguno para el feto. Pero transmitir esta información, no es más una manifestación de crueldad mental. Si de esta incertidumbre la mujer extrae la conclusión de que su hijo posiblemente corre riesgos, habrá dos consecuencias: pensará interrumpir el embarazo, o bien, esperará con gran ansiedad el nacimiento de su hijo.

Una respuesta de buen sentido se basa más bien en valorar si, para ese fármaco, se han conseguido suficientes datos que permitan o no deducir de ellos un riesgo bastante elevado. Si el riesgo es solo teórico, o por lo menos puede ignorarse por completo, a la mujer debería dársele una respuesta clara y tranquilizarla. Es inútil, y cruel sembrar en las dudas, y suministrar, por ejemplo, informes sobre los hallazgos más recientes publicados en la literatura o sobre los resultados de experimentos con animales. Los mismos investigadores dudan del valor que debe darse a estos informes.

Si el medicamento supone un riesgo no insignificante, a la mujer hay que comunicarles esto en forma clara, simple y completa. La mera indicación de que un fármaco entraña un gran riesgo teratogénico es incompleta, superficial, y nunca debería ser proporcionado por un profesional. Para cada agente que posee cierto grado de teratogenicidad, se cuenta con bastante información para poder clasificar, cuantificar y, tal vez, controlar con mayor presión el riesgo, recurriendo a un diagnóstico prenatal.

En todas las situaciones afrontadas, es patente que no debe dejarse de valorar si existen otros tipos de riesgo, y ofrecer una orientación total, tanto antes de la concepción como prenatal. De hecho, se da el caso que una mujer se preocupe por haber tomado un medicamento, pero que no considere seriamente el hecho de haber procreado ya un hijo con alguna malformación, o tener una edad reproductiva avanzada.

6.1.4. CONSIDERACIONES AL PRESCRIBIR FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO ^(18,29)

- 1. Prescribir solo los fármacos necesarios.**
- 2. Considerar la posibilidad de embarazo en toda mujer con edad fértil. Por lo tanto 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.**
- 3. Casi todos los fármacos que entran en la circulación materna atraviesan la placenta y alcanzan al feto.**
- 4. Administrar a dosis mínima eficaz.**
- 5. 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.**
- 6. Aun después del primer trimestre, la exposición a algunos agentes farmacológicos pueden provocar alteraciones fisiológicas y retardos en el crecimiento (etanol).**
- 7. Los efectos de un fármaco pueden no aparecer inmediatamente (dietilestilbestrol).**
- 8. Valorar el índice entre riesgo y beneficio. Un fármaco puede producir efectos embriotóxicos dentro de un rango de dosis que no sea toxico para la madre.**
- 9. Asumir que las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del feto no tienen por que coincidir con las de 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.**
- 11. Un fármaco puede producir diferentes malformaciones y diferentes fármacos pueden producir la misma malformación.**
- 12. Los datos derivados de estudios en animales pueden ser irrelevantes al feto humano. Si un fármaco es teratógeno para varias especies animales en dosis bajas en relación a la toxica, la sospecha de teratogenicidad humana es alta; para la ausencia de efectos no constituye garantía para humanos (talidomina).**
- 13. Desconfiar de la inocuidad de cualquier fármaco.**
- 14. Escoger los fármacos mejor conocidos y mas seguros. Evitar el uso de los fármacos recién comercializados.**
- 15. Combatir la automedicación.**

DISCUSIÓN



7. DISCUSIÓN

Un aspecto problemático para todos aquellos que tratan a mujeres gestantes o que plantean estarlo es la seguridad de los fármacos que toman. Aunque la administración de algunos fármacos puede comportar riesgos, tanto para la madre como para el feto, de los riesgos asociados al uso de medicamentos, en el embarazo el que se suele considerar más preocupante es la posible producción de malformaciones genéticas. Aunque la mayoría de las malformaciones son debidas a otras causas, si que existe un tanto por ciento (menos del 2%) debido a fármacos y que hay que evitarlos.

Todos los fármacos que se prescriben son ampliamente probados en mujeres no gestantes antes de ser aprobados por la Food and Drug Administration FDA. La FDA desde diciembre de 1979, impulsa a las empresas farmacéuticas la obligación de suministrar normas informativas acerca de todos sus nuevos medicamentos, información que se recoge en Physicians Desk Reference, libro que contiene informaciones, relacionadas con el daño que pueden ocasionar los fármacos administrados durante el embarazo, utilizando, para ello, las cinco categorías de riesgo (A, B, C, D o X).

Sin embargo, los ensayos controlados dirigidos a determinar su seguridad, eficacia y las alteraciones farmacocinéticas durante la gestación humana son poco frecuentes, suelen tener un alcance limitado, y es infrecuente que cumplan las rigurosas normas que exigen en la actualidad los ensayos clínicos de calidad. Para determinar si un fármaco puede o no alterar el desarrollo del feto, la información proporcionada por los laboratorios no es siempre útil, pues no se afronta específicamente el problema, y se deja al médico en definitiva la responsabilidad de la prescripción.

Esto es problemático por que la gran mayoría de los fármacos atraviesan fácilmente la placenta. Por ello, es necesario conocer datos sobre los efectos adversos que muchos fármacos tienen sobre el feto a corto y a largo plazo, así como saber de que manera afecta la gestación a su absorción, distribución, unión a proteínas y metabolismo, recordando que durante el embarazo se producen una serie de modificaciones fisiológicas,

farmacocinéticas y psicológicas; los cambios fisiológicos (aumento de volumen plasmático, incremento de la aclaramiento renal, etc.) pueden afectar los parámetros farmacocinéticos de los fármacos, aumentando su eficiencia y toxicidad, tanto a la madre como para el feto.

Aunque los datos farmacocinéticos durante el embarazo son limitados, en las revisiones hechas en artículos publicados a lo largo de los años, nos indican que los parámetros farmacocinéticos de grupos de fármacos son diferentes, incluso se contradicen para un mismo fármaco, con ello los datos disponibles que tratan la farmacocinética de regímenes terapéuticos durante el embarazo no suministran las pautas para la formulación de una terapia para pacientes individuales.

Además de que la posible repercusión de la administración de fármacos a una mujer embarazada y al feto va estar sujeta a un gran número de variables como los con la naturaleza del fármaco administrado, frecuencia de administración, momento de la administración, fase en que se encuentre el embarazo, y el estado nutricional, inmune y metabólico materno.

Por otro lado, aparecen otros comportamientos (placenta y órganos fetales) que también pueden modificar la respuesta farmacológica; de ahí que haya que tener en cuenta que en la evaluación riesgo-beneficio del fármaco hay dos pacientes: madre y embrión feto; así como que comporta riesgo para el feto dejar sin tratamiento ciertas enfermedades de la madre (hipertensión, diabetes, epilepsia, etc.) y que el embarazo empeora las enfermedades que tiene la madre.

A este respecto, existen signos cada vez más patentes que indican un cambio de actitud por parte de las altas instancias. Actualmente, la FDA está valorando cómo analizar el efecto de los fármacos y los agentes biológicos en mujeres embarazadas y también la forma de recabar información respecto a la farmacovigilancia, de forma que cabe esperar que aparezcan nuevos datos a propósito de la seguridad de los medicamentos. Además, esta agencia ha reconocido que si un ensayo clínico representa la única forma de tratar una enfermedad que pone en riesgo la vida, no se debe excluir del mismo a las mujeres

gestantes. Por ejemplo, la FDA ha abogado por la inclusión de embarazadas voluntarias en los ensayos de nuevos tratamientos para el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

La FDA también está recomendando utilizar su clasificación de riesgos potenciales de los fármacos para el feto y, hasta el año 2000, estaba admitiendo sugerencias sobre como mejorar la separación entre las distintas categorías. Desafortunadamente, debido a la falta de información, la mayoría de los medicamentos pertenecen al grupo C, una categoría que establece que el fármaco sólo debe administrarse si los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto. No obstante, se debe recordar que aunque los medicamentos se clasifiquen en el grupo B, más seguro, los datos recogidos son a menudo variables poco sensibles sobre la seguridad, de forma que muchos de los efectos más sutiles no suelen investigarse.

Los estudios enfatizan la necesidad imperiosa de desarrollar unos criterios rigurosos respecto a la investigación animal antes de exponer a las mujeres embarazadas a estos fármacos. Es destacable que muy pocos fármacos pertenecen a la categoría A, un hecho que resalta la escasa información que poseemos en relación con el posible efecto teratogéno de la gran mayoría de los fármacos que se utilizan actualmente. De esta forma, incluso los fármacos con seguridad contrastada cuando se emplean en el segundo y tercer trimestres (por ejemplo la metildopa en la hipertensión), deberían prescribirse teniendo en cuenta que no se ha demostrado que sean absolutamente seguros en el primer trimestre.

El enfoque del tratamiento farmacológico de la paciente embarazada se basa en la filosofía: de confiar en esos pocos fármacos con un largo historial de seguridad y evitar prescribir otros mas nuevos pero estudiados de forma adecuada. Esta actitud no debe malinterpretarse como un rechazo general a la utilización de fármacos en la gestación. A este respecto, incluso medicamentos de la categoría D (es decir, aquellos con datos fehacientes de riesgo en humanos) puede estar indicados si son esenciales para el tratamiento de una infección medica e importante. De hecho, en estas circunstancias, la retirada de un fármaco necesario puede amenazar el bienestar tanto de la madre como del feto.

Hacemos hincapié en que la clasificación de la FDA no debe utilizarse en forma aislada, sino que la decisión de prescribir un medicamento a mujeres embarazadas debe tomarse en el contexto de la enfermedad concreta de cada paciente valorando los beneficios y los riesgos para la madre y el feto.

Sumado a esto se debe recomendar una serie de acciones para poner en menor riesgo la integridad tanto de la madre como la feto, en donde se incluye: no prescribir fármacos de forma excesiva, en donde tanto prescriptores como pacientes varían considerablemente con respecto a sus conocimientos sobre la medicación segura en el embarazo, no automedicarse, desconfiar de la inocuidad de cualquier fármaco, evitar el uso de fármacos recién comercializados, entre otros.

Los encargados de la atención a la salud tienen la obligación ética de proporcionar información sobre sus actividades y permitir a los pacientes compartir las decisiones. La información y toma de decisiones encuentran apoyo legal en la doctrina del “consentimiento informado”.

Estudios demuestran que el contar con información y participar en la toma de decisiones mejora la salud mental y física, mientras que el ocultarla y negar la posibilidad de participación de hecho la alteran. El proporcionar información forma parte de las políticas oficiales de las principales organizaciones profesionales de la industria de la salud.

CONCLUSIÓN



8. CONCLUSIÓN

La selección adecuada de los fármacos en etapa de gravidez es indispensable para el bienestar de la madre y el feto, teniendo principal atención en los daños que los fármacos puedan causar al feto y las complicaciones de no usarlos adecuadamente en la madre.

Cada embarazo debe tener un seguimiento de los fármacos administrados, para evitar los posibles efectos adversos o la falta de eficacia de estos en la madre o algún efecto no deseado en el producto.

Los avances terapéuticos y farmacológicos exigen de los profesionales de la salud, incluyendo al farmacéutico, un conocimiento claro y preciso de los distintos aspectos de los fármacos, como su farmacodinámica, farmacocinética, sus posibles efectos teratogénicos, entre otros etc., lo cual se dificulta extraordinariamente por el gran número de ellos que se encuentran comercializados; esto hace que toda información que al respecto se brinde a los profesionales de la salud desempeñe un papel fundamental en la calidad de su actuación profesional, que le obliga a una continua actualización.

Es recomendable que el uso de fármacos durante el embarazo se lleve a cabo solo cuando sea estrictamente necesario, para salvaguardar la integridad de la madre y del producto.

GLOSARIO



9. GLOSARIO (36, 37, 38, 39)

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (United states Food and Drug Administration, FDA). Agencia del gobierno federal de ese país encargada de la aprobación, registro y en general, de la regularización de los alimentos (exceptuando carnes), los medicamentos, los dispositivos médicos, cosméticos, suplementos dietéticos de las sustancias que se añaden a los alimentos para determinados propósitos (food aditives) y otras.

Agravación. Agravamiento. Empeoramiento o exacerbación en una enfermedad.

Albúmina. Proteína que existe en casi todos los tejidos animales y muchos vegetales, soluble en agua y coagulable por el calor.

Alelo. Cada una de las variables genéticas que puede ocupar una locua cromosómico y que controlan el mismo carácter.

Aneuploide. Dicese de la célula con un numero de cromosomas que no es el número haploide.

Compartimiento farmacocinético. La definición clásica de compartimiento en fisiología y farmacocinética es la siguiente: “si una sustancia S, se encuentra presente en un sistema biológico en diferentes formas o lugares y si S pasa de una forma o lugar a otra forma o lugar a una velocidad medible, entonces cada forma o lugar constituye un compartimiento separado o distinto para S”.

Corionico. Membrana exterior del huevo uterino que sirve de envoltura protectora y nutricia, consta de dos capas: externa o trofoblasto, e interna, mesodérmica.

Cornificación. Conversión en tejido corneo.

Delección. En genética, forma de alteración cromosómica consistente en la pérdida de una porción de un cromosoma.

Disgenesia. También llamada disgenia, referente al trastorno de la facultad de procreación. Desarrollo defectuoso.

Displasia. Anomalía de desarrollo. Carácter físico de degeneración, estigma.

Ecografía. Estado afásico en el cual el paciente puede copiar escritos, pero no puede escribir ideas propias. Obtención de imágenes diagnósticas en dos dimensiones (bidimensional) por recepción de ecos rebatados de ondas ultrasónicas.

Efecto secundario. Efecto que no surge como consecuencia de la acción farmacológica primaria de un fármaco, sino que constituye una consecuencia eventual de esa acción.

Estrabismo. Desviación de uno de los ojos de su dirección normal, de suerte que los ejes visuales no pueden dirigirse simultáneamente a un mismo punto; heterotropía.

Farmacocinética. Estudio de la cinética de los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción de los fármacos y sus metabolitos. Incluye generalmente el estudio del curso temporal de la acción de los fármacos y su relación con la concentración del fármaco en líquidos y tejidos corporales.

Focomelia. Desarrollo defectuoso de brazos y / o piernas con ambos y pies cerca del cuello, como aletas de una foca.

Gestosis. Término general para las manifestaciones toxémicas del embarazo.

Hematopoyesis. Proceso de formación de los elementos celulares de la sangre a partir de células madre, pluricelulares. La hematopoyesis ocurre a partir del sistema reticuloendotelial.

Hidramnios. Hidropesía del amnios, exceso de líquido amniótico.

Hiperplasia . Multiplicación anormal de los elementos de los tejidos; hipertrofia numérica.

Hipoplasia. Disminución de la actividad formadora o productora; desarrollo incompleto o defectuoso.

Hipotelorismo. Distancia anormalmente pequeña entre dos órganos o partes, como los ojos.

Isoinmunización. Inmunización de un animal con antígenos procedentes de animales de la misma especie pero inmunológicamente diferentes, como el desarrollo de un suero anti Rh por transfusión de Rh - positiva en un individuo Rh - negativo.

Isquemia. Detención de la circulación arterial en una parte y estado consecutivo de la misma.

Lanugo. Vello, especialmente le del feto.

Leporino. Semejante a la liebre, dicese del labio hendido, queilosquisis, lagoquilia.

Meconio. Materia pardo verdosa viscosa, neutra, compuesta de moco, bilis y restos epiteliales que evacua del intestino del recién nacido, así llamada por su aspecto semejante al zumo concreto de las adormideras, obtenido por inserción de la cápsula.

Modelo farmacocinético. Expresión matemática que describe el curso temporal de la concentración o cantidad del fármaco o de sus metabolitos en parte o en la totalidad del organismo.

Modelo farmacocinético bicompartimental. Modelo en que el organismo se considera constituido por dos compartimientos: el compartimiento central y el compartimiento tisular o periférico. Este modelo se utiliza para describir el curso temporal de la concentración o cantidad de los fármacos en su distribución desde el compartimiento central al compartimiento tisular.

Neoplasia. Neoformación o nuevo crecimiento de tejido, en que la multiplicación de las células no esta totalmente controlada por los sistemas reguladores del organismo y tiene un carácter a veces progresivos.

Neumocito. Cualquiera de las células alveolares de los pulmones. TIPO II. Célula epitelial cuboidea secretora que se encuentra en los nichos de la pared alveolar; posee grandes cuerpos laminares ovoides donde se cree que se almacena el tensioactivo pulmonar, reduce la tensión superficial en los alvéolos; también llamado neumocito granular y célula alveolar grande o del tipo II.

Nevo. Malformación circunscrita y estable de la piel, no debido a causas externas, sino de origen congénico. Producida por un exceso de pigmentación, desarrollo exagerado de los vasos o hipertrofia de los tejidos epidérmico y conjuntivo.

Noxa. Influencia, agente, acto nocivo o panicosos.

Oligoamnios. Oligohidramnios. Deficiencia del liquido amniótico.

Ontogenia. Ontogenesis. Evolución o desarrollo del ser organizado individual a partir del óvulo.

Policitemia. Poliglobulia o poliglobulismo. Aumento en el numero de glóbulos rojos en la sangre.

Surfactante. Compuesto constituido por una zona o fragmento de carácter hidrofóbico y otra de carácter hidrofílico y que tienen la propiedad de acumularse en la interfase de un sistema heterogéneo, reduciendo la tensión superficial y facilitando el aumento de la superficie de la interfase y la adhesividad del liquido sobre las superficies manejables. Agente tensioactivo pulmonar. Producto elaborado en el pulmón, que disminuye la tensión superficial, y favorece el despliegue pulmonar durante los movimientos respiratorios. Su cuantificación n liquido amniótico permite valorar la madures del pulmón fetal.

Teratogenicidad. Capacidad del fármaco de causar daño y, en un sentido estricto, malformaciones en el feto durante cualquiera de sus etapas de desarrollo.

Vérnix. Sustancia caseosa o caseosa sobre la piel del recién nacido formada por estrato corneo, secreciones caseosas y restos de epitelio.

BIBLIOGRAFÍA



10. BIBLIOGRAFIA

- 1) Salder T. W. “ Embriología Médica con Orientación Clínica “ 9ª Edición Médica Panamericana Buenos Aires 2004. Paginas 3, 19 - 22, 25 - 29, 165, 279, 281.
- 2) Ganong W. F. “Fisiología Médica”, 19ª Edición, El Manual Moderno, México 2004. Paginas 463,464.
- 3) Moore K. L. , Persaud T. V. N: “ Embriología Clínica “ 5a Edición, INTERAMERICANA McGRAW - HILL México 1995. Paginas 5, 21, 24, 27 - 35.
- 4) J. Tortora G., Reinolds G. S., “Principios de Anatomía y Fisiología” , 9ª Edición OXFORD México 2000. Paginas 971 - 986.
- 5) Williams “Obstetricia“ 21ª Edición, Medica Panamericana, Buenos Aires Argentina 2000. Paginas 109 - 112, 120 - 133, 859 - 881.
- 6) www.saludhoy.com/htm/embar/articulos/desfet1.html (abril del 2005).
www.saludhoy.com/htm/embar/articulos/desfet1.html (abril del 2005).
- 7) www.contusalud.com/website/fólder/sepa_embarazo_desfetal.htm (abril del 2005).
- 8) [www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/VoDocumetos/BEC749DC CB8F140DC1256915003AFDSD/\\$File/5.usoenembarazo.pdf](http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/VoDocumetos/BEC749DC CB8F140DC1256915003AFDSD/$File/5.usoenembarazo.pdf) (abril del 2005).
- 9) González M. J.,“ Obstetricia “, 4ª Edición, Ediciones Científicas y técnicas S. A. Barcelona 1992. Paginas 123 - 127, 133 - 135.
- 10) Alfaro R. H. J., Cejudo C. E., Fiorelli R. S., “Complicaciones medicas en el embarazo” 2ª Edición, Mc Graw-Hill, México 2004. Paginas 5 - 9, 16 - 20, 221 - 223.

- 11) Thomas L. T. L., Geoffrye V. P. C., "Obstetricia", 15ª Edición, El manual moderno, México 1994. Paginas 28, 33 - 36, 311 - 314.
- 12) Mercado A. N. "Recopilación biblio-hemerográfica sobre fármacos potencialmente hepatotóxicos" TESIS - QFB, UNAM - FESC 2000. Paginas 1 - 12
- 13) www.sefh.interguias/libros/tomo2/tomo2_cap9.pdf (abril del 2005).
- 14) La embarazada con epilepsia: recomendaciones para su evaluación y manejo. Acta Neurol Colomb Vol. 21 No. 1 Marzo 2005
- 15) www.drscope.com/pac/cardio-2/6/c2t6_36.htm (abril del 2005).
- 16) [www.mct.gov.vel/inmunoglobulinaanti-d\(rh\)quimbiotec](http://www.mct.gov.vel/inmunoglobulinaanti-d(rh)quimbiotec) (abril del 2005).
- 17) Pharmacokinetics during pregnancy: Evidence-Based maternal dose formulation. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Vol. 93, No. 5, Part 2 Mayo 1999.
- 18) El embarazo desde una perspectiva farmacológica. Rev Hosp Gral Dr. M Gea González 2001; 4(1-2): 32 - 38.
- 19) Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., "Farmacología", 4a Edición, Harcourt S. A. Madrid España 2000. Paginas 63, 65, 93, 94.
- 20) Añache J. M. "Biofarmacia", 2ª Edición, El manual moderno, México 1983. Paginas 15 -17.
- 21) Teratogenicity of Recently Introduced Medications in Human Pregnancy. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Vol. 100, No. 3, Septiembre 2002.
- 22) Velásquez "Farmacología", 16ª Edición, INTERAMERICANA McGRAW-HILL, Nueva York E. U. A. 1993. Paginas 92 - 94, 1140 - 1147.
- 23) Maternal alcohol consumption during pregnancy may delay the development of spontaneous fetal startle behaviour. Psysiology and Behavior 83 (2005) 711 - 714

- 24) Efectos teratogénicos de la carbamacepina. Revista cubana Obstet ecol 2001; 27(3): 241 - 246.
- 25) Marshall D. L., William M. B., "Trastornos Médicos durante el embarazo", 3ª Edición, Harcourt, Madrid España 2002. Paginas 561 - 565.
- 26) Córdoba P. D., "Toxicología", 4ª Edición, El manual moderno, México 2000. Paginas 366 - 374
- 27) M. Pagano, P. Mastroiacovo, "Prescripción de Fármacos en el Embarazo" INTERAMERICANA McGRAW – HILL, México 1991, Paginas 49-80
- 28) NOM 007-SSA2-1993. Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y el recién nacido, criterios y procedimientos para la prestación del servicio.
- 29) Baños D. J., E., Magi F. A., "Principios de farmacología clínica ", 2ª Edición, MASSON, Barcelona España 2002. Pagina 112.
- 30) Prescription drug use in pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology (2004) 191, 398 - 407.
- 31) Drugs during pregnancy and lactation. Early Human Development 71 (2003) 175 - 176.
- 32) Use of polypharmacotherapy in pregnancy: a prospective outcome in a case. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 28 (2004) 603-605.
- 33) Uso de anticonvulsivos durante el embarazo y riesgo de malformaciones en el recién nacido. Acta Neurol Colomb Vol. 20 No. 1 Marzo 2004
- 34) Psychotropic drugs in pregnancy: a case-control study. . Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 29 (2005) 333-335
- 35) Stoopen * Quiroz, "Ultrasonografía de Obstetricia", 2ª Edición, McGraw-Hill Interamericana México 2002. Paginas 43,44

36) Diccionario de Ciencias Medicas Ilustrado, Medica Panamericana, 25ª Edición Buenos Aires Argentina.

37) Diccionario Medico Ilustrado de Melloni, REVETE S. A., Barcelona España 1983

38) Diccionario Terminológico de Ciencias Químicas, 13ª Edición, SALVAT Barcelona España 1994.

39) Tomas D. Arias., "Glosario de Medicamentos, desarrollo, evaluación y uso", 1ª Edición, OPS, Washington D.C. 1999.

11.- ANEXO

ANTECEDENTES HISTORICOS DE LAS REACCIONES ADVERSAS

HISTORIA ANTIGUA. Las reacciones adversas de los medicamentos constituyen un problema tan antiguo como la propia medicina. Ya en el código de Hammurabí (2200 a. C.) se menciona el castigo que recibía el medico que causara la muerte de un paciente.

Homero (700 a. C.) comenta, en la odisea, la existencia de medicinas nocivas. Mas tarde, Hipócrates (570-460 a. C.) describe cuadros indeseables ocasionados por fármacos e incluso dicta normas generales para evitarlos. Sócrates (599-469 a. C.) realiza una exposición de los síntomas que aparecen tras ingerir Coniina, alcaloide que se encuentra en el jugo de la Cicuta.

Algunos autores romanos, como Ovidio (43 a. C. - 15 d. C.), llaman la atención sobre la existencia de medicamentos inútiles y nocivos. Dioscórides (40-90 d. C) cirujano de Nerón y autor de una de las primeras guías terapéuticas (De materia medica), incluye en ésta numerosos efectos nocivos de los medicamentos que en ella se tratan. En el siguiente siglo, Galeno expone el peligro que suponen las prescripciones mal escritas, y Arateus de Capadocia, realiza unos trabajos sobre los efectos de la sobredosificación de la atropina.

También en la cultura islámica se refleja este problema. Avicena (980-1037 d. C) es el primer autor que describe la intoxicación, tanto aguda como crónica, por el mercurio. Por otro lado, m Haly Abbas, medico persa que murió en año 994, hace referencia aun problema aun existente: *¿ como podemos conocer los efectos nocivos de los nuevos remedios ?*, y sugiere que los medicamentos se ensayen inicialmente en animales.

Mas cercano a nosotros, Teofrasto Bombasto Von Hohemheim (conocido como Paracelso) (1493-1541 d. C) que introduce numerosas sustancias en el entonces escaso terapéutico disponible, señala que cualquier producto puede ser veneno si se administra en dosis suficientes.

En los siglos XVI y XVII surgen los primeros intentos d regular la venta de medicamentos. Así, la Facultad de Medicina de Paris prohíbe el uso de antimonio (prohibición que se levanta poco

después tras la evolución favorable de un cuadro de fiebre tiroidea sufrido por Luis XIV, que fue tratado con ese producto). En 1618 aparece en Inglaterra la primera edición de la “London Pharmacopoeia“, en la que se critican algunas sustancias vendidas como medicamentos sin ser eficaces, así como a las personas que lo hacen. Sin embargo, paradójicamente, se admiten como remedios útiles algunos que contienen gusanos, víboras, plumón de zorro, etc.

SIGLOS XVIII – XIX. Durante los siglos XVIII – XIX, el desarrollo de la química (que permitió utilizar compuestos puros), junto al cambio de enfoque de los problemas fisiológicos y farmacológicos que dieron lugar los experimentos y los trabajos de Claudio Bernard, propiciaron el desarrollo de la Farmacología tal y como hoy la conocemos. Queda al menos parcialmente desfasada la frase de Voltaire “los médicos son personas que utilizan drogas de las que saben poco, en organismos de los que saben aun menos”.

Se producen en esa época grandes avances; Withering (1785) publica su libro Descripción de la planta digital, algunos de sus usos en medicina, Sertuner (1803) aísla la morfina. Pellertier (1820) extrae la emetina de la raíz de la ipecacuana, Pelletier y Cavetou (1820) consiguen la quinina y Kohler (1884) introduce en medicina la cocaína. Algunos años más tarde comienzan a desarrollarse los primeros anestésicos; de esta manera Crawford Long 1842 usa el éter, siendo emulado por el dentista de Boston, William T. G. Morton en 1846, quien consiguió un gran éxito en lo que fue la primera demostración pública de anestesia quirúrgica. En el curso del año siguiente el escocés Simpson administra por primera vez a un paciente cloroformo, que por su olor más agradable y su carácter no inflamable alcanzó una gran difusión.

Junto a las ventajas que facilitaron estos descubrimientos, comenzaron a detectarse problemas. El mismo Withering en su libro sobre la digital indica: “la digital cuando se administra en dosis altas y repetidas frecuentemente ocasiona malestar, náuseas, vómitos, diarrea, mareo, visión borrosa, objetos que parecen verdes o amarillos, mayor secreción de orina con movimientos frecuentes para expulsarla, pulso lento, incluso tanto como 35 latidos por minuto, sudores fríos convulsiones, síncope y muerte”.

Además de los anteriores ejemplos, podemos mencionar los cuadros de intoxicación por mercurio que aparecieron como consecuencia del uso incontrolado del *Calomel* (cloruro de mercurio) para tratar fiebre amarilla, y de la detección de quinina adulterada en la Marina Norteamericana, lo que dio lugar a los primeros trabajos sobre el control de calidad de los medicamentos.

SIGLO XX. En el siglo XX el incremento de fármacos disponibles propicio la aparición de nuevas e incluso mas frecuentes reacciones adversas. Tanta trascendencia tuvo la epidemia de focomelia causada por la Talidomina, que señala una división histórica en esta materia.

TALIDOMINA

ANTES DE LA TALIDOMINA. Los compuestos arsenobenzólicos (Salvarsan) fueron usados para el tratamiento de la lúes en los primeros años del siglo XX, y ya en 1922 el Medical Research Council señaló la aparición de numerosos casos de ictericia y necrosis hepática fulminante en los pacientes que lo recibían.

El Cincofén fue introducido en la práctica médica en 1908 como analgésico. Quince años más tarde se describió un caso de colestasis ocasionado por él; sin embargo, su relación causal no fue aceptada hasta muchos años después. Esto constituye un claro ejemplo del largo intervalo de tiempo existente entre el reconocimiento inicial y la aceptación de un efecto adverso por la profesión médica.

Otra grave manifestación de la toxicidad de los medicamentos tuvo lugar en 1937, cuando al menos 76 personas fallecieron en Estados Unidos como consecuencia de haber tomado un elixir de sulfanilamida cuyo disolvente contenía dietilenglicol. Aunque el efecto nocivo del dietilenglicol era conocido por aquel entonces, la compañía farmacéutica comercializó el

producto sin realizar estudios previos en animales, ni revisar la bibliografía hasta entonces existente. No obstante, la única responsabilidad legal en la que incurrió fue “publicidad engañosa“, ya que un elixir debe realizarse en solución alcohólica. La legislación existente entonces en Estados Unidos no permitió inculpar por otros motivos a la empresa.

En 1957 un farmacéutico francés fue condenado a dos años de prisión por no haber analizado correctamente la toxicidad de un compuesto de estaño (Stalion), que se comercializó para el tratamiento de los forúnculos. Murieron unas cien personas, debido a que las cápsulas utilizadas durante la evaluación del producto contenían diez veces menos principio activo que las vendidas al público en general.

La fenacetina es utilizada desde 1887, pero pasaron casi 70 años hasta que comenzó a sospechase que podía ocasionar alteraciones de la función renal. Esta sospecha fue definitivamente confirmada por Grimlund en 1963, al encontrar una gran diferencia entre las incidencias de insuficiencia renal crónica en dos pequeñas ciudades suecas: Huskvarna y Fagersia; el único carácter diferencial entre ambas era la gran disparidad de consumo de esta sustancia. Asimismo, pudo demostrar que las personas que presentan la enfermedad eran grandes consumidores de este fármaco.

LA TALIDOMINA. La Talidomina fue puesta a la venta en Alemania occidental en 1956 bajo el nombre de Cortergan, como antiemético y sedante. Su rápido efecto, ausencia de resaca y aparente seguridad hicieron que comenzara a utilizarse en embarazadas. Poco después fueron publicados los primeros casos de focamelia en revistas alemanas, si bien sus autores no notaron el incremento de su frecuencia, ni discutieron su etiología. La sospecha de que este defecto congénito era ocasionado por la Talidomina fue señalado en primer lugar por McBride (1961), un ginecólogo australiano. En el siguiente años Wegerie noto un progresivo incremento de los casos de focomelia en un hospital; pensó en la Talidomina como posible agente etiológico, por que las madres de sus pacientes habían tomado el fármaco y por que el inicio de la epidemia coincidió con su comercialización. Miles de niños de todo el mundo sufrieron grandes malformaciones esqueléticas, la sociedad y los medios de comunicación quedaron horrorizados ante la falta de protección que existía frente a estos problemas y las compañías farmacéuticas y las administraciones sanitarias asumieron plenamente la necesidad de desarrollar sistemas que permitiesen garantizar la seguridad de los medicamentos.

DESPUÉS DE LA TALIDOMINA. A pesar del desarrollo de nuevos métodos de detección e reacciones adversas a medicamentos (R. A. M), el problema no ha desaparecido, y han seguido apareciendo nuevos casos de efectos indeseables graves, descubiertos bastante tiempo después de la comercialización del fármaco. Los mas conocidos son el síndrome óculo-muco-cutáneo ocasionado por Proctolol (Wright, 1975) y la epidemia de muerte de jóvenes asmáticos como consecuencia del mal uso de inhaladores de Isoproterenol. También podríamos citar la mielopticoneuropatía subaguda ocasionada por Clioquinol, ocurrida fundamentalmente en Japón por razones mal conocidas; la hepatotoxicidad que apareció en numerosos ancianos que recibieron Benoxaprofen (Goodwin, 1987), o los numerosos cuadros de anafilaxia a que dio lugar el Zomepirac (Strom y col., 1987). Junto a estas R. A. M. que justificaron plenamente las medidas administrativas que se tomaron sobre la producción y distribución de fármacos, aparecieron otras, no tan bien documentadas, que por numerosas razones llegan a producir decisiones administrativas desafortunadas. En este grupo podemos citar la retirada del mercado holandés del Triazolam, la posible taratogenicidad del Debendox (Flemingy col.. 1981) y la asociación entre el cáncer de mama y los derivados de Rauwolfia.