



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**EFFECTOS EN LA CAVIDAD ORAL DEL BEBÉ POR
CONSUMO DE FÁRMACOS DURANTE EL
EMBARAZO.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

AIVLÉ KENNETH ROSALES ROMERO

TUTORA: Mtra. ROSAURA YARELI CAPDEVIELLE CUEVAS



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.

620057

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: PARAPLUCACIONES EN CIEGOS
LAPNEOSCOPICA EN EL HOSPITAL GENERAL TACUBA

FECHA: 15 AGOSTO - 2007

FIRMA: 

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por estar siempre conmigo, por haberme colmado de tantas bendiciones, guiar mi camino y darme día a día la fuerza para levantarme, la voluntad para seguir y la sabiduría para decidir.

A mis padres

Por darme la vida, por su infinito amor, su ejemplo, su apoyo, sus enseñanzas, su paciencia y sacrificio, por nunca dejarme caer y porque jamás podré pagar todo lo que han hecho por mí. LOS AMO.

A mis hermanos

Por ser parte de mi vida, por sus ejemplos, su cariño y las lecciones que me regalan. LOS QUIERO MUCHO.

A mi familia

Por sus ánimos, su cariño, sus consejos y su apoyo. En especial a Santos, Sara y Blanca. LAS QUIERO MUCHO.

A la familia Rosales Ramírez gracias por su apoyo incondicional.

A mis ángeles

Que desde el cielo me cuidan y jamás me abandonan.

A mis amigos

Porque sin su amistad, su risa, sus ánimos, sus consejos y en muchas ocasiones su hombro, me habría perdido. LOS QUIERO MUCHO.

A los doctores

Que me compartieron sus conocimientos y me mostraron el hermoso mundo de la odontología; en especial a aquellos quienes me enseñaron a valorar, respetar y amar esta profesión.

A la doctora

Rosaura Yareli Capdevielle Cuevas. Por su apoyo para la realización de este trabajo, que dará lugar a un gran paso en mi vida.

A la Facultad de Odontología

Por abrirme sus puertas y darme la formación que será la base de mi vida profesional.

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Por permitirme ser parte de ella, por brindarme una profesión y llenarme de experiencias y recuerdos invaluable.

A aquel que siempre está a mi lado, incondicional.

y

A todas aquellas personas que a lo largo de este camino han formado parte de mi vida y que me han permitido ser parte de la suya.

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Antecedentes	2
3. Embriología	3
3.1 Embriología de la cara	3
3.2 Embriología dental	10
4. Farmacología	13
4.1 Farmacocinética	13
4.2 Farmacodinamia	19
5. Aspectos especiales de la terapéutica farmacológica en el embarazo	24
5.1 Membrana placentaria y teratología	25
5.1.1 principios de la teratología	33
5.1.2 Momento cronológico de la lesión prenatal	35
5.2 Riesgo de potencial teratogénico de los fármacos (FDA)	38
5.2.1 Clasificación de fármacos de uso común en odontología (FDA)	41
6. Fármacos y daño a nivel buco-dental	42
7. Conclusiones	50
8. Bibliografía	51

1. INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, el hombre ha buscado formas de alargar la vida y al mismo tiempo hacerla más confortable, ya sea previniendo enfermedades, aliviando sus malestares y en ocasiones desafiando a la propia naturaleza; para ello se ha valido de productos de origen vegetal, mineral, animal y en los últimos tiempos sintéticos.

Las propiedades físicas, químicas y biológicas que estos elementos poseen, tienen la capacidad de provocar alteraciones orgánicas, funcionales e incluso la muerte; es precisamente esta razón, la que nos obliga a conocer y entender, que al hacer uso de fármacos, a pesar de que la mayoría de ellos son inocuos, el riesgo de obtener reacciones biológicas de naturaleza tóxica está siempre presente.

Esta situación se torna de mayor importancia cuando una mujer embarazada consume medicamentos, porque entonces no solo ella quedará expuesta a los efectos tóxicos de los fármacos, sino que también se pondrá en riesgo de sufrir alguna alteración o defecto congénito al embrión o feto.

2. ANTECEDENTES

Aunque desde 1920 con el descubrimiento de los rayos X se tuvo noción de que los agentes externos podían ocasionar malformaciones o muerte fetal durante el embarazo; aún hasta la década de los cuarentas, se aceptaba que los embriones humanos estaban protegidos de los agentes provenientes del ambiente, como fármacos y virus, gracias a las membranas fetales y paredes abdominal y uterina de la madre.

Fue en 1941 cuando Gregg, presentó los primeros datos bien comprobados de que un agente proveniente del ambiente (el virus de la rubéola), podía producir anomalías congénitas graves si se presentaba durante las etapas críticas del desarrollo humano.

Sin embargo, fueron las observaciones de Lenz y Mc Bride las que en 1961 centraron la atención sobre la importancia del consumo de fármacos durante la gestación en la etiología de las malformaciones congénitas, ya que, describieron las malformaciones graves de las extremidades y de otros tipos, causadas por el uso de talidomida en las etapas iniciales del embarazo.

En la actualidad, se estima que el 7% de las anomalías del desarrollo en seres humanos son consecuencia de la acción de fármacos, virus y otros factores ambientales.¹

¹ Persaud y cols., 1985; Thompson 1986.

3. EMBRIOLOGÍA

De manera literal, el término embriología significa estudio de los embriones; sin embargo, este vocablo se refiere generalmente al desarrollo prenatal del feto. Proporciona conocimientos acerca del comienzo de la vida humana y las modificaciones que se producen durante el desarrollo del embrión.²

3.1 Embriología de la cara

Durante la tercera a octava semana de desarrollo, etapa denominada período embrionario o período de organogénesis, cada una de las tres hojas germinativas, ectodermo, mesodermo y endodermo, da origen a varios tejidos y órganos específicos.³

En la cuarta semana de gestación comienza el desarrollo de la cara a partir de los tejidos circundantes a la fosa oral (estomodeo). Por encima de la fosa oral se encuentra la cobertura del encéfalo denominada proceso frontal, del que se desarrolla la frente. Laterales al estomodeo se sitúan los procesos maxilares derecho e izquierdo, de los que se desarrollan las mejillas, y por debajo de la fosa oral se localiza el arco mandibular a partir del cual se da pie a la mandíbula (fig.1).⁴

² Moore, M. Sc., Ph.D., F.I.A.C, embriología clínica. 7ª edición. Ed. Elsevier. 2004.

³ Ib.

⁴ Ib.

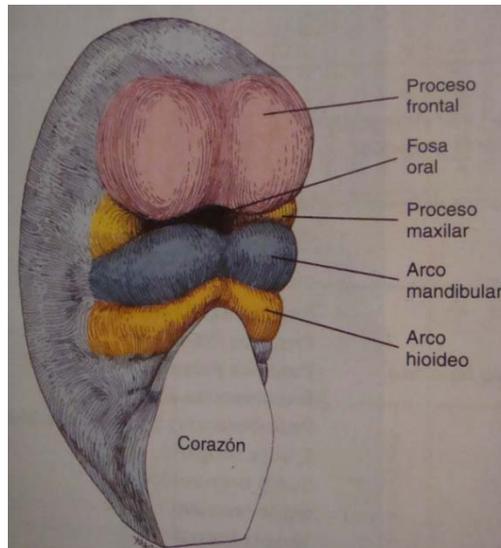


Fig. 1. Cara humana en la 4ª semana de gestación.⁵

En la quinta semana, las placodas nasales bilaterales, o áreas engrosadas de epitelio, aparecen en el borde superior del labio. Se desarrollan en las narinas a medida que los tejidos circundantes a estas placodas van creciendo, lo que provoca dos hendiduras que se abren en la fosa oral. En este momento, el área frontal se conoce como proceso frontonasal. A medida que los tejidos circundantes continúan creciendo anteriormente, las narinas se profundizan, y el área internasal, la distancia entre las dos narinas, reproduce la anchura de la cara. La prominencia frontal disminuye de forma gradual y la cara se hace más ancha. Los ojos se hacen más prominentes a los lados de la cabeza. El arco mandibular pierde su estrechamiento de la línea media (fig.2).⁶

⁵ James K. Avery. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 3ª edición. Ed. Elsevier Mosby. 2007.

⁶ Ib.

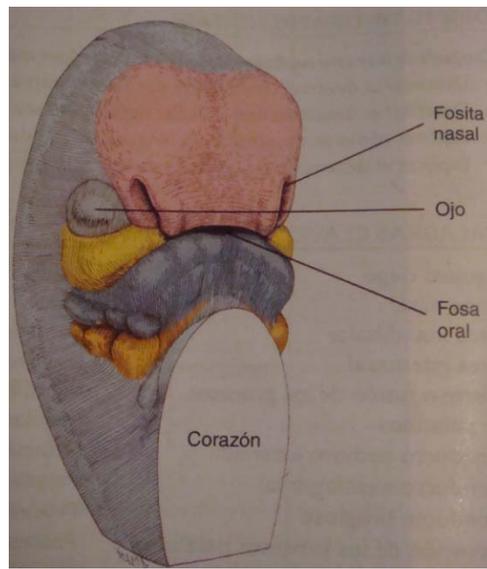


Fig. 2 cara humana durante la 5ª semana de gestación.⁷

Al inicio de la sexta semana, las partes laterales de la cara se expanden, ensanchándola. Esto también está provocado por el crecimiento lateral del encéfalo. Los ojos y los procesos maxilares, se sitúan en posición anterior. La hendidura de la boca se amplía hasta el punto donde se fusionan los tejidos maxilar y mandibular. Los procesos nasales están limitados a la línea media del labio superior, lo que hace que la cara parezca más humana. El labio superior está ahora compuesto de un proceso nasal medial y dos segmentos maxilares laterales; el proceso nasal medial se denomina filtro. Una cresta de tejido que rodea cada fosita nasal. El tejido lateral a las fositas es el proceso nasal lateral, y el tejido medial a éstas es el proceso nasal medial. El proceso nasal medial se encuentra en íntimo contacto con la cara medial del proceso maxilar, situándose el proceso nasal lateral por encima

⁷ James K. Avery. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 3ª edición. Ed. Elsevier Mosby. 2007.

del proceso maxilar. El borde del labio está formado por los dos procesos maxilares, correspondiendo el tercio medial al proceso nasal medial (Fig.3).⁸

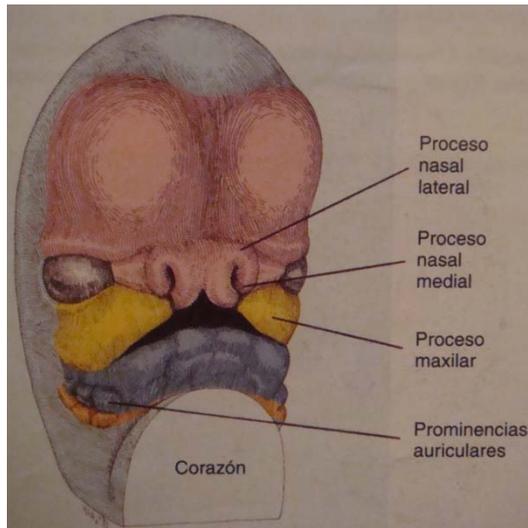


Fig. 3 cara humana durante la 6ª semana de gestación.⁹

Hacia la séptima semana, la cara tiene una apariencia más humana, los ojos se aproximan hacia la parte anterior de la cara. El crecimiento lateral del encéfalo provoca la expansión facial, haciendo que los ojos se sitúen anteriormente en la cara. El labio superior se ha fusionado, produciendo un filtro localizado medialmente (fig.4).

⁸ James K. Avery. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 3ª edición. Ed. Elsevier Mosby. 2007.

⁹ Ib.



Fig. 4 cara humana en la 7ª semana de gestación.¹⁰

Entre la séptima y novena semana, el paladar, que es el tejido que separa las cavidades nasales y bucal, es delgado y está sustentado por hueso que le proporciona rigidez. El paladar se desarrolla de una parte medial anterior con forma de cuña y dos procesos palatinos laterales. La parte medial también se conoce como paladar primario debido a que se desarrolla primero y constituye el suelo de las fositas nasales. A continuación, los procesos palatinos laterales se desarrollan lateralmente a partir de los tejidos maxilares y crecen hacia la línea media. Más tarde, éstos limitan la cavidad bucal desde la cavidad nasal posteriormente hasta la nasofaringe (fig.5).¹¹ A medida que los procesos palatinos crecen medialmente, contactan con la lengua, que crece durante la séptima semana hacia el interior de la cavidad nasal. Cuando los procesos palatinos contactan con la lengua, crecen hacia abajo a cada lado de ésta.

¹⁰ James K. Avery. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 3ª edición. Ed. Elsevier Mosby. 2007.

¹¹ Ib.



Fig.5 desarrollo del paladar. Se desarrollan los procesos palatinos medial y lateral (izquierda). Los procesos palatinos laterales se desplazan medialmente hacia la línea media y se fusionan con el proceso palatino medial (derecha).¹²

Durante la octava semana de gestación, las porciones posteriores de los procesos empujan conjuntamente, impeliendo a la lengua hacia abajo y adelante. Esta acción provoca que los procesos palatinos se deslicen por encima de la lengua. Este fenómeno se conoce como elevación de los procesos palatinos. Tan pronto como estos procesos alcanzan su posición horizontal, la lengua se ensancha y los empuja hacia arriba, contribuyendo a su modelación conjunta. Los procesos presentan un crecimiento final repentino hasta que contactan en la línea media; este contacto se conoce como cierre o fusión de los procesos palatinos.¹³

El primer punto de contacto es justamente posterior al proceso palatino medial. Desde este punto de contacto inicial, los procesos se fusionan anterior y posteriormente. El paso final en la fusión es la desaparición de la barrera epitelial de la línea media entre los procesos

¹² James K. Avery. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 3ª edición. Ed. Elseiver Mosby. 2007.

¹³ Ib.

derecho e izquierdo. Esto sucede mediante acción enzimática de las células epiteliales, que provoca su autodestrucción. Tan pronto como las células epiteliales empiezan a desintegrarse y desaparecer, el tejido conectivo crece a través de la línea media y completa la fusión del paladar. Éste es el mismo proceso que tiene lugar en la fusión labial. La fusión de la totalidad del paladar dura semanas, mientras el paladar crece en longitud. Los procesos palatinos también se fusionan con el tabique nasal en la línea media de la cara. Esto provoca una separación completa de las cavidades bucal y nasal por delante de la nasofaringe (fig. 6).¹⁴

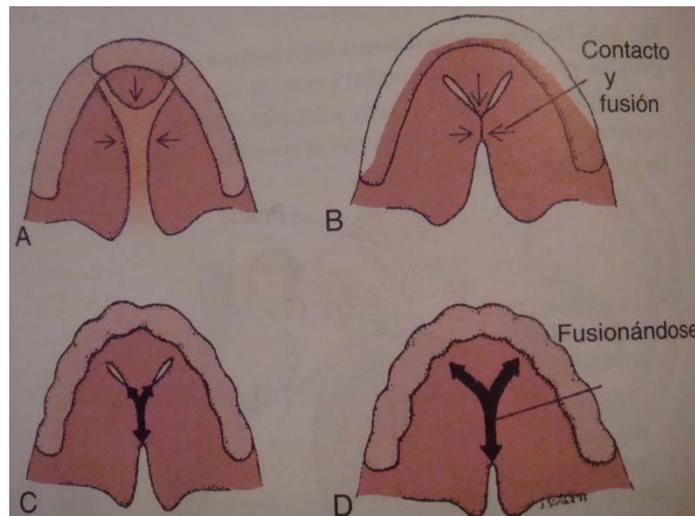


Fig. 6 cierre de los procesos palatinos. A) el proceso palatino horizontal crece para contactar en la línea media. B) contacto inicial por detrás del segmento palatino medial. C) y D) los tejidos se fusionan anterior y posteriormente desde el punto de contacto inicial.¹⁵

¹⁴ James K. Avery. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 3ª edición. Ed. Elsevier Mosby. 2007.

¹⁵ Ib.

3.2 Embriología dental

Los dientes se desarrollan a partir de dos tipos de células: las células epiteliales bucales, que forman el órgano del esmalte y las células mesenquimatosas, encargadas de la formación de la papila dental.¹⁶

El esmalte se forma a partir del órgano del esmalte y la dentina a partir de la papila dental. La interacción de estas células, junto con las células de la cresta neural es vital para la iniciación y formación de los dientes. Las células de la cresta neural migran hacia los maxilares y mandíbula, entremezclándose con células mesenquimatosas.

El desarrollo dental es un proceso continuo, pero generalmente se divide en etapas para fines descriptivos (yema, casquete y campana) con base en el aspecto que presenta el diente en cada etapa; aunque cabe aclarar que *El desarrollo dental continúa aún años después del nacimiento.*¹⁷

A partir de la sexta semana de desarrollo, se produce una proliferación de la capa basal de revestimiento epitelial que tapiza la cavidad bucal y que forma una estructura (lámina dental) sobre los maxilares superior e inferior. Cada lámina dental desarrolla rápidamente diez centros de proliferación donde las protuberancias, denominadas yemas dentales, crecen en el

¹⁶ James K. Avery. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 3ª edición. Ed. Elsevier Mosby. 2007.

¹⁷ Ib.

mesénquima subyacente. Estas yemas dentales se convierten en la primera dentición, y existen diez en cada maxilar, una para cada diente deciduo.

Las yemas dentales para la dentición permanente que tienen predecesores deciduos comienzan a aparecer alrededor de la décima semana de vida intrauterina a partir de continuaciones más profundas de la lámina dental, se desarrollan lingualmente a las yemas de los dientes deciduos. Los molares permanentes que no tienen predecesores deciduos se desarrollan a partir de extensiones posteriores de la lámina dental. Las yemas dentales para la dentición permanente aparecen en distinta fecha, principalmente durante el período fetal; las del segundo y tercer molar permanentes aparecen después del nacimiento.¹⁸

A medida que crece cada yema dental, adquiere el aspecto de un casquete debido a una invaginación producida por el mesénquima. Su parte ectodérmica se conoce como órgano del esmalte (órgano dental), porque produce esmalte. La parte interna de cada yema dental con forma de casquete, invaginada por el mesénquima, se denomina papila dental. Es el primordio de la papila dental y sus células externas producen dentina. A medida que se forma el órgano del esmalte y la papila del diente en desarrollo, el mesénquima circundante al diente en desarrollo se condensa para formar una estructura en forma de cápsula denominada saco dental. Este saco dará origen al cemento y al ligamento periodontal (fig.7).¹⁹

¹⁸ T.W.Sadler, Ph.D., Langman, "Embriología médica con orientación clínica", 8ª edición, 2001, editorial médica panamericana.

¹⁹ Ib.

Conforme se diferencia el órgano del esmalte, el diente en desarrollo toma la forma de una campana. Las células mesenquimatosas que se encuentran en la papila dental adyacente al epitelio interno del esmalte se diferencian en odontoblastos, los cuales producen predentina y la depositan junto al epitelio interno del esmalte. Posteriormente la predentina se calcifica y se convierte en dentina.²⁰

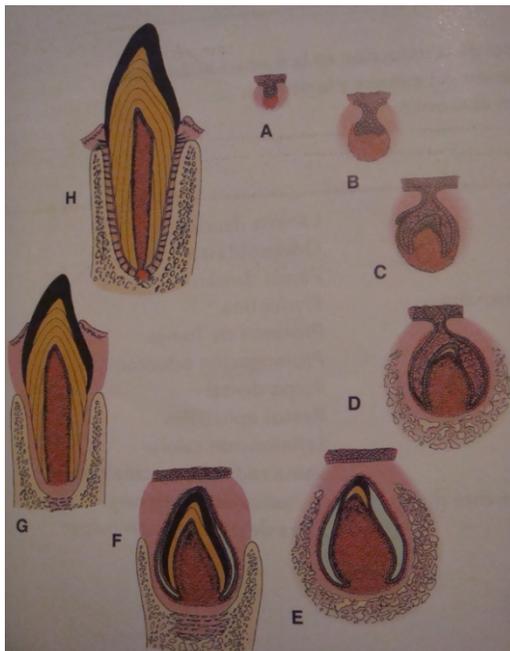


Fig.7. Estadios del desarrollo del diente. A) yema. B) caperuza. C) campana. D y E dentinogénesis. F) formación de la corona. G) formación de la raíz y erupción. H) diente funcional.²¹

²⁰ James K. Avery. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 3ª edición. Ed. Elsevier Mosby. 2007.

²¹ Ib.

4. FARMACOLOGÍA

La farmacología se define como el estudio de las sustancias que interactúan con los sistemas vivos a través de procesos bioquímicos, sobre todo mediante la unión con moléculas reguladoras y activadoras o por inhibición de procesos corporales normales. Estas sustancias pueden ser compuestos administrados para lograr un efecto terapéutico beneficioso sobre algunos procesos del paciente o por su efecto tóxico sobre procesos reguladores en parásitos que infectan al paciente.²²

El objetivo del tratamiento farmacológico es obtener el efecto favorable deseado con resultados adversos mínimos, con esta finalidad la farmacología se divide en: 1) General; que a su vez se divide en dos clases. Farmacocinética y Farmacodinamia. 2) Médica; que incluye a la quimioterapia y a la farmacología especial.²³

4.1 Farmacocinética

Se refiere a las acciones que el organismo ejerce sobre el fármaco y que se encarga de la parte de dosis-concentración.²⁴

²² Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Volumen I. 9ª edición. McGraw-Hill Interamericana.1996.

²³ Ib.

²⁴ Holford y Sheiner, 1981.

Dentro de la farmacocinética se consideran los procesos de absorción, distribución y eliminación que en conjunto, determinan que tan rápido y por cuánto tiempo el fármaco aparece en el órgano en el que se requiere el efecto farmacológico.

Absorción. Denota la rapidez con que un medicamento sale de su sitio de administración, y el grado en que lo hace. En este punto se debe considerar la vía de administración (enteral o parenteral) utilizada, ya que ésta determina la biodisponibilidad del fármaco; es decir, la fracción de medicamento que llega sin alteración metabólica a la circulación sanguínea después de su administración. La absorción es regida por factores como el área de superficie para la absorción, la corriente sanguínea en el sitio de absorción y el estado físico del medicamento (solución, suspensión o producto sólido), hidrosolubilidad y concentración del fármaco en el sitio en el que se absorbe. El grado de absorción de un fármaco depende en gran medida de su hidrosolubilidad porque en este caso el compuesto no puede cruzar la membrana celular lipídica; o su liposolubilidad, porque entonces no es lo bastante soluble para cruzar la capa acuosa adyacente a la célula.^{25 26}

Distribución. Después de su administración en el torrente sanguíneo, un fármaco se distribuye en los líquidos intersticial e intracelular; es decir, pasa del sitio de administración al torrente sanguíneo y después al o los tejidos blanco. Los elementos que rigen la rapidez de “llegada” y la posible cantidad de fármaco que se distribuye en los tejidos son el gasto cardiaco, la corriente sanguínea regional y el volumen tisular, la liposolubilidad y el pH

²⁵ Nicandro Mendoza Patiño, Farmacología médica, Editorial Médica-Panamericana. UNAM, Facultad de medicina, 2008.

²⁶ Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Volumen I. 9ª edición. McGraw-Hill Interamericana.1996.

entre los líquidos intracelular y extracelular, sin embargo, el factor de mayor relevancia, es la unión del fármaco a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

Muchos medicamentos se ligan a proteínas del plasma; los fármacos ácidos lo hacen predominantemente con la albúmina, y los alcalinos con la glucoproteína α_1 . La fijación a proteínas plasmáticas no es muy selectiva, y por ello muchos productos con características similares pueden competir entre sí. De modo importante, la unión de un medicamento a estas proteínas limita su concentración en los tejidos y en su sitio de acción, solo el fármaco libre en la circulación puede actuar en los sitios blanco de los tejidos, por lo tanto esta unión constituye un reservorio del medicamento.²⁷

Los fármacos también se pueden acumular en mayor concentración en los tejidos que en los líquidos extracelulares y la sangre; por ejemplo, muchos medicamentos con elevada liposolubilidad se almacenan por solución física en la grasa, ya que ésta constituye un depósito importante de productos liposolubles, en el caso del hueso, éste atrae principalmente a los compuestos quelantes de iones metálicos divalentes (tetraciclinas) y a los metales pesados, que se acumulan por adsorción en la superficie cristalina, entonces, el hueso puede convertirse en un depósito de liberación lenta de agentes tóxicos, como el plomo.²⁸

²⁷ Nicandro Mendoza Patiño, Farmacología médica, Editorial Médica-Panamericana. UNAM, Facultad de medicina, 2008.

²⁸ Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Volumen I. 9ª edición. McGraw-Hill Interamericana.1996.

Eliminación. Los fármacos que se eliminan del organismo sin cambios lo hacen mediante el proceso de excreción, el órgano más importante para realizar esta función es el riñón, mientras que por medio de las heces se eliminan los medicamentos ingeridos que no son absorbidos. Aquellas sustancias que se transforman en metabolitos, ya sea activos o inactivos llevan a cabo biotransformación, acción realizada por los sistemas enzimáticos del hígado principalmente; es por esto que, después de la administración de un medicamento, una parte importante de la dosis puede inactivarse durante su paso por el hígado o el epitelio intestinal antes de llegar al torrente sanguíneo. Este proceso denominado metabolismo de primer paso limita en gran medida la biodisponibilidad de los fármacos.²⁹

Las características lipófilas que facilitan el paso de los medicamentos por las membranas biológicas y el acceso ulterior al sitio de acción, obstaculizan su eliminación del organismo, debido a que, durante su paso por los túbulos renales son reabsorbidos en gran medida por el glomérulo y devueltos a la circulación general.

Como ya se ha mencionado, para que los procesos de absorción, distribución y eliminación de un fármaco sean posibles, es indispensable su paso a través de las membranas celulares; por lo tanto, es importante conocer los mecanismos mediante los cuales estas sustancias cruzan las membranas así como las propiedades fisicoquímicas de las mismas y de las moléculas que influyen en dicho desplazamiento. Las características

²⁹ Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Volumen I. 9ª edición. McGraw-Hill Interamericana.1996.

determinantes de un fármaco son; su tamaño y formas moleculares, su grado de ionización, liposolubilidad y sus uniones a proteínas plasmáticas.³⁰

Membranas celulares. La membrana plasmática está formada por una doble capa (bicapa) de lípidos anfipáticos, con sus cadenas de carbohidratos orientadas hacia el interior para formar una base hidrófoba continua y las “cabezas” hidrófilas orientadas al exterior. (Fig.8)

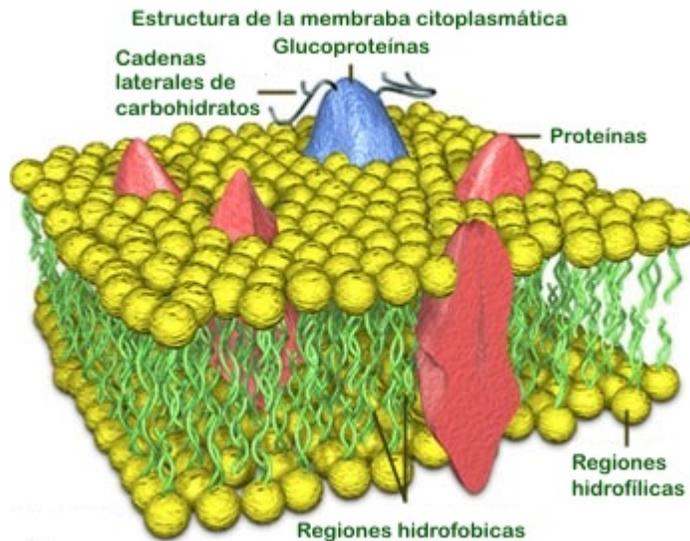


Fig. 8. Estructura de la membrana celular.³¹

Un fármaco puede entrar al espacio celular por distintos mecanismos, debido a la relativa permeabilidad de casi todas las membranas, el más frecuente es el transporte pasivo, ya sea en un medio acuoso o lipídico. Este traslado se lleva a cabo por difusión o por el flujo resultante de diferencias

³⁰ I Nicandro Mendoza Patiño, Farmacología médica, Editorial Médica-Panamericana. UNAM, Facultad de medicina, 2008

³¹ Ib.

hidrostáticas u osmóticas a través de las membranas, el agua que se intercambia arrastra consigo moléculas de medicamento de tamaño pequeño, pero si la masa molecular de estos compuestos excede de 100 a 200 daltons, dicho transporte queda frenado, y entonces aquellos fármacos lipófilos de gran peso molecular deben pasar por la propia membrana celular.³²

Existen otros dos mecanismos para que el ingreso del fármaco a la célula sea posible. En el primero; las proteínas de la membrana que están dentro de la bicapa sirven como receptores, canales de iones o transportadores, estas moléculas producen el desplazamiento por difusión facilitada o también denominado transporte activo, de esta forma se permite la entrada de sustancias demasiado grandes o insolubles en lípidos. El segundo mecanismo es mediante pinocitosis; en este procedimiento, la admisión de sustancias muy grandes o impermeables es por medio de la unión a receptores que se encuentran en la superficie celular, después la membrana celular rodea dicha sustancia y se forma una vesícula que finalmente se desprende en el lado interno de la membrana.

Electrolitos débiles e influencia del pH. Casi todos los fármacos son ácidos o bases débiles que están en solución, ya sea en sus formas ionizadas o no ionizadas. Las moléculas no ionizadas por lo regular son liposolubles y se difunden a través de la membrana celular con facilidad. En

³² Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Volumen I. 9ª edición. McGraw-Hill Interamericana.1996.

cambio las moléculas ionizadas no pueden penetrar por la membrana lipídica debido a su escasa liposolubilidad.³³

En estado estable un fármaco ácido se acumulará en el lado más alcalino de la membrana, y un fármaco alcalino en el lado más ácido, suceso denominado *retención de iones*. Esta situación afecta a los procesos de absorción y excreción, debido a que este fenómeno es meramente físico y no necesita un sistema de transporte activo, todo lo que se requiere es una membrana con permeabilidad preferencial por una forma de electrolito débil y un gradiente de pH a cada lado de ella. Por consiguiente, la distribución transmembranal de un electrolito débil suele depender de su pKa y del gradiente de pH en ambos lados de la membrana. El pKa es el pH en el cual la mitad del fármaco (electrolitos débiles) se halla en su forma ionizada.³⁴

4.2 Farmacodinamia

Se describe como la influencia que ejerce el fármaco sobre el organismo, esto se determina mediante el estudio de sus efectos tanto bioquímicos como fisiológicos, y depende del mecanismo de acción del medicamento, así

³³ Nicandro Mendoza Patiño, Farmacología médica, Editorial Médica-Panamericana. UNAM, Facultad de medicina, 2008.

³⁴ Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Volumen I. 9ª edición. McGraw-Hill Interamericana.1996.

como de su sitio de acción. La farmacodinamia o farmacodinámica, permite conocer y regular la concentración-efecto de la interacción.³⁵

El mecanismo de acción se refiere a la modificación que produce el fármaco sobre las funciones orgánicas, el sitio de acción es el lugar anatómico sobre el que actúa el fármaco, ya sea sobre una molécula (receptor) o sobre un órgano, y el efecto farmacológico se define como el resultado de la acción que se aprecia con los sentidos y se puede medir, por ejemplo cuando al administrar un medicamento se logra bajar la fiebre.

Los efectos tóxicos y terapéuticos de los fármacos son consecuencia de sus interacciones con las macromoléculas del organismo. Dichas interacciones modifican la función del componente y con ello se inician los cambios bioquímicos y fisiológicos que caracterizan la reacción del fármaco. En esta idea que tiene más de un siglo de antigüedad, está incluido el término *receptor*, que se refiere al componente de una célula u organismo con el cual se supone interactúa la sustancia química e inicia la cadena de fenómenos que conducen a los efectos observados de un medicamento. Las proteínas constituyen la clase más importante de receptores de fármacos.³⁶

La unión de los medicamentos con los receptores comprende todos los tipos conocidos de interacciones: iónica, puentes de hidrógeno, hidrófobas, fuerzas de Van der Waals y covalentes.³⁷

³⁵ Nicandro Mendoza Patiño, Farmacología médica, Editorial Médica-Panamericana. UNAM, Facultad de medicina, 2008.

³⁶ Ib.

³⁷ Ib.

La función de los receptores consiste en la unión al ligando apropiado, y la consecuente propagación de su señal reguladora en la célula blanco. Los efectos reguladores de un receptor pueden ejercerse de manera directa en sus objetivos celulares, es decir, la proteína efectora, o pueden transmitirse por moléculas intermediarias de señalización, que son los *transductores*. Se conoce como sistema de receptor efector o vía de transducción de señales al conjunto de receptor, su blanco o sitio celular y a las moléculas intermediarias.

Desde un punto de vista general, los fármacos tienen dos acciones en los receptores: 1) ligarse a ellos, y 2) tal vez cambiar su comportamiento hacia el sistema celular del huésped. La primera función es regida por la propiedad química denominada *afinidad*, que depende de fuerzas químicas que hacen que el medicamento se vincule con el receptor. La segunda se rige por la llamada *eficacia*, ésta se refiere a la información codificada por la estructura química del medicamento que hace que el receptor cambie consecuentemente cuando se liga al fármaco y permite conocer la magnitud del cambio funcional de un receptor al unirse a un medicamento.³⁸

Existen algunas moléculas que poseen gran afinidad a los receptores, y que establecen otro tipo de uniones; agonismo y antagonismo. El agonismo fue descrito por Ariëns (1954), Stephenson (1956) y Furchgott (1966), y se refiere a aquellas sustancias que se unen al receptor y provocan una respuesta en la célula. El concepto de antagonismo fue ideado por Gaddum (1937) y por Schild (1957), en este caso una sustancia se une a los

³⁸ Nicandro Mendoza Patiño, Farmacología médica, Editorial Médica-Panamericana. UNAM, Facultad de medicina, 2008.

receptores del organismo y bloquean la acción de los agonistas, no se produce ningún efecto sobre el cuerpo.³⁹

El principal objetivo del estudio farmacológico de los receptores es conocer y cuantificar los efectos de sustancias químicas (fármacos) en sistemas y aparatos biológicos. El concepto de receptor tiene consecuencias prácticas importantes para el desarrollo de los fármacos y para tomar decisiones terapéuticas en la práctica clínica, estas consecuencias constituyen la base para entender las acciones y aplicaciones clínicas de los fármacos. Esto puede resumirse de la siguiente manera:

1.- Los receptores determinan en gran medida las relaciones cuantitativas entre la dosis o la concentración del fármaco y los efectos farmacológicos. La afinidad del receptor para la unión con un fármaco determina la concentración requerida de un compuesto para formar una cantidad significativa de complejos fármaco-receptor, y el número total de receptores podría limitar el efecto máximo que puede tener un fármaco.⁴⁰

2.- Los receptores son los que explican la selectividad de la acción farmacológica. El tamaño, la forma y carga eléctrica de un fármaco determinan si se unirá y con qué afinidad a un receptor particular entre una gran variedad de sitios de unión con diferencias químicas existentes en una célula, tejido o persona. Por consiguiente, los cambios en la estructura química de un fármaco pueden aumentar o disminuir en mucho las

³⁹ Nicandro Mendoza Patiño, Farmacología médica, Editorial Médica-Panamericana. UNAM, Facultad de medicina, 2008.

⁴⁰ Ib.

afinidades de un nuevo fármaco por distintas clases de receptores, con alteraciones consecuentes en los efectos terapéuticos y tóxicos.⁴¹

3.- Los receptores median las acciones de los agonistas y antagonistas farmacológicos. Algunos fármacos y muchos ligandos, como las hormonas y neurotransmisores, regulan la función agonista de las macromoléculas receptoras; esto significa que pueden activar al receptor para que emita una señal como resultado directo de su unión con él. Algunos agonistas activan un solo tipo de receptor para producir todas sus funciones biológicas, mientras que otros inducen una función selectiva del receptor más que otra.

⁴¹ Nicandro Mendoza Patiño, Farmacología médica, Editorial Médica-Panamericana. UNAM, Facultad de medicina, 2008.

5. Aspectos especiales de la terapéutica farmacológica en el embarazo

El embarazo es un estado en el que se producen gran variedad de cambios bioquímicos, fisiológicos y metabólicos que afectan los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los medicamentos, sobre todo en el último trimestre.⁴²

Durante la gestación se producen modificaciones en la madre en el volumen del plasma, agua corporal total, el pH de los fluidos (estómago) y en el porcentaje de tejido adiposo. En cuanto a la elevación de la progesterona, se sabe que puede provocar alteraciones gástricas, disminución de la motilidad intestinal, así como náusea y vómito, que finalmente modifican el grado de absorción oral.⁴³

Todos los cambios son dinámicos, dentro de los que también se encuentran: reducción de la concentración de albúmina, hemoglobina y un aumento de ácidos grasos libres e hiperglicemia, que finalmente conduce a un aumento en el volumen aparente de distribución (30% y 50%), del gasto cardíaco (30% y 50%).⁴⁴ Los fármacos liposolubles pueden experimentar aumentos en su volumen de distribución ya que la mujer embarazada agrega unos 3 o 4Kg de grasa en sus depósitos, lo que provoca que los fármacos se liberen con lentitud y perduren sus efectos por más tiempo.⁴⁵

⁴² Frederiksen 2001.

⁴³ Brody, 1998, Dawes et.al., 2001, Chowienzyket.al., 2001, Loebstein et.al., 2002.

⁴⁴ Pacifici et.al., 1995, Loebstein et.al., 1997 y Knott, et.al., 1990.

⁴⁵ Witter FR. Principios de farmacoterapia. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. 3ª ed. Buenos Aires. Panamericana.2000.

También se incrementa el flujo renal y la filtración,⁴⁶ y se produce una disminución del flujo sanguíneo hepático. El sistema pulmonar modifica sus funciones: por ejemplo, la ventilación pulmonar se incrementa y cuando se administra un medicamento por vía inhalada, la tasa de absorción aumenta; por su parte, el sistema tegumentario sufre cambios asociados a la distribución, pues el flujo sanguíneo disminuye.⁴⁷

Conocer la farmacocinética durante el embarazo es difícil, porque realizar estudios implica factores éticos que los limitan; sin embargo, se sabe que los cambios fisiológicos que ocurren durante este lapso determinan las diferencias en el comportamiento farmacocinético, que se traduce en respuestas terapéuticas o tóxicas de los medicamentos y/o sus metabolitos o compuestos tóxicos que se encuentran en la circulación materno-fetal.⁴⁸

5.1 Membrana placentaria y teratología

La placenta (del griego plakous, torta), es el órgano de comunicación primaria entre la madre y el producto, es esencial para el desarrollo, crecimiento y supervivencia del mismo.⁴⁹

Entre sus principales actividades se encuentran: 1) metabolismo, 2) transporte y 3) secreción endócrina, funciones indispensables para que el

⁴⁶ Dawes et.al., 2001.

⁴⁷ Brody et.al., 1999.

⁴⁸ Ib.

⁴⁹ Nicandro Mendoza Patiño, Farmacología médica, Editorial Médica-Panamericana. UNAM, Facultad de medicina, 2008.

embarazo transcurra sin complicaciones. Suele tener forma de disco plano circular u ovalado, con un diámetro de 15 a 20cm y grosor de 2 a 3cm; pesa de 500 a 600g, lo que regularmente equivale a una sexta parte del peso del feto. (Fig.4).

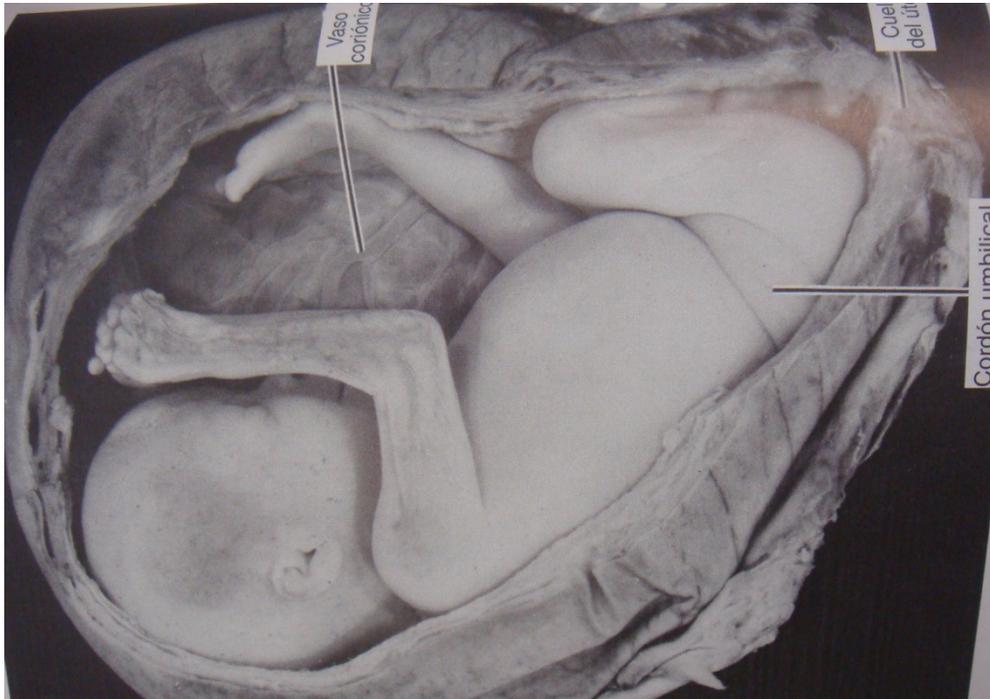


Fig. 9. Feto de 23 semanas, en el fondo pueden apreciarse los vasos placentarios que convergen hacia el cordón umbilical.⁵⁰

Durante la etapa incipiente de gestación, sintetiza glucógeno, colesterol y ácidos grasos; por lo que es muy probable que actúe como fuente de nutrientes y energía para el embrión. Aunque a veces se le

⁵⁰ T.W.Sadler, Ph.D., Langman, "Embriología médica con orientación clínica", 8ª edición, 2001, editorial médica panamericana

denomina barrera placentaria, esta membrana no funciona como una verdadera barrera, puesto que muchas sustancias como agua, oxígeno, nutrientes, hormonas y agentes nocivos pasan libremente a través de ella, es decir, de la circulación materna al embrión o feto. A partir del cuarto mes en adelante se adelgaza, aumentando significativamente el índice de intercambio.⁵¹

Como en cualquier otra membrana, las sustancias pueden pasar a través de la placenta por medio de cuatro mecanismos: 1) difusión sencilla, 2) difusión facilitada, 3) transporte activo y 4) pinocitosis.⁵² Pero a veces se emplean otros tres mecanismos de transporte. (Fig.5).

En el primero, los eritrocitos fetales pasan a la circulación materna, particularmente durante el parto, aunque también lo hacen a través de roturas microscópicas en la membrana placentaria;⁵³ así los eritrocitos pueden pasar en ambas direcciones por medio de imperfecciones o fracturas diminutas en la placenta.

En el segundo, otras células atraviesan la placenta por su propia acción, por ejemplo, los leucocitos maternos y *treponema pallidum*, el microorganismo que causa la sífilis.

⁵¹ Nicandro Mendoza Patiño, Farmacología médica, Editorial Médica-Panamericana. UNAM, Facultad de medicina, 2008.

⁵² Page y col. 1981.

⁵³ ib.

En el tercer mecanismo, las bacterias y protozoarios se adhieren a la placenta, crean lesiones en la misma y después llegan a la sangre fetal.

La gran mayoría de los compuestos químicos atraviesan la placenta por difusión pasiva;⁵⁴ sin embargo, las propiedades fisicoquímicas de los fármacos como liposolubilidad, peso molecular, pKa y unión a proteínas plasmáticas, entre otras, son las que determinan la transferencia de los mismos.

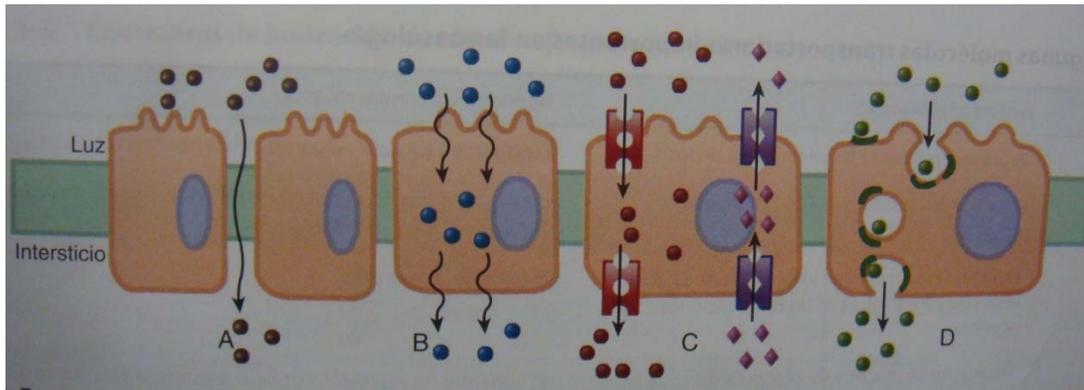


Fig. 10. Mecanismos de penetración farmacológica. Los fármacos pueden difundir pasivamente por conductos acuosos en las uniones intercelulares, A) o a través de membranas lipídicas, (B) por medio de transportadores, (C) endocitosis.⁵⁵

Liposolubilidad. Los medicamentos lipofílicos tienden a difundirse con facilidad a través de la placenta y entrar a la circulación fetal. La impermeabilidad de la placenta a los compuestos polares es relativa, porque

⁵⁴ Audus et.al., 1999.

⁵⁵ Bertram G. Katzung. Farmacología básica y clínica. 11ª ed. McGraw-Hill interamericana, 2009.

si se logran gradientes de concentración materno-fetales bastante grandes, los compuestos polares pueden cruzar la placenta.⁵⁶

Peso molecular. Influye en la velocidad y cantidad de medicamento transferido a través de la placenta. Los fármacos con peso molecular de 250 a 500 daltons pueden cruzarla con facilidad, dependiendo de su liposolubilidad y de su grado de ionización. Aquellos cuyos pesos moleculares son mayores a 500 daltons son transferidos de manera incompleta a través de la placenta⁵⁷.

Unión a proteínas. Durante la gestación aumenta el volumen plasmático, pero la síntesis proteica no aumenta paralelamente lo que produce un efecto dilucional, con disminución promedio de la albúmina plasmática de un 30%.⁵⁸ El efecto de esta alteración es el aumento de la fracción libre de fármaco, lo que equivale a una mayor porción de medicamento que atraviesa la placenta.⁵⁹ Cuando un compuesto es muy liposoluble no es afectado en forma importante por la unión a proteínas, debido a la rapidez con la que los medicamentos se difunden a través de la membrana. Este fenómeno se observa con más intensidad conforme avanza el embarazo, sin embargo, a pesar del aumento de la fracción libre no hay aumento clínicamente importante de los efectos de los fármacos.⁶⁰

⁵⁶ Nicandro Mendoza Patiño, Farmacología médica, Editorial Médica-Panamericana. UNAM, Facultad de medicina, 2008.

⁵⁷ Reynolds et.al., 1989. Pacifici et.al., 1995. Audus, 1999.

⁵⁸ Adams MD y Keegan KA. Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. Tratamientos de las complicaciones clínicas del embarazo. 3ª ed. Buenos Aires. Panamericana,2000.

⁵⁹ Nicandro Mendoza Patiño, Farmacología médica, Editorial Médica-Panamericana. UNAM, Facultad de medicina, 2008.

⁶⁰ Ib.

pKa. La circulación fetal es más ácida que la materna, por lo tanto los fármacos con pKa básico tienen una tasa de ionización más alta en la circulación fetal, creándose un gradiente de concentración de fármaco libre en el feto; esta condición se potencia en presencia de acidosis fetal.⁶¹

La placenta posee gran variedad de enzimas encargadas de los procesos de biotransformación, tanto de sustratos endógenos (glucocorticoides y hormonas), como de compuestos exógenos (antagonistas adrenérgicos). Los sistemas de biotransformación en el feto son detectables desde la 5ª a 8ª semana de gestación y la actividad se incrementa entre la 12ª y 14ª semana, correspondiendo al 30% de la actividad en el adulto (solo un año después de vida extrauterina se alcanza la actividad enzimática igual que en el adulto). El primer sistema expresado es el de citocromo P450, localizado en el retículo endoplásmico liso entre los 40 y 60 días de gestación.

Es claro que la placenta juega un papel muy importante en los procesos de absorción, distribución y eliminación de los fármacos, ya que es a través de su permeabilidad que los medicamentos llegan al embrión o feto. El hecho de que la mayoría de ellos atraviesen la placenta tiene un aspecto benéfico, pues es posible tratar algunas condiciones fetales administrándole fármacos a la madre; por ejemplo, el tratamiento antibiótico de algunas infecciones como la sífilis congénita,⁶² el tratamiento de taquicardias supraventriculares fetales con la digoxina,⁶³ el uso de corticoesteroides para

⁶¹ Reynolds y Knott, 1989.

⁶² Ault KA y Faro S. Virus, bacterias y protozoarios: una muestra de cada uno. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas 1993.

⁶³ Joglar JA and Page RL. Antiarrhythmic drugs in pregnancy. Current Opinion in Cardiology 2001.

estimular la maduración pulmonar fetal cuando se espera un parto prematuro o el tratamiento con zidovudina, que disminuye hasta en un 66% la transmisión de VIH de madre a feto;⁶⁴ pero desafortunadamente la gran mayoría de los medicamentos que llegan al producto interfieren de forma negativa en el desarrollo del mismo y causan daño a las estructuras fetales, es decir, tienen efectos teratogénicos.

Para adentrarse en el mundo de la teratología, proveniente del griego “Térato” (monstruo) y que se define como la rama de las ciencias médicas que estudia la contribución de los factores ambientales al crecimiento y desarrollo prenatal anormal,⁶⁵ es necesario dominar algunos términos genéticos.

Teratógenos. Agentes o factores de etiología ambiental que pueden inducir o incrementar defectos congénitos en el embrión o feto cuando los órganos se están desarrollando. Los teratógenos pueden ser endógenos (por exposición directa del embrión a trastornos endocrino-metabólicos u otras enfermedades maternas) o exógenos (agentes a los que se expone la madre durante la gestación), pueden actuar mediante un número limitado de mecanismos patogénicos, como la interferencia en el proceso de diferenciación celular, alteración del crecimiento hístico y la muerte celular.⁶⁶ Para considerarse teratógeno, un proceso o una sustancia debe: 1) causar un conjunto característico de malformaciones que indique la selectividad para

⁶⁴ Bertram G. Katzung. Farmacología básica y clínica. 11ª ed. McGraw-Hill interamericana, 2009.

⁶⁵ Aase J. Diagnostic dysmorphology. 3ra ed. New York: Plenum; 1990.

⁶⁶ Cruz M, Bosch J. aspectos básicos. En: Atlas de síndromes pediátricos. 1ra ed. Barcelona: Espaxs; 1998.

ciertos órganos; 2) ejercer sus efectos en una etapa particular del desarrollo fetal y 3) mostrar un efecto dependiente de la dosis.⁶⁷

Malformación congénita. Es una anomalía anatómica o estructural presente al nacimiento. Puede ser macroscópica o microscópica, en la superficie o dentro del cuerpo. Las causas de malformaciones congénitas se suelen dividir en: 1) factores genéticos (anomalías cromosómicas) y 2) factores ambientales; sin embargo muchas de las malformaciones más frecuentes provienen de la acción conjunta de ambos factores, lo que se denomina herencia multifactorial.⁶⁸

Las causas de malformaciones congénitas inducidas por el consumo de fármacos durante el embarazo, se consideran como ambientales, y aunque las mujeres embarazadas ingieren un promedio de 4 fármacos, excluyendo los suplementos nutricionales, y 40 % de estas mujeres los ingieren durante el período crítico de desarrollo⁶⁹, menos del 2% de las malformaciones lo causan fármacos, drogas y sustancias químicas⁷⁰.

Defectos congénitos. Estados patológicos determinados por factores genéticos y/o ambientales que operan previo al nacimiento (ya sea, antes, durante o después de la concepción) cuyas manifestaciones clínicas pueden

⁶⁷ Bertram G. Katzung. Farmacología básica y clínica. 11ª ed. McGraw-Hill interamericana, 2009.

⁶⁸ Larimore WL and Petrie KA. Drug use during pregnancy and lactation. Prim Care 2000; 27(1): 35-53

⁶⁹ Golbus, 1980.

⁷⁰ Brent, 1986.

afectar a un órgano, parte de él o zonas más extensas del organismo a nivel funcional o estructural, y que pueden expresarse o no al nacimiento.⁷¹

5.1.1 Principios de la teratología

Los mecanismos por los que diferentes fármacos producen efectos teratógenos se conocen mal y tal vez son multifactoriales. Por ejemplo, los medicamentos pueden tener un efecto directo sobre los tejidos maternos, con secuelas indirectas en los tejidos fetales. Los fármacos pueden interferir con el paso de oxígeno o nutrientes a través de la placenta y por tanto, ejercen efectos sobre los tejidos con metabolismo más rápido del feto. Por último, los fármacos pueden tener acciones directas importantes en los procesos de diferenciación de los tejidos en desarrollo. La exposición continua a un teratógeno puede producir efectos acumulativos o afectar a varios órganos que están en etapas variables de desarrollo.⁷²

Los factores que determinan la capacidad de un agente para provocar defectos congénitos son: 1) sus propiedades físico-químicas, 2) la velocidad a la cual cruza la placenta y la cantidad de medicamento que alcanza al feto, 3) la duración de la exposición al agente, 4) la forma en que el medicamento se distribuye en los diferentes tejidos fetales, 5) la etapa de desarrollo

⁷¹ Mueller RF, Young ID. Genetic y anomalías congénitas. En : Emery's genética médica. 10ma ed. Madrid: Marbán libros; 2001.

⁷² Bertram G. Katzung. Farmacología básica y clínica. 11ª ed. McGraw-Hill interamericana, 2009.

placentario y fetal al tiempo de la exposición, 6) efectos de los medicamentos utilizados en combinación.⁷³ Estos factores son comúnmente conocidos como principios de la teratología y se refieren a:

1. La susceptibilidad a la teratogénesis depende del genotipo del producto y de cómo esta composición genética interactúa con el ambiente. También es importante el genoma materno con respecto al metabolismo de la droga, su resistencia a la infección y otros procesos bioquímicos y moleculares que pueden incidir sobre el producto.

2. La susceptibilidad a los teratógenos varía según la etapa de desarrollo en el momento de la exposición. El período más sensible en la inducción de defectos congénitos es de la tercera a la octava semanas de gestación, es decir, el período de embriogénesis. Cada sistema orgánico puede tener una etapa o más de susceptibilidad. Por ejemplo la fisura de paladar puede producirse en el período de blastocito (día 6), durante la granulación (día 14), en la primera etapa de los esbozos de los miembros (quinta semana), o cuando se están formando las crestas palatinas (séptima semana). Además, en tanto que la mayoría de las anomalías se originan durante el período de embriogénesis, antes o después de esta etapa pueden producirse defectos de manera que ningún período de desarrollo es completamente seguro.⁷⁴

⁷³ Alonso RM, Cejas A, Rodríguez A, Serrat I. Posibles efectos teratogénicos de la medicación materna sobre el feto. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1987;3(3): 21-6.

⁷⁴ Alonso RM, Cejas A, Rodríguez A, Serrat I. Posibles efectos teratogénicos de la medicación materna sobre el feto. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1987;3(3): 21-6.

3. Las manifestaciones de desarrollo anormal dependen de la dosis y el tiempo de exposición a un teratógeno.⁷⁵

4. Los teratógenos actúan de modos específicos sobre las células y tejidos en desarrollo para dar lugar a una embriogénesis anormal. Los mecanismos pueden afectar a procesos moleculares o bioquímicos específicos; la patogenia puede involucrar la muerte celular; la disminución de la proliferación celular, u otros comportamientos celulares.⁷⁶

5. Las manifestaciones de desarrollo anormal son; además de la muerte; malformaciones; retardo del crecimiento y trastornos funcionales.⁷⁷

5.1.2 Momento cronológico de la lesión prenatal

Como ya se mencionó, la variabilidad de la expresión del potencial teratogénico depende, entre otros factores, del momento del desarrollo en que ocurre la exposición a los agentes teratogénicos, este es el fundamento de la conocida clasificación etiocronológica de Warkany, donde se relacionan

⁷⁵ Ib.

⁷⁶ Alonso RM, Cejas A, Rodríguez A, Serrat I. Posibles efectos teratogénicos de la medicación materna sobre el feto. Rev Cubana Med Gen Integr 1987;3(3): 21-6.

⁷⁷ Ib.

las diferentes alteraciones resultantes con el momento cronológico del daño prenatal, y establece varios subgrupos.^{78 79}(Fig.6).

Gametopatías. Cuando la lesión afecta a los gametos, ya sea con alteraciones en los genes o con aberraciones cromosómicas, y pueden ser autosómicas o gonosómicas, numéricas o estructurales.⁸⁰

Blastopatías. Cuadros patológicos aparecidos en los primeros 18-21 días del desarrollo, definidos por la constitución de las 3 hojas blastodérmicas, donde existe gran sensibilidad a los teratógenos y donde el producto responde a la ley del “todo o nada”, por lo que son frecuentes los abortos espontáneos, gemelos siameses y grandes cuadros polimalformativos.

Cigopatías. Cuando el daño afecta al cigoto, resulta en abortos espontáneos.⁸¹

⁷⁸ MuellerRF, Young ID. Genetic y anomalías congénitas. En Emery’s genetic médica. 10ma ed. Madrid. Marbán libros. 2001.

⁷⁹ García JC, Vergel G, Zapata A. Embarazo y medicamentos en un área de salud. Rev Cubana Med Gen Integr 1999; 15(3): 227-31.

⁸⁰ Ib.

⁸¹ García JC, Vergel G, Zapata A. Embarazo y medicamentos en un área de salud. Rev Cubana Med Gen Integr 1999; 15(3): 227-31.

Embriopatías. Lesiones producidas en la fase embrionaria, donde se originan las malformaciones congénitas, se extiende desde la 4ª hasta la 8ª semana y en ocasiones hasta la 12ª semana de desarrollo. En este período los agentes teratógenos provocan la mayor parte de las malformaciones, dado que es un momento de organogénesis muy activa, se originan defectos estructurales mayores con fenómenos de degeneración y regeneración, así como inhibición del curso normal de desarrollo.⁸²

Fetopatías. Anomalías que aparecen en el período fetal, momento cronológico que se caracteriza por el crecimiento de los órganos previamente formados y por la disminución a la susceptibilidad a los agentes teratógenos, aunque ocurre la diferenciación de algunos órganos como el cerebelo, corteza cerebral y ciertas estructuras urogenitales, estas anomalías pueden traducirse en dismorfias o malformaciones menores.⁸³

En muchos casos no resulta fácil establecer una clara diferencia entre embriopatía y fetopatía, debido a que el daño puede persistir durante ambos períodos, entonces es más conveniente hablar de embriofetopatías.⁸⁴

⁸² Ib.

⁸³ García JC, Vergel G, Zapata A. Embarazo y medicamentos en un área de salud. Rev Cubana Med Gen Integr 1999; 15(3): 227-31.

⁸⁴ Aase J. diagnostic dismorphology.3ra ed. New York. Plenum; 1990.

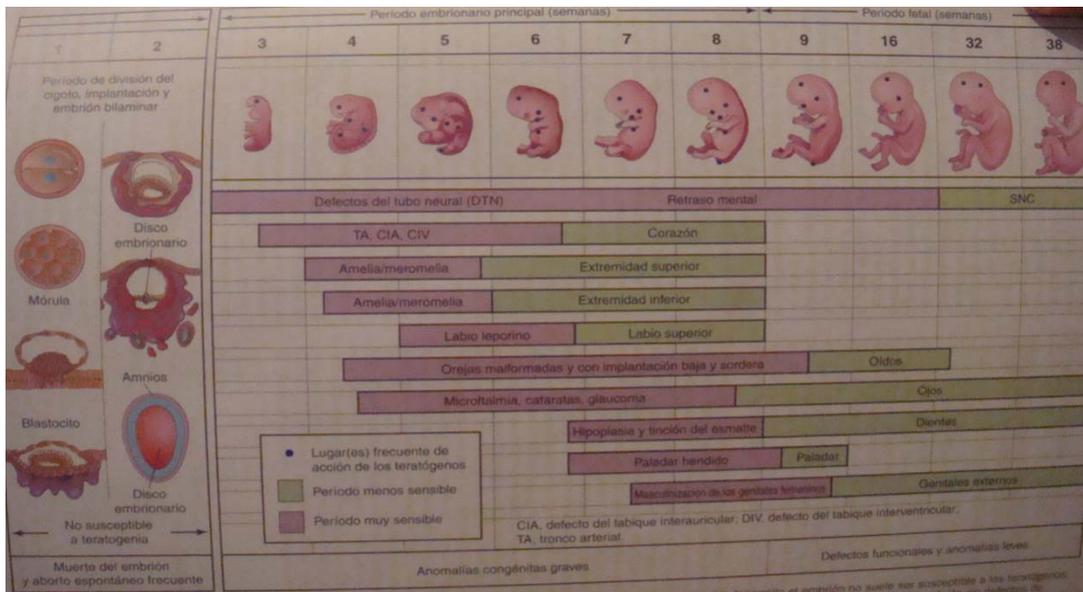


Fig. 11. Esquema que muestra el daño a los órganos, dependiendo del período de desarrollo en el que se encuentre.⁸⁵

5.2 Riesgo de potencialidad teratogénica (FDA)

A pesar de los esfuerzos que se hacen para evitar la prescripción durante el embarazo a veces esto es inevitable, por consiguiente, se vuelve necesario valorar el beneficio contra el riesgo y minimizar al máximo este último.

⁸⁵ Keith L. Moore, M. Sc., Ph.D., F.I.A.C, embriología clínica, 4a edición, 1988, interamericana- Mc Graw-Hill.

Es indispensable, entonces, seleccionar el medicamento menos tóxico (y el menor número de los mismos), calcular la dosis individualizada (condiciones fisiopatológicas y periodo del embarazo) y optimizar la terapia.⁸⁶

Es por eso que han sido propuestas varias clasificaciones para categorizar la potencialidad de riesgo de un medicamento para producir defectos congénitos. El sistema suizo fue el primero en aparecer en 1978 y clasificó a los fármacos en 4 categorías.⁸⁷ En 1979 la Food and Drug Administration (FDA), introdujo un sistema de clasificación que utiliza 5 categorías de letras, en orden creciente de riesgo (de la A a la D, y la X).⁸⁸ Los fármacos del grupo A son considerados de bajo riesgo o exentos del mismo ya que existen trabajos controlados en mujeres embarazadas en las que no se demostró peligro para el feto. Los de la clase B se prescriben con cierta seguridad, debido a que en este grupo se distinguen dos tipos de fármacos, aquellos que en estudios en animales no tienen riesgo, pero que aún no se han estudiado en humanos y aquellos que son teratógenos en animales pero no se han confirmado en gestantes. En el grupo C se encuentran la mayoría de los fármacos, y son los que en animales tienen evidencia de teratogenicidad pero no se han realizado estudios en mujeres o no hay ningún tipo de estudio. La clase D alberga a aquellos fármacos que se sabe son peligrosos en humanos, pero en ocasiones el beneficio obtenido puede superar el riesgo esperado, sobre todo si la salud de la madre depende del consumo de éstos. En la categoría X se hallan los

⁸⁶ Nicandro Mendoza Patiño, Farmacología médica, Editorial Médica-Panamericana. UNAM, Facultad de medicina, 2008.

⁸⁷ Golgus MS. Teratology for the obstetrician. Obstet Gynecol, 1980.

⁸⁸ Brigg G, Freeman RK, Yaffe SA. A reference guide to fetal and neonatal risk. Drug in pregnancy and lactation. 5th ed. Baltimore: William and Wilkin; 1998.

medicamentos que han demostrado indudablemente poseer efectos teratogénicos y cuyos riesgos superan con creces el beneficio a obtener.⁸⁹

Son dos las situaciones a las que se enfrenta el médico de la familia u otro personal facultativo que asiste a embarazadas: 1) aquellas con una enfermedad crónica a quienes debe prescribirse un fármaco con potencialidades teratogénicas, y 2) las que los consumieron o los requieren para aliviar síntomas o trastornos agudos asociados o provocados por el embarazo. Dada la relativa frecuencia con que ocurren estas situaciones, la Organización Mundial de la Salud examinó en 1991 la utilización de fármacos durante la gestación en 22 países de 4 continentes y encontró que el 86% de las gestantes recibían un promedio de 2.9 prescripciones con un rango de 1 a 15 y no incluía los fármacos de venta libre no indicados por profesionales de la salud.⁹⁰ Otro estudio demostró que el 1.6% de las embarazadas recibió fármacos categoría X, 59% recibió medicamentos categoría D, las categorías más riesgosas; estos fármacos fueron indicados principalmente para desórdenes gastrointestinales 69.4%; problemas dermatológicos 63% y analgésicos 62.3%.⁹¹

Las razones de las dificultades para prescribir fármacos durante el embarazo son variadas, entre las cuales se incluyen conocimientos incompletos sobre teratogénesis, ausencia de ensayos con mujeres gestantes, cambios fisiológicos que modifican la farmacocinética de los fármacos, entre otros inconvenientes.

⁸⁹ Rubin P. Fortnightly review: Drug treatment during pregnancy. *BMJ* 1998; 317(7171): 1503-6.

⁹⁰ Larimore WL and Petrie KA. Drug use during pregnancy and lactation. *Prim Care* 2000.

⁹¹ Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drug during pregnancy in France. *Lancet* 2000.

**5.2.1 CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS DE USO COMÚN EN
ODONTOLOGÍA Y SU CLASIFICACIÓN SEGÚN LA FDA**

Fármaco	Grupo	Clasificación FDA
Penicilina (G)	Penicilinas	B
Penicilina V	Penicilinas	B
Dicloxacilina	Penicilinas	B
Ampicilina	Penicilinas	B
Amoxicilina	Penicilinas	B
Cefalexina	Cefalosporinas	B
Ceftriaxona	Cefalosporinas	B
Eritromicina	Macrólidos	B
Lincomicina	Lincosamidas	B
Clindamicina	Lincosamidas	B
Doxicilina	Tetraciclinas	D
Nistatina	Macrólido poliénico	B
Ketoconazol	Imidazoles	C
Miconazol	Imidazoles	C
Aciclovir	Antivirales	C
Paracetamol	AINE'S	B
Ácido acetilsalicílico	AINE'S	C
Naproxeno	AINE 'S	B
Ibuprofeno	AINE'S	B
Ácido clavulánico	Inhibidor de beta-lactamasa	C
Ketorolaco	AINE'S	C
Indometacina	AINE'S	B
Diclofenaco	AINE'S	B
Hidrocortisona	Glucocorticoides	C
Dexametasona	Glococorticoides	X
Ciprofloxacina	Quinolonas	C
Metronidazol	Nitroimidazol antiprotozoario	B

6. FÁRMACOS Y DAÑO A NIVEL BUCO-DENTAL

Es difícil predecir los efectos adversos de los medicamentos durante la gestación porque en muchos casos no existe una correlación entre los efectos observados en animales de experimentación y los que aparecen en el ser humano, y en otros en cada embarazo acontecen circunstancias y factores diferentes que pueden incidir directamente en la producción de los efectos tóxicos de los medicamentos.⁹²

Los fármacos, producen su mayor teratogenicidad en la cavidad oral durante el primer trimestre de embarazo, pues es en este período cuando las estructuras que más tarde darán lugar al maxilar superior e inferior, incluyendo los dientes de ambas arcadas están en desarrollo.

Son pocos los medicamentos de los que se tiene conocimiento probado de su efecto teratogénico en la cavidad oral, debido principalmente a que por obvias razones, no se tienen experimentos en mujeres gestantes. Sin embargo, es posible mencionar algunos.

⁹²Farmacología básica y clínica. Velázquez; [colaboradores], P. Lorenzo...[et. al.]. 18ª ed. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana. 2008.

Tetraciclinas

La tetraciclina es un antibiótico de amplio espectro y efecto bacteriostático; la asociación entre la tinción intrínseca de los dientes y la ingesta de las tetraciclinas es conocida desde 1959.⁹³ La pigmentación producida por este fármaco es una discromía adquirida que afecta a todos los tejidos duros, no se conoce exactamente en qué forma ocurre este proceso, pero se postula que se debe a su acumulación en la estructura o que interfiere en la eliminación de las proteínas necesarias para la maduración de los tejidos mineralizados, produciendo entonces, hipoplasias. La coloración que resulta es irreversible y cuando los dientes se exponen a la oxidación por la luz ultravioleta (luz solar) se tiñen de un color que va desde el amarillo claro hasta el gris oscuro⁹⁴ (fig. 7).

La localización de la tinción depende del período formativo del diente en que se administra el fármaco. Generalmente se observan bandas difusas de anchura variable y en diferentes niveles de la corona, además de que se sabe, existe una asociación significativa entre la amplitud de la tinción, la dosis y el tiempo de administración.

Las consecuencias estéticas de la hipoplasia por tetraciclinas pueden ser complejas, y se cree que el período crítico de consumo para la pigmentación por este fármaco es a los cuatro meses de gestación. En cuanto al tratamiento, el abanico de alternativas que ofrece la odontología restauradora permite resolver estas anomalías dentales de manera satisfactoria.

⁹³ Patología bucal. Joseph A. Regezi-James J. Interamericana-McGraw-Hill. 1991.

⁹⁴ Barbería L. Elena. Odontopediatría. reimpresión 2ª edición. Ed. Masson. 2002.



Fig.12. Pigmentación por consumo de tetraciclinas⁹⁵

Cortisona

Se ha comprobado repetidamente por medio de experimentos que la cortisona inyectada a ratonas y conejas en determinados períodos de gestación aumenta la frecuencia de fisura de paladar, entre otras alteraciones, pero los datos disponibles sobre lesiones en la especie humana son muy escasos.⁹⁶

Benzodiazepinas

Los niños nacidos de madres tratadas con dosis elevadas de diazepam pueden presentar labio fisurado y hendidura palatina, debido a la exposición a este fármaco durante el primer trimestre de la gestación.⁹⁷

⁹⁵ Varela margarita. Problemas bucodentales en pediatría. Ed. Ergon. 1999.

⁹⁶ Farmacología básica y clínica. Velázquez; [colaboradores], P. Lorenzo...[et. al.]. 18ª ed. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana. 2008.

⁹⁷ Golbus, 1980.

Fenitoína

La administración de fenitoína durante el embarazo se ha asociado a una serie de malformaciones craneales, entre las cuales se encuentra la hendidura palatina. Pero a pesar de esto, el riesgo de malformaciones congénitas (dos o tres veces superior al normal) en gestantes que reciben el fármaco pueden considerarse un riesgo aceptable cuando se compara con los riesgos de una epilepsia mal tratada.⁹⁸

FÁRMACOS QUE TIENEN EFECTO TERATOGENICO EN LA CAVIDAD ORAL

ANTIEPILÉPTICOS Y NEUROMODULADORES

TIPO	EFECTOS EN CAVIDAD ORAL
Fenitoína	Labio fisurado y paladar hendido
Carbamacepina	Labio fisurado
Lamotrigina	Labio fisurado
Oxcarbamepina	Labio fisurado
Etosuximida	Boca caída y plegada, labio superior grueso
Gabapentina	Labio y paladar hendido
Fenobarbital	Labio y paladar hendido
Trimetadiona	Labio ó paladar hendido ó ambos

⁹⁸ Golbus, 1980.

ANTIISTAMÍNICOS

TIPO	EFFECTOS EN CAVIDAD ORAL
Astemizol	Labio y paladar hendido
Clorfeniramina	Labio y paladar hendido
Terfenadina	Labio fisurado
Hidroxicina	Labio fisurado
Prometazina	Labio fisurado

ANTIDEPRESIVOS

TIPO	EFFECTOS EN CAVIDAD ORAL
Protriptilina	Boca caída y plegada, labio superior grueso
Doxepina	Labio y paladar hendido

ANTINEOPLÁSICOS

TIPO	EFFECTOS EN CAVIDAD ORAL
Aminopterina	Labio y paladar hendido
Busulfán	Paladar hendido

OTROS FÁRMACOS

TIPO	EFFECTOS EN CAVIDAD ORAL
Anfetaminas	Labio y paladar hendido
Isotetrinoína (derivado de la vitamina A, consumo en exceso)	Hipoplasia mandibular, paladar hendido
Alcohol	Hipoplasia maxilar

Las hendiduras faciales y palatinas son las malformaciones congénitas más frecuentes ocasionadas por consumo de fármacos durante el embarazo a nivel buco-dental; debido a que los medicamentos intervienen en la fusión de los procesos palatinos durante la séptima semana de desarrollo embrionario.

Todas las hendiduras faciales implican al labio, pero algunas pueden extenderse hacia el paladar como hendiduras labiales ya sea unilaterales o bilaterales, que pueden incluir defectos palatinos o no. Debido a que los procesos palatinos se encuentran en la línea media, tanto las hendiduras del paladar unilaterales como las bilaterales se consideran como hendiduras de la línea media. No obstante, las hendiduras deben extenderse alrededor del segmento palatino medial antes de avanzar por la línea media.⁹⁹

Así como pueden producirse únicamente hendiduras labiales, también las hendiduras palatinas pueden aparecer como un defecto aislado. Estas hendiduras palatinas pueden extenderse a una corta distancia en la parte posterior del paladar, en la parte anterior, o en ambas localizaciones. Sin embargo, la mayoría de las hendiduras palatinas aparecen en combinación con hendiduras labiales (figs. 13-14).¹⁰⁰

⁹⁹ James K. Avery. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 3ª edición. Ed. Elsevier Mosby. 2007.

¹⁰⁰ ib.

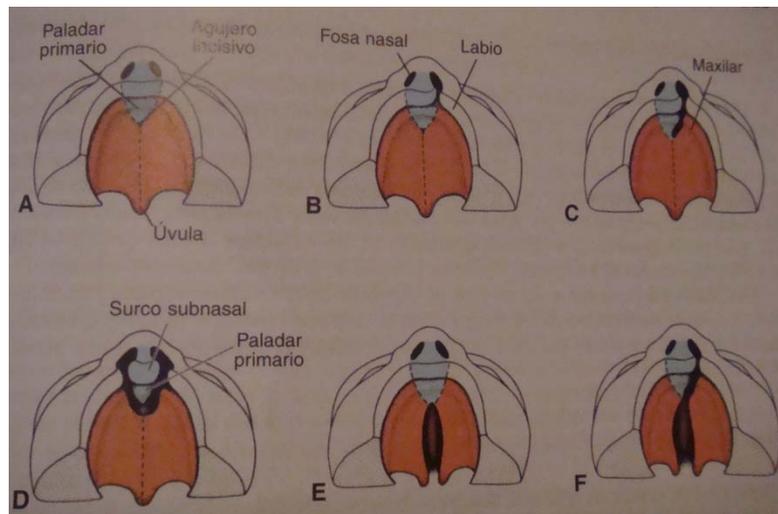


Fig. 13. Vista ventral del paladar, encía, labio y nariz. A. normal. B. labio hendido unilateral que llega hasta la nariz. C. fisura unilateral que afecta al labio y al maxilar, se extiende hasta el agujero incisivo. D. fisura bilateral que abarca el labio y el maxilar. E. fisura de paladar aislada. F. fisura de paladar combinada con labio hendido unilateral.¹⁰¹

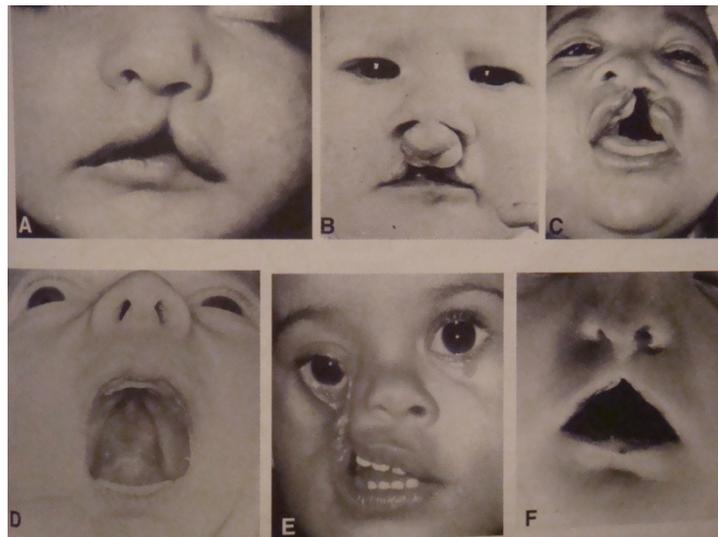


Fig. 14. Labio hendido incompleto. B. labio hendido bilateral. C. labio hendido, fisura de paladar y maxilar. D. fisura de paladar aislada. E. hendidura facial oblicua. F. labio hendido de línea media.¹⁰²

¹⁰¹ T. W. Sadler, Ph. D. Langman. Embriología médica con orientación clínica. 8ª edición. Editorial médica- panamericana. Tercera reimpresión, 8ª edición. 2002.

¹⁰² Ib.

El tratamiento de las deformidades de labio y paladar hendidos debe ser realizado por un equipo multidisciplinario, e iniciarse tan pronto se haga el diagnóstico en el primer examen clínico del recién nacido en la sala de parto. El equipo estará constituido por el neonatólogo, el pediatra, el genetista el cirujano plástico y maxilofacial, el fonoaudiólogo, el odontopediatra, el ortodoncista, el odontólogo, el psicólogo y el otorrinolaringólogo.¹⁰³

El esquema de tratamiento cambia de acuerdo con la escuela que cada grupo de trabajo maneje. Sin embargo, deben cumplirse ciertos objetivos comunes:

- a) Desde el nacimiento, el uso de aparatología protésica-ortopédica (placa obturadora).
- b) Colaboración del fonoaudiólogo desde los primeros meses de vida.
- c) Intervención quirúrgica del labio alrededor del año (siempre posterior a la aparición en boca del incisivo lateral superior primario).
- d) Intervención del velo del paladar entre los tres años y medio y los cuatro años, después de la erupción del segundo molar superior primario.
- e) Intervención del paladar óseo, después de la erupción del segundo molar superior permanente.¹⁰⁴

¹⁰³ Bordoni Noemi. Odontología pediátrica, la salud bucal del niño y el adolescente en el mundo actual. Ed. Médica Panamericana. 2010.

¹⁰⁴ Ib.

7. CONCLUSIONES

La administración de fármacos durante el embarazo presenta características particulares debido a los cambios fisiológicos que acompañan a la gestación y que pueden y deben obligar al reajuste en la dosificación de los medicamentos.

El período durante el cual un fármaco tiene mayor riesgo de producir alteraciones es durante las primeras ocho semanas de embarazo, pero la posibilidad de producir efectos adversos persiste a lo largo de toda la gestación.

El momento de la acción teratógena en relación con el estadio del desarrollo embrional o fetal es crítico para determinar el tipo y la extensión del daño producido; si el agente teratógeno actúa durante la formación del blastocito, se produce la muerte del embrión al inhibir la división celular, y si se produce durante la organogénesis, da lugar a malformaciones congénitas.

Aunque, la mayoría de las malformaciones que se observan en el recién nacido carecen de un factor etiológico conocido, se cree que la exposición a fármacos o productos químicos durante el embarazo es responsable de cerca del 1% de todas las malformaciones fetales. Si bien este porcentaje es relativamente pequeño, algunas malformaciones como el labio fisurado son extremadamente frecuentes; por lo tanto, el total de niños afectados es una cifra considerable.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Aase J. diagnostic dismorphology.3ra ed. New York. Plenum; 1990.
- Abramovich A. Embriología de la región maxilofacial. 3ª edición. Ed. Médica Panamericana. 1997.
- Adams MD y Keegan KA. Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. Tratamientos de las complicaciones clínicas del embarazo. 3ª ed. Buenos Aires. Panamericana,2000.
- Ault KA y Faro S. Virus, bacterias y protozoarios: una muestra de cada uno. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas 1993.
- Barbería L. Elena. Odontopediatría. Reimpresión 2ª edición. Ed. Masson. 2002.
- Bertram G. Katzung. Farmacología básica y clínica. 11ª ed. McGraw-Hill interamericana, 2009.
- Brigg G, Freeman RK, Yaffe SA. A reference guide to fetal and neonatal risk. Drug in pregnancy and lactation. 5th ed. Baltimore: William and Wilkin; 1998.
- Fernández P. Repaso de los principales parámetros en farmacocinética. Farmacología clínica. Montevideo. Oficina del Libro. 1995; 24-8.
- García JC, Vergel G, Zapata A. Embarazo y medicamentos en un área de salud. Rev Cubana Med Gen Integr 1999; 15(3)
- Giachetto G, Tamosiunas G, Caputo N y Nani L. Cambios fisiológicos durante el embarazo. Modificación de parámetros farmacocinéticos. Farmacología clínica. Montevideo. Oficina del Libro. 1995; 42-50.
- Golpus MS. Teratology for the obstetrician. Obstet Gynecol, 1980.

- Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Volumen I. 9ª edición. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 1996.
- Joglar JA and Page RL. Antiarrhythmic drugs in pregnancy. Current Opinion in Cardiology 2001.
- Joseh A. regezi-James J. Patología bucal. Interamericana-McGraw-Hill. 1991.
- Keith L. Moore, M. Sc., Ph.D., F.I.A.C, embriología clínica, 4a edición, 1988, interamericana- Mc Graw-Hill
- Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drug during pregnancy in France. Lancet 2000.
- Langman. Embriología médica con orientación clínica. Tercera reimpresión, octava edición en español. Médica Panamericana. 2002.
- Larimore WL and Petrie KA. Drug use during pregnancy and lactation. Prim Care 2000.
- Mueller RF, Young ID. Genetic y anomalías congénitas. En : Emery's genética médica. 10ma ed. Madrid: Marbán libros; 2001.
- Nicandro Mendoza Patiño, Farmacología médica, Editorial Médica-Panamericana. UNAM, Facultad de medicina, 2008.
- Taboada N, Lardoeyt R, Quintero K, Torres Y. Teratogenicidad embrio fetal inducida por medicamentos. Rev Cubana Obstet Ginecol 2004;30(1).
- Velázquez; [colaboradores], P. Lorenzo...[et al.] Farmacología básica y clínica. 18ª edición. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana. 2008.
- Witter FR. Principios de farmacoterapia. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. 3ª ed. Buenos Aires. Panamericana.2000.