

# Antecedentes farmacológicos gestacionales implicados con la etapa neonatal.

## Farmacocinética durante el embarazo

DR. EN C. ISMAEL LARES ASSEFF,\* , \*\* M. EN C. HUGO JUÁREZ OLGUÍN,\* , \*\*\* DRA. DORA LUZ HUEDA M. \*

### RESUMEN

Los análisis farmacocinéticos en seres humanos durante el embarazo y en el producto in útero, son complicados por numerosas razones técnicas y tienen que ser limitados por obvias consideraciones legales y éticas. Dichos estudios usualmente se realizan en casos aislados en mujeres embarazadas en el primer trimestre, cuando un aborto es planeado; al término del embarazo; durante o después del parto. Durante el embarazo y el trabajo de parto, ocurre un número importante de cambios fisiológicos algunos con efectos probados sobre parámetros farmacocinéticos; otros con una base teórica para futuras investigaciones sobre farmacocinética, como antecedentes farmacológicos implicados en la etapa neonatal para lo cual se consideran los ajustes fisiológicos aquí revisados.

**Palabras clave:** Farmacocinética, gestación, embarazo, recién nacido, parto, efectos adversos de medicamentos.

### ABSTRACT

Pharmacokinetic studies during pregnancy are difficult to carry out mainly for ethics and legal reasons. However, some studies during the first three months of pregnancy seem justified when an abortion is planned; at the end of pregnancy; during or after child-birth. Several physiologic changes occur during pregnancy and labor. Some of these changes influence pharmacokinetic parameters of drugs on the mother and the fetus if these reach the fetal circulation. Other effects have only theoretic to probe in future investigations of pharmacokinetic as pharmacologic antecedent implicated with neonatal phase.

**Key words:** Pharmacokinetics, gestation, pregnancy, child-birth, neonate, adverse effects of medication.

### INTRODUCCIÓN

En la mujer embarazada y en el producto, el cuerpo se convierte en una compleja unidad multicompartamental constituida por la madre, la placenta y el feto; en la que ocurren muchos cambios fisiológicos conforme avanza el embarazo <sup>1,2</sup>.

Los análisis farmacocinéticos en seres humanos durante el embarazo y en el producto in útero, así como en el recién nacido, son complicados por numerosas

razones técnicas y tienen que ser limitados por obvias consideraciones legales y éticas <sup>3,4</sup>. Dichos estudios, usualmente en casos aislados se realizan en mujeres embarazadas en el primer trimestre, cuando el aborto es planeado, al término del embarazo o después del embarazo. Las determinaciones de las concentraciones del fármaco, en muestras de sangre arteriovenosa de los vasos umbilicales de la madre y feto frecuentemente son los únicos datos disponibles; estas consideraciones restringen la posibilidad de obtener información farmacocinética adecuada y conducen a confusión y errores de interpretación.

Desde un punto de vista, la madre y el feto pueden ser considerados como dos compartimentos separados. Sin embargo, se pueden incluir compartimentos adicionales como el líquido amniótico, la placenta y estructuras similares. Se han propuesto representaciones del modelo fisiológico madre-feto que permiten una mejor comprensión de dicho sistema. Se han publicado diversas simulaciones por com-

\* Unidad de Farmacología Clínica. Instituto Nacional de Pediatría

\*\* Facultad de Medicina. Universidad Juárez del Estado de Durango

\*\*\* Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, UNAM

Correspondencia. M en C Hugo Juárez Olguín. Torre de Investigación "Dr. Joaquín Cravioto". Av. Imán # 1, Piso 3. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F.

Recibido: octubre de 1999. Aceptado: enero, 2000.

putadora en las cuales la unidad materno-fetal funciona como un sistema abierto de un compartimento, de dos compartimentos o como un sistema multicompartimental. Se considera en ellos, además, un sistema de distribución superficial y profundo. En la mayoría de estos modelos se producen todos los fenómenos de distribución, transferencia y eliminación, en un proceso cinético de primer orden; se asume que la depuración entre la madre y el feto son iguales en ambas direcciones, lo cual impone severas limitaciones.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo se llevan a cabo en varios sistemas; los más importantes son el sistema cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal, así como el tejido graso y los compartimentos de agua corporal. Existen de distribución: la placenta, el líquido amniótico y el feto<sup>5</sup>. La mayoría de estos cambios fisiológicos pueden causar cambios funcionales que influyen en los parámetros farmacocinéticos de un fármaco, relacionados con los procesos cinéticos de absorción, distribución y eliminación. Es importante delinear los cambios claves durante el embarazo y el parto, a fin de anticipar también las variables emergentes que necesitan un control para propósitos de investigación o bien para pacientes con características que requieren una modificación terapéutica. Se han publicado muchas revisiones que describen la cinética de fármacos en el embarazo<sup>1,2</sup>, la cinética de fármacos en el parto y los cambios de la fisiología materna<sup>6</sup>.

#### ABSORCIÓN DEL FÁRMACO EN EL APARATO GASTROINTESTINAL

La absorción gastrointestinal de los fármacos es influida por diversos factores fisiológicos tales como la composición química y el pH de las secreciones gástrica e intestinal, el tiempo de vaciamiento gástrico y el flujo sanguíneo intestinal. Todos estos factores están cambiando o están en proceso de cambio durante el embarazo.

Primero, ocurren varios cambios en las secreciones intestinales. Se reduce el 40% de la secreción gástrica ácida y la actividad péptica; hay un incremento significativo de secreciones de moco. Estas alteraciones elevan el pH y la capacidad de amortiguador (buffer) que puede afectar la disolución y posiblemente la absorción de los medicamentos.

Segundo, se reduce la motilidad intestinal: disminuyen los tiempos de vaciamiento gástrico e intestinal<sup>7</sup> entre 30 y 50%.

Tercero, debido al aumento del gasto cardíaco, se podría esperar un incremento del flujo sanguíneo intestinal, que mejoraría la absorción intestinal de fármacos para los cuales el transporte de membranas corresponde a una velocidad de paso-limitante.

La velocidad de absorción del fármaco administrado por vía oral durante el parto parece ser normal. Si no se administran analgésicos narcóticos simultáneamente, este hecho es importante para diferenciar entre los efectos del parto per se y los efectos de las interacciones de los fármacos, cuando se interpretan los resultados de un estudio farmacocinético.

#### ABSORCIÓN PARENTERAL

Durante el embarazo hay una vasodilatación periférica generalizada que causa un incremento hasta de seis veces del flujo y de la perfusión de los tejidos periféricos<sup>8</sup>. El tiempo de circulación sanguínea promedio no se altera. Sin embargo, en los últimos períodos del embarazo y durante el parto, la velocidad del flujo de sangre venosa en las extremidades inferiores disminuye marcadamente debido al incremento en la presión hipostática del sistema venoso. El flujo de sangre a las piernas se afecta de manera importante por la postura en los últimos meses del embarazo y durante el parto: se reduce en posición supina, pero aumenta en la posición lateral; probablemente debido a la compresión de la aorta y de la vena cava por el útero grávido en posición supina.

#### DISTRIBUCIÓN DEL FÁRMACO

La distribución de un fármaco y la intensidad y duración de la actividad farmacológica, son influidos por numerosos factores fisiológicos, tales como la unión de fármacos a las proteínas plasmáticas<sup>9</sup>, el volumen plasmático, el gasto cardíaco y su distribución regional a ciertos órganos, grasa y compartimentos de agua corporal; también hay compartimentos únicos durante el embarazo, dependientes de la transferencia de fármacos.

Se ha señalado que la concentración de albúmina sérica disminuye gradualmente durante todo el embarazo y alcanza el mínimo hacia la decimoquinta semana de gestación<sup>6</sup>. La albúmina permanece en sus niveles más bajos al menos uno a cinco días después del parto y regresa a sus valores normales cinco a siete semanas después del parto. Durante este período las concentraciones séricas de ácidos grasos, fibrinógeno y diferen-

tes lipoproteínas se incrementan, mientras las concentraciones de  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida permanecen en los mismos valores que en las mujeres no embarazadas<sup>10,11</sup>. Se ha encontrado que los ácidos grasos son desplazadores de fármacos ácidos unidos a las albúminas y a otras proteínas. Esto es causado por inhibición competitiva directa así como por los cambios en la carga eléctrica de las proteínas, cambios en su conformación o por ambos hechos. El resultado final es un incremento de las concentraciones del fármaco libre. Por otro lado se ha encontrado que la  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida se une a un número importante de fármacos básicos, lo cual disminuye las concentraciones del fármaco libre.

Sin embargo, hay una disminución significativa de esta proteína en el feto. Esto puede elevar significativamente los valores de las fracciones libres del fármaco (la mayoría fármacos básicos) en los niños en desarrollo. El significado clínico del incremento del fibrinógeno y las lipoproteínas requiere ser elucidado.

En general, la unión a proteínas séricas disminuye gradualmente durante el embarazo, siguiendo el mismo modelo temporal que la albúmina sérica. Los fármacos que son ácidos débiles como el ácido salicílico, el sulfisoxazol y la fenitoína y los fármacos básicos débiles como el diazepam, muestran correlaciones negativas significativas entre los valores de sus fracciones séricas libres y las concentraciones de albúmina sérica en el embarazo<sup>9</sup>.

### VOLUMEN PLASMÁTICO

Hay un marcado incremento del volumen plasmático durante el embarazo hasta cerca de un 50%, que alcanza el valor máximo entre las semanas 30 y 40 de gestación. Las causas para esta hipervolemia probablemente se deben a incrementos en la aldosterona y al incremento de la tasa de estrógenos. Además, los espacios intervellosos entre las superficies materna y placenta fetal se constituyen en fístulas arteriovenosas. Este aumento del volumen plasmático puede tener efectos significativos sobre los parámetros del fármaco, como en el caso del volumen de distribución.

### GASTO CARDIACO/DISTRIBUCIÓN

Durante el parto y con cambios de la posición corporal se modifican notablemente el gasto cardiaco y su distribución regional. Si la paciente yace sobre su espalda durante el estadio I del trabajo de parto, el gasto cardiaco se incrementa aproximadamente 25% con

cada contracción uterina. Si la paciente yace sobre su lado, el gasto cardiaco también aumenta pero solamente un 8%. Durante el estadio II del trabajo de parto el gasto cardiaco aumenta entre 50 y 100%. Se ha estimado que en cada contracción durante el trabajo de parto, se inyectan aproximadamente 400 mL de sangre dentro de la circulación general.

Durante el trabajo de parto, el dolor y la ansiedad elevan hasta un 40% el gasto cardiaco, como se midió entre las contracciones durante todo el primero y segundo estadios del trabajo de parto. La administración de un anestésico local en el espacio epidural probablemente puede modificar los cambios en el gasto cardiaco, particularmente si el paciente está en posición supina. La oclusión completa o parcial de la vena cava inferior por la presión del útero durante el embarazo, es responsable de una dirección de la sangre hacia canales colaterales, como el sistema venoso vertebral.

La congestión resultante del plexo venoso vertebral interno, reduce el tamaño del espacio epidural, lo que altera la dosis de anestésicos locales que se requieren para el bloqueo epidural.

Finalmente, el flujo de sangre uteroplacentario es bloqueado durante las contracciones uterinas, lo cual es determinante del bienestar fetal y de la transferencia de fármacos placentarios durante el parto.

Por consiguiente, cuando se consideren los datos farmacocinéticos de un medicamento se debe considerar la fase del parto, la fase de actividad interna y la postura materna, así como el modo de administración del fármaco y el intervalo de la administración del medicamento a la madre<sup>5</sup>.

### GRASA Y COMPARTIMENTOS DE AGUA CORPORAL

El aumento de peso durante el embarazo debe ser de 7.0 kg o más por arriba del peso ideal de antes del embarazo. El incremento de peso del feto es aproximadamente 3.25 kg; para el líquido amniótico, de 1.0 kg; la placenta incrementa 0.7 a 1.0 kg; el agrandamiento uterino 1.0 kg y el agrandamiento de los senos 0.5 kg. El remanente de ganancia de peso es consecuencia de un incremento en el agua corporal total<sup>12</sup>, que al llegar al término del embarazo es de 7 a 8 litros, del cual cerca del 80% es extracelular y cerca del 20%, intracelular<sup>1,6</sup>. Aproximadamente el 60% de este incremento corresponde al producto y cerca del 40% a los tejidos maternos. En virtud de que la distribución y la eliminación son predominantemente de perfusión limitada,

los cambios en las velocidades de circulación determinan las concentraciones farmacocinéticas.

### ELIMINACIÓN DE LOS FÁRMACOS

El flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular (TFG) y la depuración de creatinina en el embarazo se incrementan aproximadamente 50%. Por consiguiente aumentará la eliminación de fármacos primariamente excretadas por los riñones. Estos factores dan información acerca de cómo la reabsorción tubular de fármacos no cambia. En mujeres con trabajo de parto espontáneo, la depuración de creatinina permanece constante durante todo el trabajo de parto; sin embargo, es menor en parturientas en quienes el trabajo de parto es inducido por oxitocina <sup>6</sup>.

Las tasas de depuración de los fármacos eliminados primariamente por el hígado también pueden ser diferentes en pacientes embarazadas <sup>13</sup>, aunque existen pocos estudios que permitan conocer cómo ocurre el proceso.

Las principales determinaciones biológicas de la depuración hepática del fármaco total son: a) aumento de la unión de fármacos a las proteínas plasmáticas; b) la depuración hepática intrínseca y c) el flujo de sangre al hígado. La unión a proteínas está alterada y el flujo de sangre es únicamente afectada. En el embarazo normal, la producción de esteroides aumenta significativamente, ofreciendo diversas consideraciones para la depuración.

1. Los altos niveles de progesterona parecen estimular la actividad de las enzimas microsomales hepáticas que se manifiesta por una depuración hepática incrementada.
2. La progesterona y el estradiol también son inhibidores competitivos de oxidasas microsomales para fármacos como la etilmorfina; por consiguiente reducen su velocidad de eliminación.
3. Finalmente, los estrógenos tienen un efecto colestático que cuando se acopla con el vaciamiento de la vesícula biliar durante el embarazo podrá dañar la eliminación hepática de algunos fármacos como la rifampicina <sup>1,2</sup>.

### MONITOREO DE FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO

En virtud de la fisiología materna progresivamente cambiante durante el embarazo y el retorno más rápido al estado normal después del parto, necesita realizarse

el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de los fármacos a intervalos frecuentes durante el embarazo y aún más frecuentemente en el puerperio <sup>14</sup>, sobre todo para medicaciones crónicas usadas durante todo el embarazo, como los anticonvulsivos <sup>15</sup>.

En la mayoría de los casos, el monitoreo de niveles plasmáticos prospectivos para un medicamento administrado en el parto, no es apropiado o ventajoso, ya que: a) la mayoría de los medicamentos administrados en el trabajo de parto, son usualmente en dosis única, b) las magnitudes relativas del tiempo del ensayo y la duración del trabajo de parto hace impráctico el monitoreo de los niveles plasmáticos y c) la fisiología rápidamente cambiante durante el trabajo de parto también puede ser útil como en el caso del monitoreo para un ajuste prospectivo <sup>5</sup>.

### COMENTARIOS FINALES

Durante el embarazo y el trabajo de parto, ocurren importantes cambios fisiológicos los cuales han sido resumidos; algunos con efectos probados sobre los parámetros farmacocinéticos; otros con una base teórica para futuras investigaciones sobre farmacocinética; otros más con una base sobre la farmacocinética en el embarazo y en el trabajo de parto que serán mejorados al considerar los ajustes fisiológicos revisados.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krauer B, Krauer F. Drug kinetics in pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 1977;2:167-81
2. Krauer B, Krauer F, Hytten FE. Drug disposition and pharmacokinetics in the maternal-placental-fetal unit. *Pharmacol Ther* 1980;10:301-26
3. Morselli PL. Clinical pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1976;1:81-98
4. Nation RL. Drug kinetics in childbirth. *Clin Pharmacokinet* 1980;5:340-64
5. Mirkin BL. Drug distribution in pregnancy. In *Fetal Pharmacology*. Boreus LO Ed. Raven Press New York 1973
6. Quilligan EJ, Kaiser YH. Maternal physiology. In *Obstetrics and Gynecology*. Danforth DN Ed. Harper & Row New York 1982;pp326-41
7. Nimmo WS. Drugs, diseases and altered gastric emptying. *Clin Pharmacokinet* 1976;1:189-203
8. Katz M, Sahal MM. Skin perfusion in pregnancy. *Am J Obst Gynecol* 1980;137:30-3
9. Dean M, Stock B, Patterson RJ, Levy G. Serum protein binding of drugs during and after pregnancy in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28:253-60

10. Wood M, Wood AJ. Changes in plasma drug binding and  $\alpha_1$ -acid glycoprotein in mother and newborn infant. Clin Pharmacol Ther 1981;29:522-6
11. Morgan DJ, Koay BB, Paull JD. Plasma protein binding of etidocaine during pregnancy and labour. Eur J Pharmacol 1982;22:451-7
12. Hytten FE, Leithch T. The Physiology of Human Pregnancy. Blackwell, Oxford 1964
13. Munell EW, Taylor HC. Liver blood in pregnancy-hepatic vein catheterization. J Clin Invest 1974;26:952-6
14. Eadie MJ, Lander CM, Tyrer JH. Plasma drug level monitoring in pregnancy. Clin Pharmacokinet 1977;2:427-36
15. Nau H, Kuhz W, Egger HJ, Rating D, Helge H. Anticonvulsants during pregnancy and lactation: Transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1982;7:508-43

**CONGRESO CONMEMORATIVO DEL 30 ANIVERSARIO  
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
ORGANIZADO POR LA ASOCIACIÓN MÉDICA DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

*Del 8 al 10 de noviembre del 2000*

**Sede: Auditorio del Instituto Nacional de Pediatría**

**Informes**

Asociación Médica del Instituto Nacional de Pediatría.  
Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco,  
CP 04530, tel./fax (directo): 5606-7933 o 5606-0002 ext. 245.  
Unidad de Congresos del Instituto Nacional de Pediatría.  
Tel. (directo): 5606-3300 o 5606-0002 ext. 192

**Trabajos libres**

Fecha límite para su recepción: 31 de agosto del 2000  
Premios al primero, segundo y tercer lugar