



Terapia 1

2024-02-02 12:08:47



Revista editada por los Laboratorios LIFE para la profesión médica.

Temas de revisión, noticias y resúmenes de los trabajos de investigación más importantes y relacionados con las diferentes especialidades médicas. Adquisiciones recientes en clínica terapéutica.

Responsables de las secciones sin autor:
Dirección de Relaciones Médicas de los Laboratorios LIFE.

Impreso por A. G. SENEFELDER,

Diseño: Arq. Anfbal Chaves

Realización fotográfica: Kent Gosney y Anfbal Chaves

CRISTO YACENTE - Caspicara del Siglo XVIII. Excepcional pieza del escultor indio, Manuel Chili, la cual se destaca no sólo por la admirable expresión de la imagen, sino también por la delicadeza del encarne. Museo del Banco Central - Quito - Ecuador



FIGURA VOTIVA DE MUJER ENCINTA.- Cerámica policromada. Cultura Bahía, Ecuador (500 A.C. a 500 D.C.). Cortesía del Museo Arqueológico del Banco Central del Ecuador.

La pieza revela que en la cultura Bahía se rendía culto a la maternidad y que el advenimiento de un nuevo ser era un acontecimiento recibido con júbilo.

CONTENIDO

Temas de actualidad

| | | |
|---|----------------------|----|
| Farmacología de la gestación y el feto y riesgos iatrogénicos | Dr. Plutarco Naranjo | 11 |
| Miopatías congénitas | Dr. Aldo Muggia | 67 |

Resúmenes

| | | | |
|--------------------------|---|------------------|-----|
| CARDIOLOGIA | — Indicaciones de la coronariografía selectiva | Salzman, C. | 93 |
| | — Eficacia terapéutica del propranolol en la hipertensión | Zacharias, F. J. | 94 |
| GASTROENTEROLOGIA | — Tratamiento de pancreatitis con glucagón. | Ottenjann, R. | 95 |
| | — Diagnóstico angiográfico y terapia de las hemorragias gastrointestinales. | Meves, M. | 95 |
| HEPATOLOGIA | — Tratamiento de la colitis ulcerosa con azatioprina. | Jewell, P. | 96 |
| | — Determinación de alfa-1-feto proteína para el diagnóstico del hepatoma. | Grob, J. | 97 |
| CANCEROLOGIA | — Citología exfoliativa para el diagnóstico de malignidad de la úlcera gástrica. | Prolla, J. C. | 97 |
| | — Inmunoterapia con corynebacterium parvum en enfermos cancerosos. | Halpern, B. | 98 |
| ENDOCRINOLOGIA | — Presente y futuro de las prostaglandinas. | Higgins, Ch. | 99 |
| | — Hipotiroidismo en asmáticos tratados con altas dosis de yodo. | Burgi, H. | 99 |
| MEDICINA INTERNA | — Significado clínico de la proteína de Bence - Jones. | Bernasconi, C. | 100 |
| DIABETOLOGIA | — Inhibición de la insulinogénesis por la difenilhidantoina. | Malherbe, C. | 101 |
| NEFROLOGIA | — Tratamiento del síndrome nefrótico con ciclofosfamida. | Uldall, R. | 102 |
| UROLOGIA | — Esterilidad masculina producida por ciclofosfamida. | Fairley, K. F. | 102 |
| OBSTETRICIA | — El líquido espermático patológico como causa del aborto habitual. | Joel, C.A. | 103 |
| DERMATOLOGIA | — Tratamiento quirúrgico de la alopecia seborreica.... | Marshall, R. | 104 |
| NEUROLOGIA | — Nueva terapia para la enfermedad de Parkinson.... | Barbeau, A. | 104 |
| INFECTOLOGIA | — Transmisión congénita de varias parasitosis. | Werner, A. | 105 |
| TERAPEUTICA | — Terapia combinada en la osteoporosis. | Jowsey, J. | 107 |
| | — Tratamiento de la hipotensión postural con L-dopa. | Maier, C. | 107 |
| FARMACOSOLOGIA | — Acción de ciertas drogas sobre la secreción de prolactina. | Turkington, W. | 108 |

La noticia médica al día

| | |
|---|-----|
| El hábito de fumar aumenta el contenido de cadmio en el organismo..... | 113 |
| Imágenes tridimensionales para el diagnóstico de cardiopatías | 114 |
| Las prostaglandinas probables mediadores químicos de la inflamación | 114 |
| Autoadministración de analgésicos en pacientes operados | 115 |
| Radiografías a colores | 116 |
| Embolias oculares en drogadictos | 116 |

| | |
|---|--|
| Control electrónico para conductores alcohólicos | |
| La clonidina : nueva droga antihipertensora | |
| Se exige estricto control para la producción de anfetaminas | |
| La aplicación de corriente eléctrica puede producir analgesia | |
| Tratamiento del cáncer de mama con L-dopa | |
| Dispositivo electrónico para determinar el tiempo de disgregación de los medicamentos | |
| Eficacia de la cloroquina en las hepatopatías crónicas | |
| Aumenta peligrosamente el uso de las drogas alucinógenas | |
| Tratamiento de la artritis reumatoidea con histidina | |
| Acción antibacteriana del polvo lunar | |
| La uroquinasa en la prevención de adherencias | |
| Adaptación de los recién nacidos a la temperatura exterior | |
| El diagnóstico ultrasónico auditivo en tocología | |
| Los "Médicos Descalzos" en la medicina rural china | |

Terapia de hoy

| | |
|---|-----------------------|
| Antibióticos macrólidos y aminoglucósidos | Dr. Ruperto Escaleras |
|---|-----------------------|

FARMACOLOGIA DE LA GESTACION Y EL FETO Y RIESGOS IATROGENICOS

Por el Dr. Plutarco Naranjo

(Departamento de Investigaciones, Laboratorios LIFE)

Las investigaciones de los últimos años han abierto un nuevo e interesantísimo capítulo de la Farmacología y la Terapéutica, el relacionado con los efectos de los medicamentos sobre la gestante, la placenta y el feto que constituyen una singular unidad biológica. Además, los riesgos iatrogénicos que corre el feto no se reducen a las alteraciones teratológicas que, aunque graves, no son tan frecuentes sino, como analiza el presente artículo, son muchos y variados y pueden determinar taras irreversibles.

Dedico este trabajo, que intenta proteger al niño, antes de su nacimiento, a la memoria del Dr. Aldo Muggia, sabio y apreciado maestro, de quien recibí inolvidables lecciones de ciencia y con su ejemplo de bondad, caballerosidad y hombría de bien.

El amó tanto a los niños, que su ejercicio de la pediatría podría resumirse en una frase: un apostólico servicio y permanente esfuerzo por el bienestar infantil.

temas de actualidad

1

NODIOL-N

OVULOSTATICO
CICLOMIMETICO



Farmacología de la gestación y el feto y riesgos iatrogénicos

Toda droga, en dosis supraterapéutica, puede provocar trastornos de carácter tóxico¹. El margen de seguridad, es decir, la distancia entre la dosis terapéutica media y la dosis tóxica, varía de modo amplio de una droga a otra. Dicho margen es relativamente pequeño en el caso de la morfina, los barbitúricos, los anestésicos generales y, en cambio, es muy grande en el caso de la penicilina, antihistamínicos como la clorfeniramina, tranquilizantes diazepínicos, etc. La toxicidad de las drogas, en la mayoría de los casos, depende del grado y duración de la interferencia que provocan en ciertos procesos bioquímicos normales del organismo. La reversibilidad de los fenómenos tóxicos denominada generalmente "detoxificación" depende, entre otros factores, de las relaciones farmacodinámicas entre el organismo y la droga. Simplificando estos dos aspectos, podría decirse que el grado de toxicidad de una droga depende de la velocidad de su concentración en la sangre y los tejidos y su grado de "agresión" bioquímica cosa que, a su vez, depende de la estructura molecular del fármaco; de otro lado, el grado de "detoxificación" depende, en la mayoría de los casos, de la velocidad con que la droga es transformada metabólicamente por el organismo (aunque hay casos que la toxicidad depende más bien de un metabolito de la droga) y de la rapidez de su eliminación.

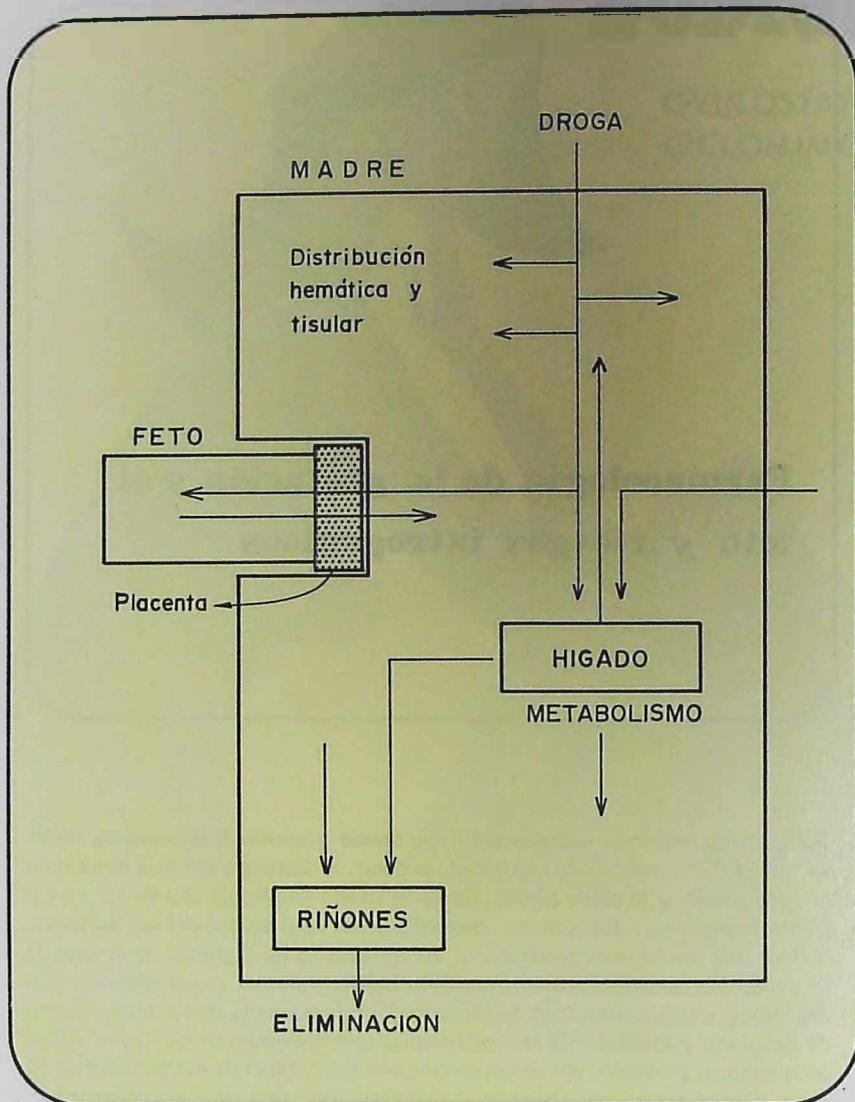


Fig. 1.- LOS TRES COMPARTIMIENTOS FISIOLÓGICOS DE LA GESTACION: madre, placenta y feto.- La administración de una droga a la madre encinta implica, en la generalidad de los casos, modificar farmacodinámicamente, también el estado funcional de los otros dos compartimientos, es decir de la placenta y el feto, en donde la droga puede ejercer además, efectos tóxicos selectivos, en dosis o concentraciones que para la madre resultan inocuas.

Como han demostrado Baker², Done³, Lucey y Driscoll⁴ y muchos otros autores⁵⁻¹⁵, hay drogas que mientras en la madre producen escasos o ningún efecto tóxico, resultan progresivamente más tóxicas para el niño de la primera infancia, el lactante, el feto y el embrión. Es indispensable tener presente que niño, feto y embrión, no representan entes biológicos con sólo la diferencia de peso y tamaño, en relación al adulto. Por el contrario, cada una de estas fases biológicas presenta características farmacocinéticas muy peculiares y distintas entre las diferentes etapas.

A. SINGULARIDAD BIOLÓGICA DE LA UNIDAD MADRE-PLACENTA-FETO.

En el estudio de la acción de las drogas y su cinética poca o ninguna consideración se ha hecho, hasta hace poco, sobre los profundos cambios fisiológicos que se operan en la mujer en gestación. Es posible que ciertos medicamentos produzcan, cualitativa y cuantitativamente, efectos semejantes en la gestante y en la no embarazada, pero otros, con toda probabilidad, pueden provocar efectos por lo menos cuantitativamente distintos.

Por otra parte si bien la madre mantiene, durante el embarazo, cierta independencia fisiológica, desde el 5^o ó 6^o día después de la fecundación, comienza ya a desarrollarse una nueva unidad biológica constituida por tres compartimientos : madre, placenta y feto, (Fig. 1) cada uno de los cuales tiene su propio ritmo metabólico, y desde este punto de vista, tiene características diferenciables y diferenciantes pero que, en forma recíproca, se influyen y en conjunto constituyen una unidad con claras peculiaridades biológicas.

El feto no es simplemente el nuevo ser, el huésped indiferente, que se desarrolla dentro de su propia cavidad amniótica y que sólo consume parte de sustancias nutritivas que le provee la madre (Fig. 2). El feto constituye parte activa de la nueva unidad, es capaz de producir grandes cambios fisiológicos en el compartimiento materno.

La placenta, ni es sólo membrana ni es inerte. Es un importante órgano que trabaja activamente y que influye sobre los otros dos compartimientos.

1. Características de la gestante

Algunos de los cambios anatómo-funcionales que se producen en la gestante



Fig. 2.- CONCEPCION ANTIGUA DE LAS RELACIONES MADRE-FETO.- Antigua ilustración de varias de las posiciones en las que puede encontrarse el feto dentro de la cavidad uterina y que, además, pone de manifiesto, la concepción que prevaleció por muchos siglos, de que el feto era un huésped que se desarrollaba a expensas de sustancias nutritivas que le ofrecía la sangre materna, sin que existiesen otras relaciones fisiológicas entre madre y feto.

son bastante bien conocidos¹⁶⁻²¹ : la supresión de la ovulación y la menstruación, el desarrollo de las glándulas mamarias y el aumento global del peso corporal. Hacia el final del embarazo, la madre alcanza un peso entre 14o/o y 18o/o más de su peso inicial, es decir, alrededor de 20 a 26 libras más.

Desde el punto de vista farmacodinámico, es interesante anotar que este aumento de peso se produce en forma muy lenta durante los dos primeros trimestres del embarazo y en forma muy acelerada en el último trimestre, a tal punto que en este último el aumento de peso corresponde, aproximadamente, al 70o/o del total.

Este aumento de peso se descompone en : 7,5 libras del niño a término* (Fig. 3) y 1,5 libras del líquido amniótico; al compartimiento placentario corresponde 1 libra y el resto a la propia madre, en quien dos órganos son los que en especial se desarrollan y aumentan su peso: el miometrio que aumenta alrededor de nueve veces su peso original, es decir, de 100 a 900 g. y las glándulas mamarias que alcanzan un peso aproximado de 3 libras. Del aumento de peso materno entre 4 a 5 libras corresponde a tejidos en activo trabajo metabólico.

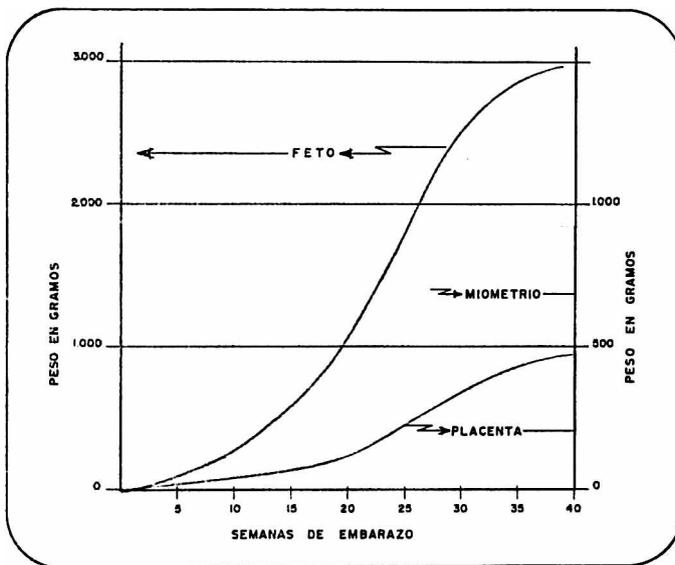


Fig. 3.- AUMENTO DE PESO DURANTE EL EMBARAZO.- Al final del embarazo la madre alcanza un peso entre 9,5 a 11,5 kg., mayor que el peso anterior a la fecundación. Como puede verse en el diagrama este aumento de peso es lento en los dos primeros trimestres y acelerado en el último trimestre del embarazo. Alrededor de un 50 o/o corresponde a tejidos con alta actividad fisiológica y que requieren de un apropiado aporte sanguíneo y de O_2 .

* Apolo y Naranjo²², en un estudio de 4.962 recién nacidos, en la ciudad de Quito, en-

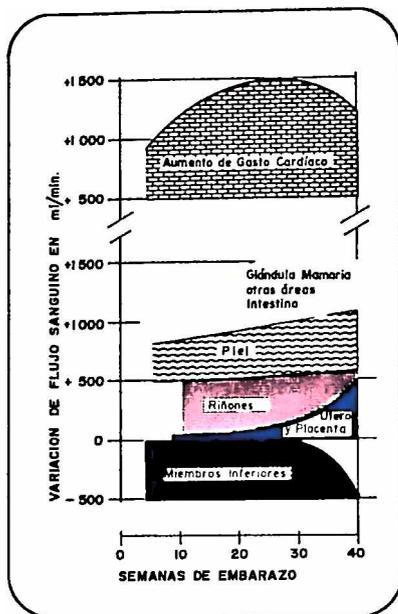


Fig. 4.- MODIFICACIONES DEL FLUJO SANGUINEO REGIONAL DURANTE EL EMBARAZO.- El flujo sanguíneo hacia el útero y la placenta aumenta en forma lenta durante la primera mitad del embarazo y luego de modo rápido hasta el momento del parto; algo parecido sucede también con el flujo sanguíneo hacia las glándulas mamarias; en cambio disminuye, y más durante el último trimestre, hacia los miembros inferiores. El gasto cardíaco que aumenta progresivamente durante la segunda mitad del embarazo, tiende a disminuir en las últimas semanas, debido al poco ejercicio físico de la gestante a término. (Diagrama basado en los datos de Hytten y Leitch¹⁶).

Tal aumento de peso y sobre todo a base de tejidos muy activos, implica para la madre, un complejo proceso de adaptación hemodinámica. Hay un aumento progresivo sobre todo hasta la 30a. semana, del gasto cardíaco, lo cual sirve principalmente para llevar sangre hacia el útero, la placenta, los riñones, la piel y las mamas (Fig. 4). El flujo sanguíneo útero-placentario, según las investigaciones de Hytten y Leicht¹⁶, va en aumento hasta la 40a. semana, llegando a un valor de 500 ml. por minuto, mientras del lado fetal, es decir a nivel de las vellosidades coriónicas la circulación alcanza un volumen minuto de 400 ml.

contraron que el promedio de peso de los varones era de 3.013 g. con una estatura de 49,4 cm., mientras que de las niñas era de 2.911 g. y 48,0 cm., respectivamente. El promedio de peso variaba, además según varios factores: el primogénito pesaba 2.920 g., en tanto que los varones de los siguientes partos pesaban 3.106. La primogénita 2.838 g. y las niñas de los siguientes partos 2.984 g. Los varones correspondientes a los estratos socio-económicos más altos, 3.187 g. y las niñas 2.962, en tanto que los correspondientes a los estratos sociales de escasos recursos, el varón alcanzaba sólo a 2.940 y la niña a 2.840 g.

El volumen total de hematíes, aumenta de modo progresivo hasta 15 y 18o/o más, pero como el aumento del líquido plasmático es aún mayor disminuye el hematocrito, llegando a la cifra más baja hacia la 34a. semana. Correlativamente disminuye también la concentración de hemoglobina; es la llamada "hemodilución del embarazo".

El número de leucocitos se eleva a lo largo de la gestación (más o menos 50o/o), con mayor aumento de los neutrófilos. Las plaquetas aumentan en más del 50o/o.

El gasto cardíaco aumenta aproximadamente un 1,5 l/min. hacia la 30a. semana (véase la figura 4) y luego disminuye¹⁶, coincidiendo con una apreciable disminución de la actividad física de la gestante. El aumento del volumen minuto circulatorio se produce principalmente a expensas del aumento del gasto sistólico.

La ventilación pulmonar aumenta cerca del 50o/o. A término es de, aproximadamente, 11 lt/min., con aumento del aire corriente y poco o ningún aumento de la frecuencia respiratoria.

Como es de suponer, aumenta también el consumo de oxígeno, subiendo en 27 ml/min., a término, lo que representa un aumento entre el 13 y 15o/o. Como puede verse en la figura 5, el aumento del consumo de oxígeno, progresivamente, sirve al desarrollo del feto, al aumento del trabajo cardíaco y, en menor proporción, al aumento de trabajo respiratorio y el metabolismo de las mamas y el miometrio (Fig. 5).

Este aumento de ventilación, circulación y consumo de oxígeno puede también expresarse en aumento del metabolismo basal determinado sobre la madre.

En una investigación que realizamos²³ sobre 200 gestantes encontramos que el metabolismo basal se eleva a lo largo del embarazo (Fig. 6), llegando a +40o/o a término. Desciende a los valores iniciales al término de la primera semana de puerperio. En estas mismas gestantes el aumento total de peso, a término, fue de 9,3 kg., la frecuencia del pulso se elevó de 72 a 81 y la frecuencia respiratoria disminuyó de 20 a 19.

Los cambios biológicos de la gestante no se limitan a este aumento de peso global, aumento progresivo de volumen minuto circulatorio y de consumo de

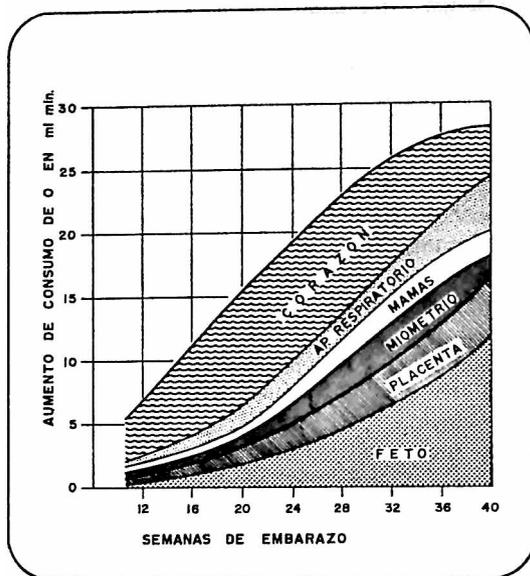


Fig. 5.- AUMENTO DEL CONSUMO DE OXIGENO DURANTE EL EMBARAZO.- *El embarazo implica un aumento del consumo de oxígeno, particularmente notorio durante el último trimestre de este proceso fisiológico. Del total de aumento de consumo, a término, aproximadamente un 60 % corresponde al feto y los tejidos placentario y maternal que han aumentado de actividad fisiológica, como miometrio y glándulas mamarias; el otro 40 % es utilizado en el aumento de trabajo cardíaco y respiratorio que cumple la madre para satisfacer precisamente ese aumento de necesidad de oxígeno por parte del feto y sus propios tejidos. (Diagrama basado en los datos de Hytten y Leitch¹⁶).*

oxígeno, sino que se producen también cambios cualitativos sobre los cuales tenemos menores conocimientos. Por ejemplo, aunque hay aumento del anabolismo y de la síntesis protéica, hay disminución de la albuminemia, en una proporción mayor a la que se explicaría por la hemodilución, fenómeno que seguramente se justifica por la acelerada utilización de sustancias nitrogenadas por el feto, la placenta, el miometrio y las mamas.

La administración de ciertos aminoácidos, especialmente de arginina, que en la no gestante produce moderada subida de la glicemia, fuerte aumento (6-9 veces la concentración original) de la insulinemia y disminución de los ácidos grasos libres²⁴, en la embarazada no produce modificación significativa de la glicemia y sólo moderados cambios en la concentración plasmática de insulina y ácidos grasos.

La placenta produce, crecientes cantidades de histamina, cuyo papel fisiológico durante el embarazo se desconoce. La eliminación de histamina y sus meta-

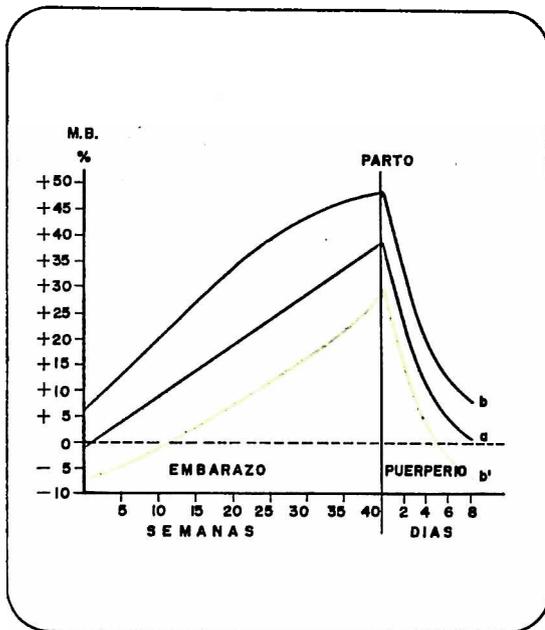


Fig. 6.- AUMENTO DEL METABOLISMO BASAL DURANTE EL EMBARAZO.- Cuando se aplican las tablas de cálculo de metabolismo basal, que se han elaborado sobre los datos de personas no gestantes, se encuentra que el metabolismo basal aumenta progresivamente durante el embarazo, hasta aproximadamente un 35%, descendiendo a cifras basales en los ocho primeros días de puerperio. En el diagrama, las líneas superior e inferior representan los límites de error estándar y la de la mitad los valores promedios.

bolitos en la orina de la madre aumenta a lo largo del embarazo.

Hay, así mismo aumento de la concentración del colesterol, los fosfolípidos y las grasas neutras; hay cambios muy profundos en las concentraciones hormonales, sobre lo cual nos referiremos más adelante. Los cambios hormonales traen consigo importantes modificaciones fisiológicas, y todo esto, en conjunto, da a la gestante características biológicas, metabólicas y farmacocinéticas muy singulares y rápidamente cambiantes a lo largo de los 9 meses del embarazo.

2. Características biológicas de la placenta.

La placenta, considerada por mucho tiempo, como un simple órgano de intercambio de sustancias entre dos organismos, a la luz de los conocimientos actuales²⁵⁻³⁰, debe considerarse como un órgano que cumple variadas y comple

jas funciones, entre las cuales se destacan las funciones endócrinas. La placenta es una voluminosa glándula que secreta una gran cantidad de hormonas tanto polipeptídicas como esteroidales.

Durante las 20 primeras semanas del embarazo la placenta aumenta de peso y el intercambio entre madre y feto es de escaso volumen. Entre la 20a. y la 30a. semana, se multiplican con rapidez las vellosidades coriónicas, aumenta la vascularización, volviéndose al mismo tiempo, mucho más delgadas las paredes capilares, con lo cual se activa el intercambio madre-feto a través de, aproximadamente, 14 m² de superficie placentaria y en forma correlativa se incrementa el crecimiento del feto.

El paso de sustancias a través de la placenta, como sucede también en el caso de las mucosas gastrointestinales y del nefrón, no se debe sólo a difusión o filtración. Ciertas sustancias, como los gases, por ejemplo, atraviesan la placenta por difusión, en cambio otras lo hacen por diferentes otros mecanismos de transporte activo. El hecho de que ciertas sustancias atraviesan poco o nada la placenta, y otras se inactivan en ellas, originó el concepto de "filtro placentario" o "barrera placentaria", que es un concepto restringido y parcial. La placenta es un órgano que desarrolla intensa actividad metabólica, es rica en varios sistemas enzimáticos y precisamente, gracias al trabajo que desarrolla es capaz de transportar en los dos sentidos diferentes sustancias: unas desde la madre hacia el feto y otras en sentido inverso. Algunas sustancias son transportadas contra gradiente de concentración, es decir contra corrientes, cosa que significa trabajo y gasto de energía, transporte que algunos autores lo denominan "facilitado".

A los tres mecanismos mencionados (difusión, filtración y transporte activo o facilitado) hay que agregar, por lo menos, uno más, el de la pinocitosis, mecanismo gracias al cual son transportadas algunas sustancias de alto peso molecular.

a. El transporte de sustancias nutritivas.- El transporte transplacentario de sodio, magnesio y cloro es de tal naturaleza que se mantienen concentraciones semejantes entre madre, feto y líquido amniótico^{27, 31}; algo semejante sucede con la urea y ácido úrico producidos por el feto y que se transportan a través de la placenta nivelándose las concentraciones entre madre y feto. En cambio, el transporte de aminoácidos, de calcio, fósforo inorgánico y hierro, se efectúa contra corriente, encontrándose mayores concentraciones en el plasma sanguíneo fetal que en el de la madre. El cociente:

ácidos aminados libres del plasma fetal
ácidos aminados libres del plasma materno

para la mayoría de los aminoácidos levógiros es de 2, pudiendo ser aún más alto en algunos animales, por ejemplo, llega hasta 5 en el cobayo.

En el caso de la vitamina C, la placenta extrae una gran cantidad de esta vitamina del torrente circulatorio materno y lo transfiere a la circulación fetal, en contrándose en la sangre del cordón umbilical, concentraciones 2 a 3 veces mayores que en la madre.

Otras sustancias, gracias a la acción específica enzimática, son primero transformadas metabólicamente, y luego transportadas hacia el feto; tal es el caso de parte de la glucosa que es transformada en levulosa, encontrándose mayor concentración de este azúcar en la sangre del cordón que en la de la madre; también el caso de la riboflavina que la placenta toma en forma de vitamina ligada y transfiere al feto en forma de riboflavina libre.

Otras sustancias, como el caroteno, por ejemplo, son transportadas por la placenta como tales y el feto es quien lo transforma, en el caso concreto, a vitamina A, que lo acumula en su hígado. La vitamina B₁₂ o cianocobalamina es transportada por la placenta menos activamente y alcanza en el feto concentraciones equivalentes al 80o/o de la sangre materna, pero no difunde hacia el líquido amniótico. La vitamina E es transportada aún con más dificultad y alcanza concentraciones en el feto de sólo un 50o/o.

En cuanto a las hormonas, tanto polipeptídicas como esteroidales o de otra estructura química, la transferencia a través de la placenta es muy selectiva³². El ACTH de la madre puede atravesar fácilmente la placenta, en cambio la gonadotropina coriónica no se encuentra en la sangre del cordón y la insulina parece que atraviesa sólo en pequeña cantidad. La cortisona es transportada en pequeña proporción; el estriol y los metabolitos liposolubles del estradiol pueden atravesar en ambos sentidos la placenta; los andrógenos y la progesterona también atraviesan con facilidad, en cambio la triyodotironina y la tirosina, atraviesan en muy escasa proporción.

Las proteínas maternas, en general, no atraviesan la placenta, sin embargo, hay un transporte muy selectivo, como sucede por ejemplo, con las inmunoglobulinas G; en cambio la inmunoglobulina E, con un peso molecular semejante al de la inmunoglobulina G, no atraviesa la placenta.

b. El transporte de medicamentos y su metabolismo placentario.- El transporte de medicamentos, a través de la placenta, varía ampliamente³³, según el peso molecular de las sustancias, sus propiedades físico-químicas, su es-

TABLA I
CONCENTRACION DE VARIAS SUSTANCIAS EN EL PLASMA DEL
CORDON UMBILICAL

(En relación a la concentración en la madre)

| | |
|-----------------|-----------|
| Ampicilina* | 50 0/o |
| Cloranfenicol | 25 0/o |
| Colimicina | 50 0/o |
| Estreptomicina | 25-50 0/o |
| Penicilina | 25 0/o |
| Oxitetraciclina | 50 0/o |

* En el líquido amniótico alcanza una concentración superior a la de la madre, cosa que es poco frecuente.

estructura molecular, su distribución electrónica, etc. Como analiza Friend³⁴, la placenta es bastante permeable a sustancias de pesos moleculares inferiores a 500, que es el caso de la mayoría de las drogas.

En cuanto a la solubilidad, puede considerarse como regla general, que las sustancias liposolubles son transportadas con mayor facilidad que las hidrosolubles; sin embargo, las relaciones farmacodinámicas entre madre y feto varían de una sustancia a otra.

Los barbitúricos, cuya liposolubilidad es relativamente alta, son transportados fácilmente a través de la placenta³²; sin embargo, mientras que con el tiopental, el pico de concentración en el feto se produce a los 10 minutos, de la inyección intravenosa en la ratona preñada, con el fenobarbital, este pico de concentración se produce mucha más tarde. Con la estreptomicina, que es bastante hidrosoluble, se ha encontrado que con una dosis que en la coneja produce un pico de concentración de 100 mcg/ml., 30 minutos después de la inyección subcutánea, en el feto se halla un pico de concentración de sólo 5 mcg/ml. y éste se produce sólo 4 horas después de la inyección. La concentración máxima de algunos antibióticos hidrosolubles, en la sangre del cordón, se encuentra en la Tabla I. También los analgésicos pirazolónicos y los derivados salicílicos alcanzan una concentración en la sangre del cordón, entre un tercio a un 50o/o de la que alcanzan en la sangre materna. Las sulfamidas son transportadas por la placenta con mayor facilidad que los antibióticos.

TABLA II
METABOLISMO PLACENTARIO DE VARIAS DROGAS
 (Ensayos in - vitro)

| Oxidación | Conjugación | Hidrólisis |
|---|--|---|
| Amfetamina Benzopirazoma Cetofenilbutazona Etanol Estricnina Hexobarbital Pentobarbital Zoxazolamina | 1. Acetilación Acido-p-aminobenzoico 4-Amino antipirina Sulfametoxipiridacina 2. Glicinación Acido-p-aminobenzoico 3. Glucoronación Oxazepam | Acido acetil-sali- cílico Esteres de colina Meperidina Procaína |

La placenta es rica en histamina³⁵ y serotonina así como en amino-oxidasa que oxida e inactiva algunas drogas al igual que a las llamadas aminas biógenas. Es muy probable que antiserotoninas y antihistamínicos^{9, 36}, entre otras drogas, puedan alterar la permeabilidad, la vascularización y en general, el funcionamiento de la placenta, interfiriendo el transporte de sustancias esenciales para la nutrición del feto o el transporte de sus catabolitos hacia la madre.

Las funciones metabólicas de la placenta, con excepción de la parte relacionada con la síntesis y metabolismo de varias hormonas, son muy poco conocidas. Es muy probable que algunos medicamentos sean transformados metabólicamente en dicho órgano y por tanto lo que llegue al feto no será sólo la droga activa sino metabolitos originados por la propia placenta. Van Petten³⁶ y muchos otros autores³⁷⁻⁴⁶ han estudiado la actividad metabólica de la placenta, en ensayos in-vitro, encontrando que este órgano, en las condiciones experimentales es capaz de oxidar, hidrolizar y conjugar algunos medicamentos (Tabla II), así como reducir químicamente ciertas sustancias. Esto es un indicio de que in-vivo, pueda suceder algo semejante, cosa que requiere la debida confirmación, que no es fácil obtenerla en la especie humana.

Cuando con fines terapéuticos para la madre se le administra una droga, salvo excepciones, ésta va a franquear la placenta y en menor o mayor cantidad, según cada una de ellas va a circular en el organismo fetal. Dependiendo, en parte de las mismas relaciones farmacocinéticas que permitieron el transporte placentario al feto, volverá la droga y sus posibles metabolitos a ser transportados por la placenta, pero en sentido contrario, es decir de feto hacia madre. Sería conveniente aplicar a este transporte el concepto de "clearance" o "depuración", como medida del riesgo tóxico que corre el feto por administración de una droga a la madre. No basta el dato de concentración de droga en el feto o de relación temporal del pico de concentración entre la madre y el feto, sino el conocimiento del tiempo que demora la placenta en devolver al torrente circulatorio de la madre la droga que impertinentemente ha ido a perturbar la tranquilidad biológica del feto.

Más adelante revisaremos, con algún detalle, algunas de las características biológicas del feto. Ahora revisaremos varios aspectos de la sinergia funcional madre-placenta-feto.

3. La nueva unidad endocrina.

Uno de los aspectos mejor conocidos hasta hoy, sobre la simbiosis madre-placenta-feto es el desarrollo de lo que podríamos llamar nueva unidad endocrina⁴⁷⁻⁵².

a. **La gonadotropina coriónica.**- Ya al quinto o sexto día de la fecundación, el sincicio trofoblástico comienza a sintetizar la gonadotropina coriónica, en cantidad tal, que puede detectarse fácilmente su eliminación en la orina de la madre, hecho que ha servido de base para el desarrollo de varias pruebas biológicas de embarazo. Se trata de una glicoproteína de 30.000 de peso molecular y que ha sido aislada en forma químicamente pura⁵². Transforma el cuerpo amarillo cíclico en gestativo. Su actividad biológica es semejante al de una mezcla de dos de las hormonas hipofisarias, es decir, a la folículo estimulante (FSH) y la luteinizante (LH). La gonadotropina coriónica mantiene al cuerpo amarillo durante todo el embarazo y éste, a su vez, sobre todo durante las primeras semanas, al endometrio, el que luego se transformará en desidua. La producción de esta hormona por parte de la placenta y su concentración en la sangre materna progresa hasta, aproximadamente, la décima semana (Fig. 7), alcanzando concentraciones de 100 UI/ml. de plasma y eliminaciones de 50.000 a 150.000 UI/lt. de orina. Pasado este período cae muy rápidamente la concentración de gonadotropina coriónica en el plasma, y a partir de la 20a. semana del embarazo se estabiliza con una leve disminución en el resto del embarazo. Así mismo, su eliminación en la orina disminuye progresivamente a cifras equivalentes a 3.000 a 4.000 UI., en las 24 horas.

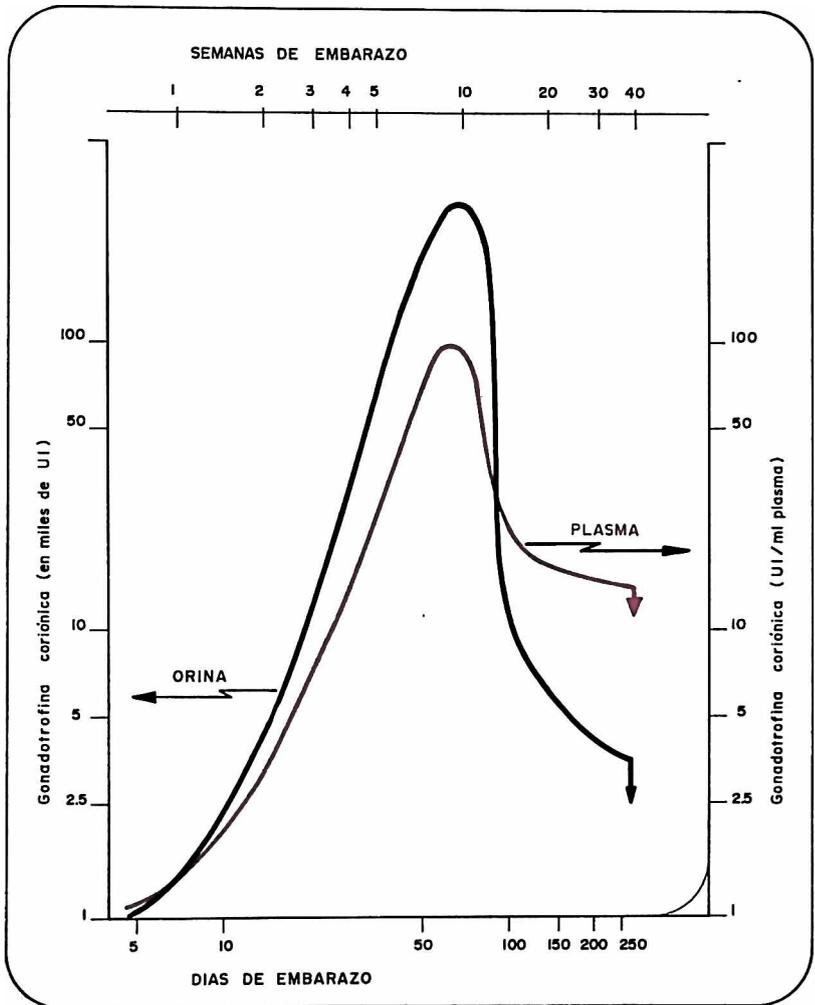


Fig. 7.- AUMENTO DE LA PRODUCCION DE GONADOTROFINA CORIONICA DURANTE EL EMBARAZO.- Hasta la décima semana de embarazo, el aumento de producción de gonadotropina coriónica y por consiguiente el aumento de su concentración tanto en la sangre como especialmente en la orina materna, es progresiva. Alrededor de la décima semana disminuye con rapidez su producción y también la concentración en el plasma y sobre todo en la orina. Esta disminución de producción de gonadotropina coriónica, coincide con cambios metabólicos de la placenta que se manifiestan pro producción de otras hormonas.

En el presente caso la madre provee de los aminoácidos necesarios que utiliza la placenta para la síntesis de la hormona proteica, la cual, al parecer, atraviesa en cantidades muy pequeñas hacia el feto en donde tendría un papel regulador de la producción de corticoesteroides en la corteza suprarrenal, en una fase biológica en la que la hipófisis aún no secreta ACTH. Pero la mayor parte de la gonadotrofina coriónica pasa a la circulación materna y cumple muy importantes funciones.

b. Prolactina somatotrófica coriónica.- Es otra de las hormonas proteicas producidas por la placenta y cuya actividad biológica es parecida a una asociación de la hormona del crecimiento y la prolactina hipofisaria, aunque su potencia es menor que estas. Algunos autores⁵² le denominan "prolactina somatotrófica coriónica". Su concentración es muy baja durante las 10 primeras semanas, pero ya desde la 15a. puede dosificarse en la sangre materna, su producción aumenta durante la segunda mitad del embarazo, llegando a una concentración de 10 a 15 mcg/ml. de plasma materno, en la 40a. semana. La concentración en el feto es menor que en la madre.

Según se cree, esta hormona es la responsable de algunas de las modificaciones metabólicas que se operan en la madre, en particular en su fase anabólica, con almacenamiento de sustancias minerales y nitrogenadas; contribuye a la movilización de reservas de grasas e hidratos de carbono que facilitan el crecimiento fetal y, en general, facilita algunos otros cambios fisiológicos que permiten la adaptación biológica del organismo materno a las nuevas condiciones de vida. Hay un viejo dicho popular, según el cual, "la mujer crece hasta el tercer embarazo", que puede tener alguna relación con la observación empírica de los cambios que se operan en la mujer durante la gestación.

En este caso, de nuevo, la madre provee de aminoácidos que utiliza la placenta en la síntesis de la hormona polipeptídica la cual actúa, especialmente, sobre la madre, pero también con probabilidad, sobre el feto.

c. Los progestágenos.- Quizá donde mejor se demuestra la unidad dinámica funcional de los tres compartimientos es en la síntesis de hormonas esteroidales.

La "hormona del embarazo", un concepto equivocado.- Por mucho tiempo se ha sostenido que la progesterona es la hormona del embarazo, y que la fuente de producción estaba en el cuerpo amarillo estimulado por la gonadotrofina coriónica. Este concepto se basaba en trabajos experimentales realizados en varias especies animales. En años recientes se ha podido comprobar que la eliminación del ovario en la mujer embarazada, no trae consigo una interrup-

ción de este fenómeno biológico, es decir no se produce el aborto, como en las especies de animales de experimentación. Este y otros hechos biológicos han llevado a re-estudiar el problema y sobre todo a comprobar que la placenta es un importantísimo órgano productor de hormonas.

En la especie humana, el cuerpo amarillo tiene una constitución histológica mixta⁵³. Posee células luteínicas granuladas y pequeñas células tecales, hiper-crómicas, que algunos autores⁵⁴ denominan "células K". Las células hiper-crómicas provienen de la teca interna del folículo de Graaf, y según parece, son las responsables de la producción de estrógenos y de 17-hidroxi-progesterona, en tanto que las grandes células luteinizadas, que están cargadas de coloide, y que provienen de la granulosa, secretan progesterona. En las especies animales de experimentación, inclusive en bovinos, el cuerpo amarillo produce solamente progesterona y los estrógenos tienen acción abortiva.

Durante las 6 a 8 semanas iniciales del embarazo, esta colaboración biológica, resumiendo, se manifiesta por lo siguiente: el trofoblasto placentario produce la gonadotropina coriónica que estimula al cuerpo amarillo de la madre, el cual responde, por una parte (Fig. 8), con producción de progesterona, que a su vez estimula y promueve la vitalidad del endometrio y, por otra, gracias a la capa teical, produce estrógenos que serían los responsables de mantener la vitalidad del embión.

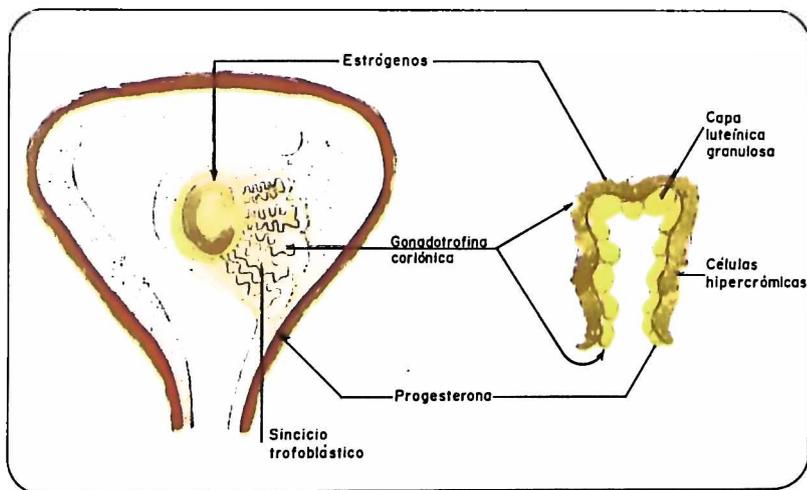


Fig. 8.- INTERACCION HORMONAL DURANTE EL EMBARAZO.- El sincicio trofoblástico comienza muy tempranamente a producir gonadotropina coriónica la cual estimula, de una parte a la capa luteínica granulosa del cuerpo amarillo, que responde con producción de progesterona, la cual a su vez, estimula el metabolismo y la vitalidad, en general, del endometrio; y de otra, estimula la capa de células hiper-crómicas, que responden con producción de estrógenos los que contribuirían a mantener la vitalidad del embión. Así el embrión, desde tempranamente esta bañado por estrógenos, los cuales comienzan a ser metabolizados por el hígado, conforme va diferenciándose este órgano.

Jayle ha descrito el síndrome de insuficiencia teical que puede ser causa de esterilidad endocrina y en algunos casos, de la muerte del embrión. La insuficiencia de estrógenos durante las primeras semanas del embarazo, según Jayle⁵², puede reconocer dos formas: la primaria, de origen ovárico, y una forma secundaria debida a sufrimiento trofoblástico.

Las células teicales comienzan a involucionar hacia la 6a. semana del embarazo y aunque el cuerpo amarillo se mantiene funcionando durante el resto del embarazo, la cantidad de hormonas que secreta es muy pequeña y podría decirse casi insignificante frente a la cantidad creciente que empieza a producir la placenta.

Aproximadamente hacia el segundo mes del embarazo, coincidiendo con la caída de la producción de gonadotropina coriónica, la placenta se transforma funcionalmente y comienza a producir grandes cantidades de hormonas esteroideas.

Aunque el organismo materno puede sintetizar hormonas esteroideas a partir de acetato o de colesterol, según parece hasta hoy, la placenta sólo es capaz de sintetizarlas a partir de colesterol. Khamsi, Merkatz y Solomon⁵⁵, han encontrado, en monos, utilizando colesterol y acetato marcados, que la placenta capta una gran cantidad de colesterol pero no lo sintetiza, en cambio, el hígado, la corteza suprarrenal y los testículos del feto son capaces de sintetizar el colesterol y también en pequeña cantidad el cerebro. La madre provee a la placenta grandes cantidades de colesterol que ésta gracias a la presencia de la 20-22 desmolasa, rompe la cadena lateral del colesterol y luego, bajo la acción de dos otras enzimas particulares de la placenta, primero la 3-beta-hidroxi-oxi-reductasa y después la delta-4,5-isomerasa, produce la progesterona. (Fig. 9 y 10). Esta hormona pasa en su mayor proporción hacia el torrente de circulación materna, en cuyo organismo, posteriormente, será transformada en pregnandiol, forma en la cual se elimina en la orina. Como puede verse en la figura 11, la eliminación de pregnandiol en la orina aumenta muy ligeramente hasta el segundo mes del embarazo y luego en mayor proporción hasta el comienzo del noveno mes; durante éste el aumento es mínimo.

En la misma placenta, parte de la progesterona puede ser transformada en 20-alfa-dehidro progesterona. En cuanto a la hormona que pasa a circular en el feto, en parte sirve de sustrato de por lo menos tres hidroxilasas de la corteza suprarrenal (16-alfa-hidroxilasa; 17-hidroxilasa; 21-hidroxilasa) que aparecen en las primeras semanas y otras hidroxilasas que van apareciendo más tarde. Por hoy es difícil determinar el papel fisiológico de cada derivado hidroxilado de la progesterona, pero se conoce ya que varios no son sino intermediarios en la síntesis del cortisol y otros corticoesteroides tanto gluco como mineral-cor-

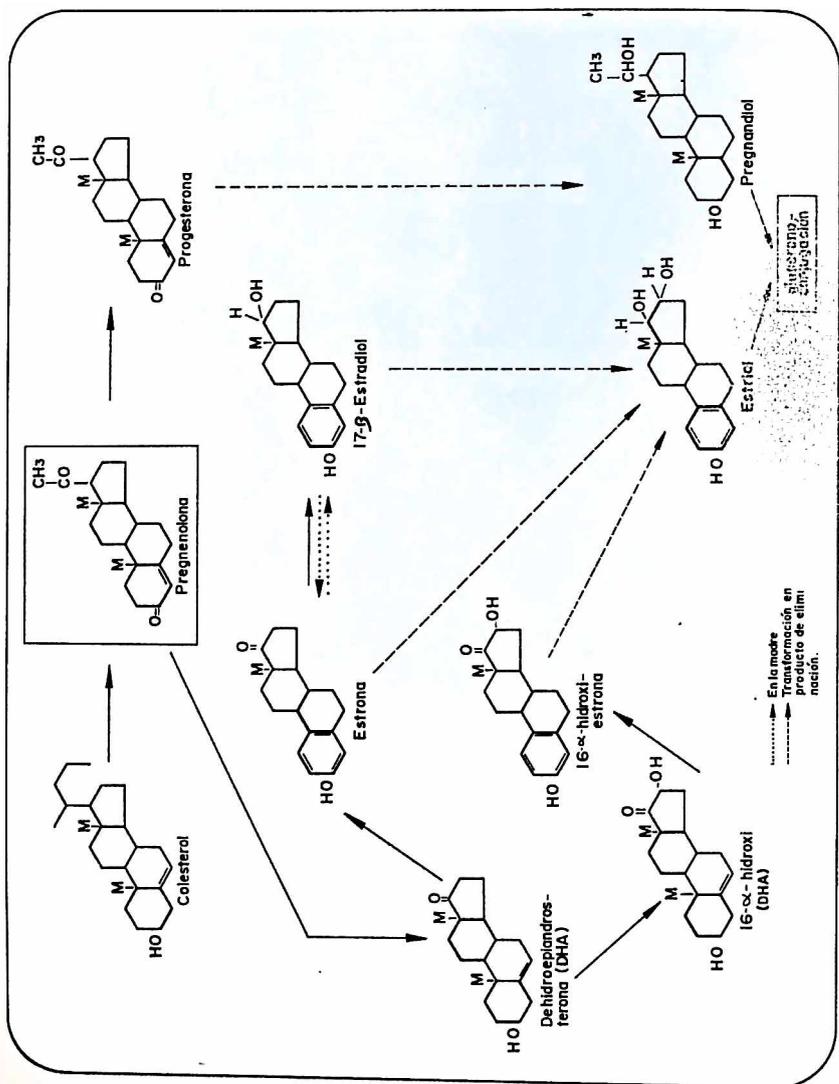


Fig. 10.- FORMULAS QUIMICAS DE LAS HORMONAS SINTETIZADAS DURANTE EL EMBARAZO.- El colesterol materno es utilizado por la placenta para sintetizar la pregnenolona y esta actúa de precursora tanto de la progesterona como de los diferentes estrógenos.

ticoides. Es posible que la corteza suprarrenal del feto a partir del 4º ó 5º mes comience a producir corticosteroides utilizando otro precursor: la pregnenolona.

d. La producción de los estrógenos.- La sinergia funcional, en lo que concierne a la producción de estrógenos, es mucho más compleja (Figs. 9 y 10). En primer lugar, es necesario poner en relieve que la suprarrenal del feto tiene una estructura histológica, parcialmente distinta del adulto. Es hipertrofiada en relación con la del adulto y este aumento de tamaño se realiza merced a una capa especial que algunos autores^{48, 56, 58} la denominan *zona fetal* o *"zona X"* y que se encuentra situada en la corteza, más precisamente, entre la zona reticular y la medular. En segundo lugar, las suprarrenales en el feto juegan un papel fisiológico parcialmente distinto del ser extra uterino. Precisamente la *"zona X"* es la productora del precursor de los estrógenos. Esta zona fetal involuciona hacia el sexto mes de vida extrauterino.

La placenta provee al feto de pregnenolona la cual en la zona fetal de la corteza puede seguir por lo menos dos caminos metabólicos, que en forma resumida, serían : a) hidroxilación de la posición 17, que sería el proceso químico más frecuente, convirtiéndose en 17-hidroxipregnenolona, la que gracias a la desmolasa que rompe la cadena lateral, se convierte muy rápidamente en dehidroepiandrosterona (DHA) o androstenedione; esta substancia, por una parte, es hidroxilada (16-OH-DHA) por otra, metabolizada en el propio hígado fetal, mientras la mayor parte es transportada hacia la placenta en donde, a nivel de los microsomas, tanto este esteroide, cuando la 16-alfa-hidroxi-dehidroepiandrosterona son transformados en estrona y 16-alfa-hidroxi-estrona, respectivamente y, b) hidroxilación de la posición 16, dando la 16-hidroxipregnenolona la que a su vez puede transformarse metabólicamente en varios compuestos, entre ellos en 16-OH-DHA (Fig. 9 y 10).

La corteza suprarrenal y el hígado fetales son ricos en sulfoquinasa que convierte los tres esteroides derivados de la pregnenolona en compuestos conjugados con ácido sulfúrico. En cambio, la placenta contiene una sulfatasa que hidroliza esta unión.

La estrona, en parte, pasa a la circulación materna y en parte es transformada gracias a otra enzima especial de la placenta, la 17-beta-hidroxi-dehidrogenasa, en 17-beta-estradiol que pasa hacia el torrente circulatorio materno. Tanto estrona como estradiol pasan en pequeña proporción, en sentido retrógrado hacia el feto en cuyo hígado son transformados en estriol. Por otra parte, en la placenta, la 16-alfa-hidroxi-estrona, por acción de otra enzima particular de este órgano, es transformada en estriol, el cual se elimina hacia el torrente materno en su mayor parte y, en pequeña proporción también refluye hacia el feto.

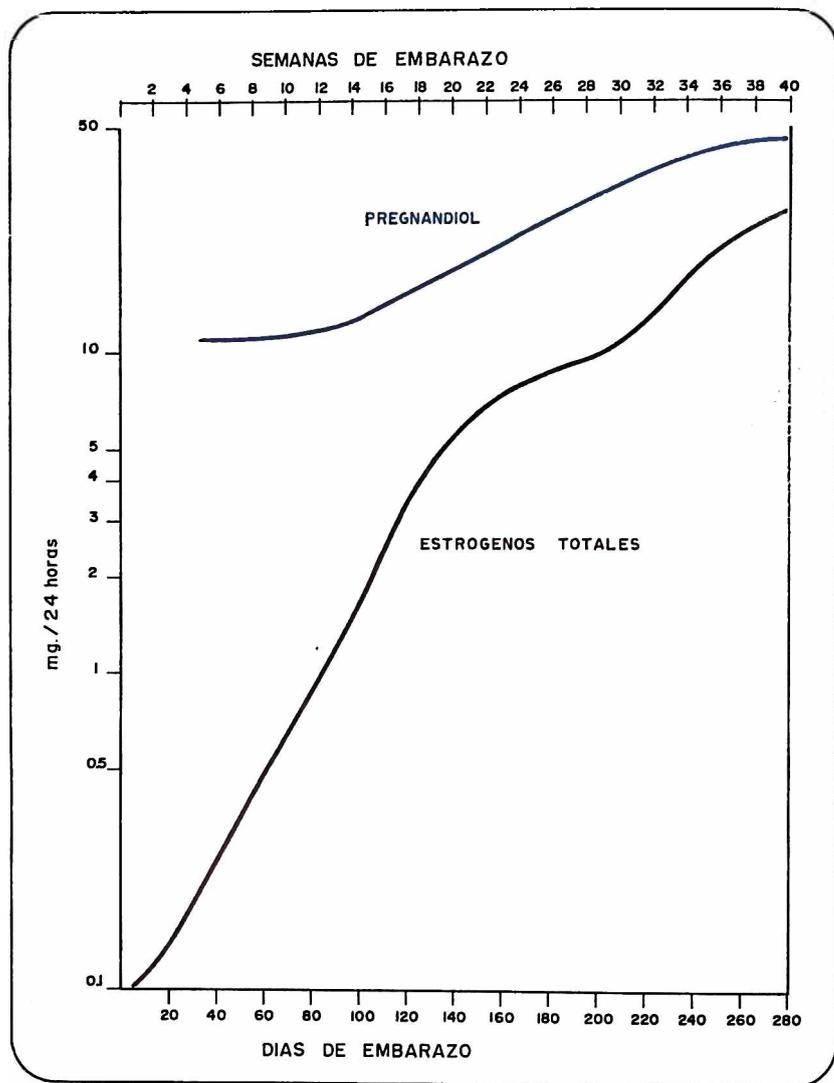


Fig. 11.- ELIMINACION DE PREGNANDIOL Y ESTROGENOS DURANTE EL EMBARAZO.- La eliminación urinaria del pregnandiol se eleva relativamente poco a lo largo del embarazo, si se compara con el aumento de eliminación de estrógenos totales, el mismo que corresponde casi a una regresión lineal hasta aproximadamente la 20a. semana del embarazo.

Tanto la placenta como especialmente el feto producen, con seguridad, muchos otros estrógenos, pues según las investigaciones de varios autores, en la sangre y orina de la mujer embarazada se han podido identificar por cromatografía y otros métodos cerca de 20 diferentes esteroides^{20, 52}, aunque los más importantes, en razón del volumen de su eliminación, son el estriol, el estradiol y la estrona.

Como es sabido, en el organismo materno, la estrona puede transformarse en estradiol y viceversa y los tres estrógenos, incluyendo el estriol, se eliminan por la orina en forma conjugada; alrededor del 90 al 95o/o combinado con ácido glucurónico, en tanto que una pequeña proporción, alrededor del 5o/o, en forma sulfoconjugada. El estriol es la forma mayor de eliminación de las dos formas activas, es decir, de estrona y sobre todo de estradiol.

La curva de eliminación de estrógenos totales en la orina de la madre embarazada, aumenta progresivamente sobre todo hasta la 27a. semana (Fig. 11), luego aumenta poco por el lapso de cuatro semanas y después vuelve a ascender rápidamente la curva de eliminación hasta cerca del parto. Durante el noveno mes se elimina entre 20 a 25 mg. diarios, todo lo cual significa que el hígado fetal, en cuanto a su parte metabólica, está activamente comprometido en la transformación de los esteroides estrogénicos y que el hígado de la madre está, a su vez, activamente comprometido en la conjugación de apreciables cantidades de estas hormonas.

La eliminación de los estrógenos totales y de sus tres fracciones principales, sirve de base a una serie de pruebas funcionales sobre el sufrimiento trofoblástico, la muerte fetal, el sufrimiento fetal, etc. Así mismo se ha desarrollado otra técnica de estudio, consistente en la inyección, a la madre embarazada, de una dosis relativamente alta, 25 a 50 mg. por vía intravenosa, de sulfato de dehidroepiandrosterona y luego la dosificación de los estrógenos eliminados en la orina. Mientras mayor es el aumento de estriol o de los otros estrógenos después de la administración de la dehidroepiandrosterona, mejor es el estado funcional feto-placentario. Un aumento por debajo del 25o/o de los valores basales, significa que la unidad feto-placenta es deficiente funcionalmente.

4. La nueva unidad inmunológica.

El campo es demasiado nuevo y los conocimientos sobre las relaciones inmunológicas entre madre, placenta y feto, son tan escasos, que apenas dedicaremos a este fascinante problema, breves consideraciones.

Sentado ya el concepto de que la placenta es una "barrera" surgen una serie de interrogantes sobre cómo se produce la armonía inmunológica entre la madre y el feto y la placenta, que representan genéticamente tejidos con un 50o/o de histo-incompatibilidad.

Según las investigaciones de Panigel³¹, 59 y otros⁶⁰, grandes células trofoblásticas migran contra corriente, a lo largo de las arterias útero-placentarias; más todavía, pequeños fragmentos de sincicio trofoblástico, arrastrados por la corriente venosa, son capaces de circular por la madre. Se les ha encontrado por ejemplo, en el pulmón materno. Pequeñas soluciones de continuidad, permiten también el paso hacia la circulación materna de eritrocitos, plaquetas y leucocitos fetales, hecho que es bien conocido desde hace tiempo atrás.

Por consiguiente, la mutua "tolerancia inmunológica" no se debería a falta de recíproca estimulación antigénica, sino al desarrollo de una nueva unidad inmunológica.

Durante las primeras ocho semanas de gestación, el feto aún no ha desarrollado ni células ni mecanismos inmunológicamente competentes, en cambio la madre, tiene toda la competencia inmunológica para rechazar el tejido semi-heterólogo. Es posible que la incipiente diferenciación celular y la escasa "dosis" de antígeno que del embrión o el feto pasa a la madre, lejos de provocar la agresión inmunológica, creen las condiciones apropiadas al desarrollo del estado de tolerancia que, luego, llega a ser mutua. El punto de vista actual es que más bien se necesita un intercambio celular entre madre y feto, para asegurar el nuevo equilibrio inmunológico que permite el normal avance de la gestación.

5. Acción directa o indirecta de las drogas.

Concluyendo cuanto se ha expresado en los párrafos anteriores, hay que insistir : a) que la gestante tiene características biológicas parcialmente distintas de la mujer no embarazada y que sus parámetros farmacocinéticos varían a lo largo de la gestación; b) que la placenta no es un filtro inerte, sino un órgano con un activo intercambio metabólico y que, por lo mismo, es agente de modificación farmacocinético.

Planteado así el problema, resulta muy fácil entender que efectos nocivos sobre el feto, teratogénicos o tóxicos, pueden ser consecuencia de la acción directa de una droga sobre el propio feto o secundaria a cambios provocados sobre la madre o sobre la placenta.

Hay drogas que, por ejemplo, pueden alterar profundamente el delicado equilibrio endocrino de la madre, del cual depende también el normal desarrollo del feto, entre éstas se hallan drogas que actúan sobre la hipófisis, las suprarrenales, la tiroides, etc.; hay drogas antiinflamatorias que actúan estimulando la corteza suprarrenal o drogas psicotrópicas que actúan sobre hipotálamo e hipófisis y modifican el equilibrio hormonal.

B. LA SINGULARIDAD BIOLÓGICA DEL FETO.

Desde que el óvulo es fecundado se inicia un período de muy rápidos cambios. Se diría que el nuevo ser, cada día presenta nuevas características, nuevos parámetros fisiológicos y por ende, farmacológicos¹⁶, ²¹, ⁶¹, ⁶³.

Por conveniencias prácticas se suele encasillar esta ininterrumpida evolución fetal en tres fases⁸ (Fig. 12) :

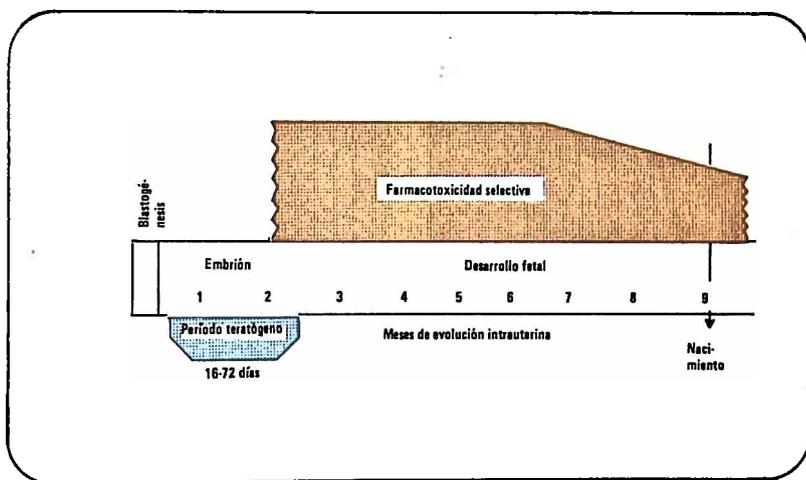


Fig. 12.- FASES DE LA EVOLUCIÓN FETAL.- Se consideran tres fases en la evolución fetal: **blastogénesis**, que corresponde a las dos primeras semanas después de la fecundación; **embriogénesis**, que va de la tercera a la décimo segunda semana y de **desarrollo o maduración fetal**, que abarca el período más largo hasta el nacimiento. Las drogas administradas a la madre pueden actuar en cualquiera de estas fases; si durante la primera, hay la posibilidad de efecto letal con reabsorción del blastocisto, durante el período embriogénico, pueden producirse alteraciones teratológicas, es decir, con manifestaciones de malformaciones anatómicas y durante el período de desarrollo o maduración fetal, pueden producirse diferentes efectos de tipo tóxico, según la clase de droga y su selectividad por determinados tejidos. Pero en esta fase ya no se producen alteraciones anatómicas macroscópicas.

a) **Blastogénesis**, que corresponden a las dos primeras semanas que siguen a la fecundación del óvulo, en la cual hay una rápida **multiplicación celular**, pero todas las células tienen características más o menos comunes y por lo tanto una droga actúa en forma de "todo o nada". Si ejerce acción tóxica, el blastocisto es reabsorbido o eliminado y en este caso termina el embarazo (Figs. 13 y 14).

b) **Embriogénesis**, que va desde la tercera hasta la décimo segunda semana, fase en la cual se produce una activa **diferenciación celular** (gastrulación y organogénesis). La actividad bioquímica de las células se diversifica. Selectivamente entran en actividad diferentes genes, en las diferentes células, todo lo cual determina que se comiencen a formar órganos distintos y proteínas diferentes (Fig. 15). En esta fase pueden, ciertas drogas como la ptalidomida, los medicamentos citostáticos, el azul tripán, etc., interferir la actividad metabólica o el ritmo carioquinético de sólo ciertas células, específicamente, y por tanto inhibir el desarrollo de un determinado órgano, produciéndose una monstruosidad. Esta es pues la fase **teratogénica** y el fenómeno representa un caso parti-



Fig. 13.- CUERNOS UTERINOS CON FETOS NORMALES.- Puede apreciarse en una ratona, en embarazo normal, la igual lobulación de los dos cuernos uterinos, cada uno de los cuales contiene cinco fetos de tamaño y características semejantes.



Fig. 14.- EMBARAZO TOXICO.- Esta ratona bebió durante el embarazo una solución de clorfeniramina (0,1 %) en vez de agua. En el un cuerno uterino se reabsorbieron todos los fetos, en el otro evolucionaron dos, con peso bajo.

cular de la acción tóxica selectiva de las drogas a lo largo de la vida intrauterina del nuevo ser. A raíz de los desastrosos efectos de la talidomida, esta fase intrauterina ha sido objeto de numerosos estudios, así como las drogas que provocan efectos teratogénicos^{64, 73}. La duración del período teratogénico se ha determinado en varias especies, como ejemplo, presentamos en la Tabla III el correspondiente al hombre y al ratón.

El caso de la talidomida es ya un simple recuerdo histórico. En cambio, conviene mencionar que ciertas drogas en actual uso terapéutico pueden provocar efectos teratogénicos si se administran a la gestante durante el período de embriogénesis. Entre estas drogas están las llamadas citostáticas utilizadas en varios tipos de leucemia y otras neoplasias. La aminopterina, por ejemplo, es capaz de producir⁷⁴ disminución del crecimiento fetal, hipoplasia del maxilar inferior, paladar hendido, distosis craneana y defectos de los oídos y los pies. Además, si la dosis administrada durante el primer trimestre del embarazo, es suficientemente alta, produce la muerte fetal, seguida de aborto. También el metotrexato es capaz de producir malformaciones cefálicas⁷⁵.

TABLA III

DURACION DE LAS FASES DE DESARROLLO INTRAUTERINO

| Fase | Duración en días * | |
|---------------------|--------------------|--------------|
| | Hombre | Ratón |
| 1. Blastogénesis | Del 1º al 15º | Del 1º al 6º |
| 2. Organogénesis | " 16º al 72º | " 7º al 12º |
| 3. Desarrollo fetal | " 73º al 280º | " 13º al 21º |

* A partir de la fecundación. La duración relativa de cada una de las tres fases, varía de una especie animal a otra y por consiguiente para el estudio de posibles efectos teratogénicos es necesario conocer, en el animal en estudio, la duración de su fase de organogénesis.

La dietil amida del ácido lisérgico, tan conocida por su sigla LSD y por sus intensos efectos alucinantes y psiquedélicos, según la documentada investigación de Jacobson y Berlin^{75a}, es capaz de producir graves efectos teratogénicos en más del 10 0/o de niños que llegan a término y nacen vivos, pues también se produce el aborto espontáneo en aproximadamente el 10 0/o de madres, cuando se considera todo el período del embarazo, pero la cifra sube a 43 0/o, cuando la ingestión de la droga ha sido durante el primer trimestre.

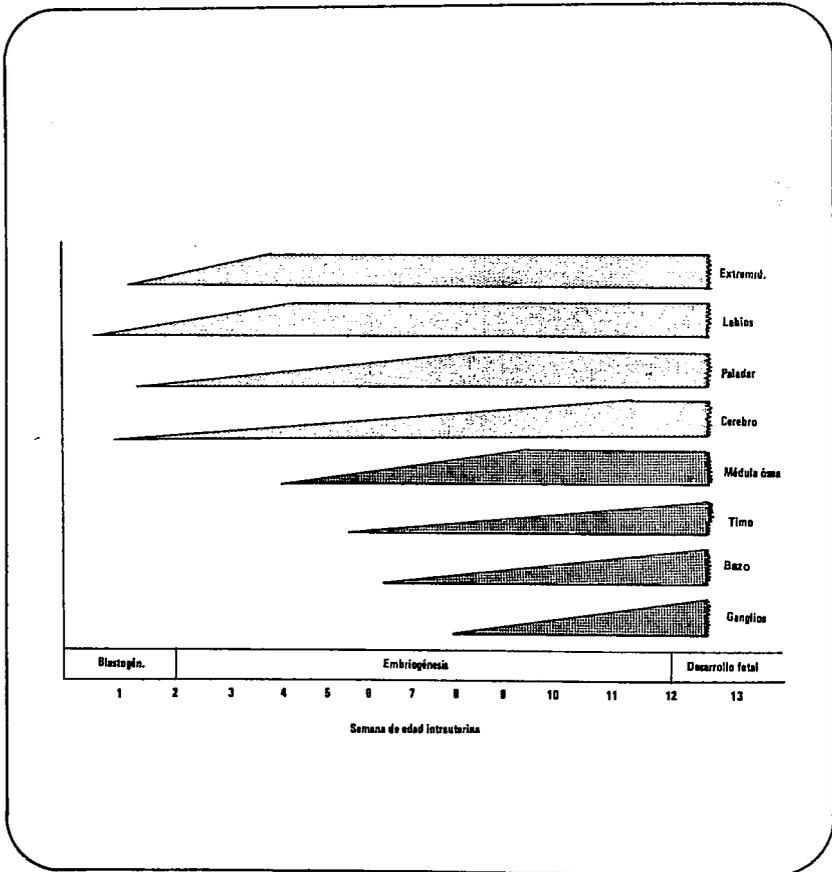


Fig. 15.- EDAD DEL COMIENZO DE LA DIFERENCIACION DE VARIOS ORGANOS
Indicación aproximada de la semana de edad en la cual comienzan a diferenciarse varios órganos, cosa que explica por qué un mismo teratógeno produce alteraciones diferentes, de acuerdo al momento de administración de la droga a la madre, por ejemplo: amelia, fo comelia o micromelia.

Los **progestágenos anticonceptivos** ⁷⁶ y el **dietilestilbestrol**, utilizados después de la fecundación y en el caso del segundo, en dosis que no interrumpa el embarazo, pueden producir virilización de los fetos femeninos, con mayor tamaño del clítoris y fusión de los labios vulvares ⁷⁷.

La **cortisona**, en dosis y tiempo de administración apropiados, por lo menos en la experiencia de McPadden ⁷⁸, produciría paladar hendido. Según un estudio reciente ⁷⁹, la **difenilhidantoína**, sería también capaz de producir efectos teratógenos.

c) **Desarrollo fetal**, que corresponde a los dos últimos trimestres de la vida intrauterina, fase en la cual el feto "madura", es decir, continúa el desarrollo y crecimiento de los órganos que ya se han diferenciado en la fase anterior. Las drogas pueden desarrollar diversas acciones tóxicas ^{80, 81}, especialmente en ciertos tejidos u órganos (afinidad selectiva) pues ya no hay posibilidad de agenesia de un órgano o en general de lo que podríamos llamar una **monstruosidad**. El niño puede nacer, aparentemente, con características de normalidad, sobre todo en lo que se refiere a su aspecto morfológico visible, en tanto que puede ser portador de una deficiencia o alteración bioquímica que comprometa su supervivencia aún más que lo que puede suceder con una deformidad anatómica. Con frecuencia la acción tóxica de las drogas determina menor crecimiento del feto (Figs. 16 y 17):

1. Características farmacodinámicas del feto y el infante.

Nos referiremos ahora, como objetivo particular de este trabajo, a las características farmacodinámicas del feto y por prolongación, del infante.

a. **Sobre el transporte sanguíneo de las drogas.**- Ciertas drogas al pasar al torrente sanguíneo se distribuyen, en parte, por la fase líquida y en parte, se ligan a las proteínas plasmáticas, manteniéndose un equilibrio cuantitativo entre las dos fracciones. Las proteínas plasmáticas constituyen así un sistema repositario de drogas, pues liberan sucesivamente tales moléculas, conforme disminuye la concentración de droga libre.

En el feto este sistema de transporte y almacenamiento está ocupado. El feto es un ser hiperhemoglobinéxico, debido a la intensa hematopoyesis y hemocateresis que se producen. Las proteínas del plasma se encuentran ocupadas en el transporte de la gran cantidad de bilirrubina derivada de la hiperhemoglobinemia. Si se administran, a la madre embarazada, drogas que se ligan a las



Fig. 16.- RATONES NEONATOS NORMALES.- A más del examen directo de un neonato en lo que se refiere a peso, tamaño y caracteres anatómicos macroscópicos es posible también, mediante ciertas técnicas de laboratorio histoquímicas y de radioisótopos, investigar algunos aspectos de su anatomía invisible. El un feto de la presente fotografía, ha sido sometido a un procedimiento selectivo de tinción, que colorea exclusivamente la parte ósea y que permite identificar algunas malformaciones congénitas del sistema óseo.



Fig. 17.- NEONATOS CON SU SISTEMA OSEO COLOREADO.- El uno, el más grande, es normal y el otro proviene de una madre que durante el embarazo bebió una solución antihistamínica en concentración baja. No hay alteración en el sistema esquelético, no hubo efectos tóxicos para la madre, pero los fetos tuvieron un menor desarrollo que el normal.

proteínas plasmáticas, como sucede con las sulfonamidas (especialmente de acción prolongada), la tetraciclina, la fenacetina, los derivados salicílicos, etc., éstas compiten con la bilirrubina por los sitios de ligamen con las proteínas, aumenta la concentración de bilirrubina libre en el plasma sanguíneo, ésta se conjuga sólo en pequeña proporción con ácido glucurónico -por las razones que se indicarán luego- y buena parte de esta bilirrubina libre atravieza la débil barrera hematoencefálica e interfiere el normal desarrollo del sistema nervioso central. La bilirrubina libre es eliminada a través de la placenta hacia el torrente sanguíneo materno, pero esta eliminación es lenta y dependiendo de las relaciones de dosis y concentraciones, puede dar tiempo a que se produzcan alteraciones cerebrales en el feto. Conviene mencionar que el fenobarbital y otros barbitúricos producen inducción enzimática y pueden acelerar el metabolismo de la bilirrubina libre, especialmente en la madre. Si la administración de la sulfonamida u otra de estas drogas se ha producido en los últimos días o semanas del embarazo, el neonato presentará ictericia y quizá retardo mental. En los casos más graves se produce el kernícterus. De todos modos en estos casos se puede relacionar causa y efecto. Pero si la droga se administró en el 4o. o 5o. mes, el niño no va a nacer icterico, pues el exceso de bilirrubina de la piel ya se ha eliminado, en apariencia será normal, pero quizá será portador de una alteración cerebral que le va a convertir en uno de los millones de retardados mentales y en quienes es muy difícil determinar la causa.

En experiencias *in vitro* se ha encontrado³² que cuando al plasma sanguíneo se agregan salicilato de sodio u otros derivados salicílicos, éstos se ligan más rápidamente y en mayor proporción a las proteínas del plasma materno que del fetal, cosa que puede deberse a ocupación de "sitio de ligadura" en las proteínas fetales o a falta de afinidad.

La otra cara de la medalla iatrogénica es que los compuestos salicílicos, al ligarse poco a las proteínas fetales circulan en forma libre, farmacodinámicamente activa y pueden provocar trastornos, entre los cuales se han descrito⁸², disminución de la agregación plaquetaria, disminución o inhibición del factor XII de la coagulación (factor Hageman) y por lo mismo tendencia a la púrpura y otros accidentes de tipo hemorrágico^{81, 83, 85}.

Otras drogas, en ensayos *in vitro* han demostrado también su capacidad de desplazar a la bilirrubina de las proteínas. Entre estas se encuentran : cafeína sodiobenzoato, diazepam (Valium), tolbutamide (Orinase), furosemide (Lasix) oxacilina (Prostafilina), gentamicina (Garamicina), hidrocortisona, digoxina, difenilhidantoína (Epamin).

b. Sobre la permeabilidad vascular.- La distribución de una droga por los diferentes tejidos depende de numerosos factores : grado y tipo de solubilidad

de la droga, transporte activo hacia determinados tejidos, etc. Pero también depende de la permeabilidad vascular y en cuanto a este factor parece que en el feto la permeabilidad es mayor⁷. Por lo menos en lo que se refiere a la barrera hematoencefálica, parece más permeable en el feto que en el adulto.

En animales de laboratorio se ha demostrado una mayor permeabilidad hemoencefálica en el feto para varios colorantes, metales pesados y fármacos⁷. El encéfalo de la rata es permeable al ácido glutámico sólo durante la primera mitad de la vida intrauterina.

En la especie humana, es prueba indirecta de esta gran permeabilidad el daño encefálico por la bilirrubina, cuando a igual concentración en la sangre resulta inocua para el adulto.

Este es un aspecto nuevo que requiere mayor investigación cosa que, por otra parte, no es nada fácil en la especie humana. En todo caso debe tenerse presente la posibilidad de que drogas que en la madre producen moderados efectos psicotrópicos y que por lo tanto demuestran su accesibilidad al encéfalo, en el feto puedan provocar efectos intensos y quizá trastornos graves.

c. Sobre el pH sanguíneo.- La sangre fetal tiene un pH inferior al de la madre. Este hecho fisiológico puede determinar cambios farmacocinéticos interesantes. Por ejemplo, se considera³² que la mayor concentración que se produce en la sangre del feto que de la madre de la **meperidina** o **pethidina** (Demerol), se debe a esta diferencia de pH. La meperidina administrada, en forma repetida a la gestante, puede producir adicción en el feto o cuando se administra en el trabajo del parto, prolongada depresión respiratoria, que se continúa aun en la vida neonatal⁸⁶.

d. Metabolismo de los fármacos.- El embrión y el feto tienen un medio de vida especialísimo, se encuentran en una especie de parabiosis o simbiosis con la madre, estado en el cual, normalmente, no requiere sino en forma muy limitada de mecanismos propios de detoxificación. La madre ofrece al feto sustancias listas para su nutrición y el feto, a través de la placenta, devuelve al torrente sanguíneo materno sus residuos metabólicos que ésta elimina a través del riñón y los demás emuntorios.

En el adulto, en el metabolismo de muchas drogas, se distinguen dos fases^{3,87} (Tabla IV) : en la primera fase, la droga adquiere un grupo polar, sea por oxidación, reducción, hidrólisis o dealquilación (Fig. 18) ; usualmente esta reacción química le vuelve ya más hidrosoluble a la droga; en la segunda fase, se

TABLA IV

FASES DE TRANSFORMACION METABOLICA DE MUCHAS DROGAS

FASE I : ELECTROACTIVACION DE LA DROGA (Producción de un grupo polar) POR:

| | |
|--|---|
| Reacciones de oxidación | Dehidrogenación Hidroxilación Dealquilación Dehalogenación Desulfuración Oxidación de aldehídos Formación de óxidos |
| Reacciones de reducción | Aldehído-reducción Nitro-reducción |
| Hidrólisis | De-esterificación Deaminación |
| FASE II : CONJUGACION (Combinación) | |
| | Glucuronoconjugación Sulfoconjugación Aminoconjugación Acetilación Metoxilación Formación de ácido mercap- túrico |

produce una reacción de síntesis que, generalmente, se denomina de **conjugación**; si se combina con ácido glucurónico se habla de glucuronoconjugación (Fig. 18), con ácido sulfúrico, sulfoconjugación, etc., reacción con la cual la droga no solamente aumenta su hidrosolubilidad sino que se vuelve más fácilmente eliminable a través del epitelio renal. Hay drogas que directamente entran en la segunda fase metabólica (Fig. 19).

Cada uno de estos diferentes tipos de reacciones químicas, requiere de una enzima o un sistema enzimático. El órgano que más activamente interviene en la degradación metabólica de las drogas, es el hígado; más particularmente sus mitocondrias y en experiencias *in vitro*, sus microsomas. La mayor parte de reacciones de oxidación y reducción se realizan a nivel de los microsomas en tanto que los de conjugación, con excepción de la glucuronoconjugación, se realizan merced a la presencia de enzimas solubles⁸⁷, a nivel del retículo endoplásmico. Algunas drogas son transformadas por enzimas existentes en el propio plasma sanguíneo.

En animales de laboratorio se ha estudiado la actividad enzimática de varios sistemas, encontrándolos insuficientes frente al hígado adulto^{3, 88, 95}. Pero hay que notar que se han hilado diferencias cualitativas y cuantitativas entre las diferentes especies⁹¹ y por lo mismo, los resultados obtenidos en una espe

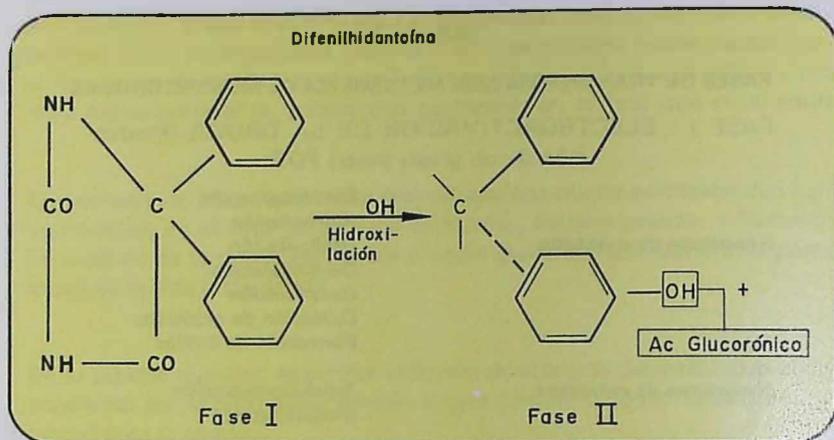


Fig. 18.- METABOLISMO DE DROGAS EN DOS FASES.- Muchas drogas son fácilmente eliminadas del organismo, cuando se encuentran en forma conjugada, es decir, que previamente se hayan combinado con ácido glucurónico o sulfúrico o ácidos aminados. Algunas drogas llegan a esta fase (Fase II), cuando previamente han sufrido otro cambio metabólico (Fase I), que consiste, en esencia, en adquirir un grupo polar reactivo, esto sucede gracias a oxidación, reducción, hidrólisis o dealquilación. En el ejemplo presente, la difenilhidantoína, en la primera fase se hidroxila, es decir, adquiere un OH, gracias al cual pasa a la segunda fase de transformación metabólica y reacciona con el ácido glucurónico.

cie animal no podrán extrapolarse al hombre, siendo necesario el estudio en el propio feto humano. Entre los escasos resultados obtenidos con hígados de fetos humanos se encuentran los de Jaffe y Colab.⁹¹, según los cuales, la testosterona es rápidamente oxidada, en tanto que la demetilación de la aminopirina es escasa y variable, individualmente. También se ha encontrado^{92,98}, que la hidroxilación de derivados benzopirénicos es muy escasa, equivale a 5 - 10o/o de la obtenida con microsomas de hígado de rata.

La mayoría de los escasos estudios en fetos humanos corresponden al tercer trimestre de edad. Rane y Ackerman^{94, 95}, en una investigación con fetos de 12-19 semanas han encontrado que la fracción microsomal del hígado producía la demetilación oxidativa de la etilmorfina y la hidroxilación de la morfina a una velocidad 35 y 40o/o, respectivamente, por miligramo de proteína lizosomal en comparación al hígado del adulto. Los mismos autores encontraron que la actividad de la fosfo-dinucléotido-adenin-nicotinamida (NADPH)-citocromo C-reductasa y del citocromo P-450, es comparable con la del hígado del adulto, mientras era menor de la glucosa-6-fosfatasa y la dehidrogenasa succínica en tanto que, por el contrario, era mayor de la fosfatasa ácida.

De éstos y otros estudios^{96, 107}, se deduce que el hígado, en el feto tiene mayor tamaño y peso proporcional que en el adulto. En éste es del 2o/o y en

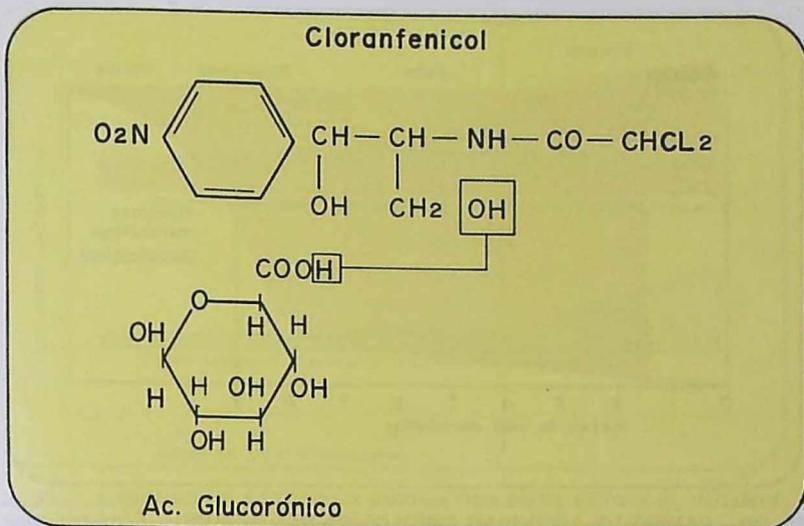


Fig. 19.- METABOLISMO DE LAS DROGAS EN UNA FASE.- Cuando una droga tiene por sí misma grupos polares, puede directamente conjugarse. En el ejemplo presente, el cloranfenicol se combina directamente con el ácido glucurónico. La mayor parte de este antibiótico se elimina en forma de ester glucurónico.

el feto llega hasta el 40/o del peso corporal, no obstante, su actividad metabólica es escasa, sobre todo la relacionada con enzimas hidrosolubles, muchas de las cuales intervienen en la transformación de drogas. En este período de la vida, el hígado es rico en células hematopoyéticas que son pobres en retículo endoplasmático, cosa que debe tomarse como índice de escasa producción de enzimas. La función hematopoyética está asociada a intensa actividad fagocítica de las células de Kupffer y ésta, a su vez, a gran actividad de la fosfatasa ácida contenida en los lisosomas. El hepatocito es de mayor tamaño que las células hematopoyéticas y rico en mitocondrias, cosa que explicaría que ciertas reacciones oxidativas si se efectúan con fracciones subcelulares ricas en mitocondrias, se reducen a un ritmo parecido al del hígado adulto; desde luego, hay que anotar que los organelos subcelulares del hígado fetal sedimentan de modo distinto que del hígado adulto, más todavía, por centrifugación convencional se recupera una escasa proporción de microsomas.

En el embrión y sobre todo en el feto, y más especialmente hasta el octavo mes (Fig. 20), el hígado constituye uno de los principales órganos hematopoyéticos y, por consiguiente, está dedicado a la producción de células hemáticas tanto de la serie roja como de la granulocítica. Varios de los sistemas enzimáticos detoxificadores están apenas desarrollados y no alcanzan su madurez sino hasta después de 50 o más días de vida extrauterina, según cada uno de dichos sistemas ^{108, 109}.

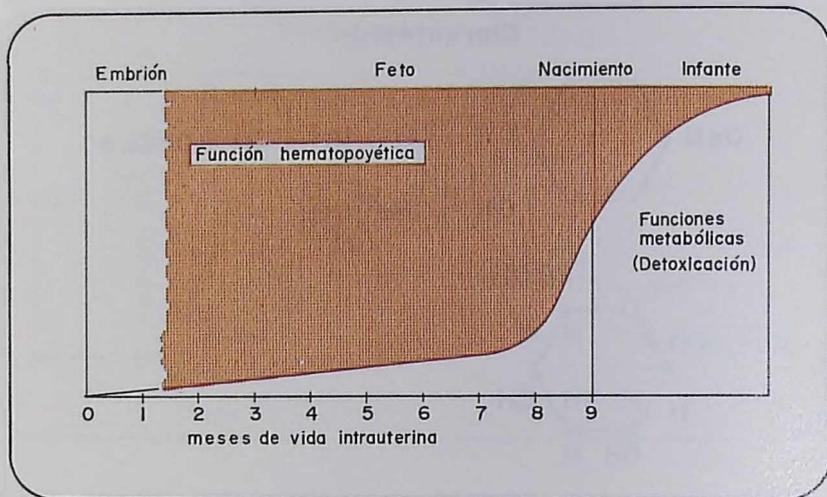


Fig. 20.- CAMBIO DE ACTIVIDAD FISIOLÓGICA DEL HÍGADO.- El hígado, especialmente hasta el octavo mes de vida intrauterina, es un órgano esencialmente hematopoyético; algo semejante sucede también con el bazo. Durante los primeros meses de vida intrauterina, el hígado interviene escasamente en el metabolismo y éste se encuentra restringido, sobre todo al de estrógenos y otras sustancias que produce el feto o la placenta; a partir del octavo mes se reduce en forma rápida la actividad hematopoyética y se desarrollan nuevas funciones metabólicas, entre ellas la del metabolismo de medicamentos.

En la figura 21 se representa el aumento de actividad que, seguramente, corresponde también a aumento de síntesis de dos enzimas conjugadoras: la glucuronil-transferasa, que interviene en la glucurono-conjugación de muchos medicamentos, tales como el cloranfenicol, la clorpromazina y otros derivados fenotiazínicos, los derivados hidantoínicos, la morfina, varias sulfonamidas e inclusive, como se mencionó antes, la bilirrubina. La actividad glucurono-conjugadora se incrementa en forma rápida a partir del octavo mes de vida intrauterina y continúa durante varios meses después del nacimiento. La acetil-coenzima A, que interviene en la acetilación de varios medicamentos tales como las sulfonamidas, la isoniazida, la fenalzina, etc., se mantiene en un nivel muy bajo durante la vida intrauterina, aumenta de concentración y actividad a partir del nacimiento. Estos mismos datos revelan que el infante, durante sus primeros meses, aún adolece de este "déficit enzimático" y por lo tanto corre riesgos parecidos al feto, aunque en menor proporción, conforme avanzan los meses de vida, frente a drogas como el cloranfenicol, los fenotiazínicos, las sulfonamidas, etc. También el infante puede sufrir kernícterus por sulfonamidas^{4, 110}, o el grave síndrome gris por el cloranfenicol¹¹¹.

En el neonato ha sido posible ya el estudio de algunos sistemas enzimáticos¹⁰ (Tabla V), habiéndose encontrado que todos los sistemas estudiados y, en particular el de la uridin-difosfoglucohidrogenasa, se encuentra "insuficiente",

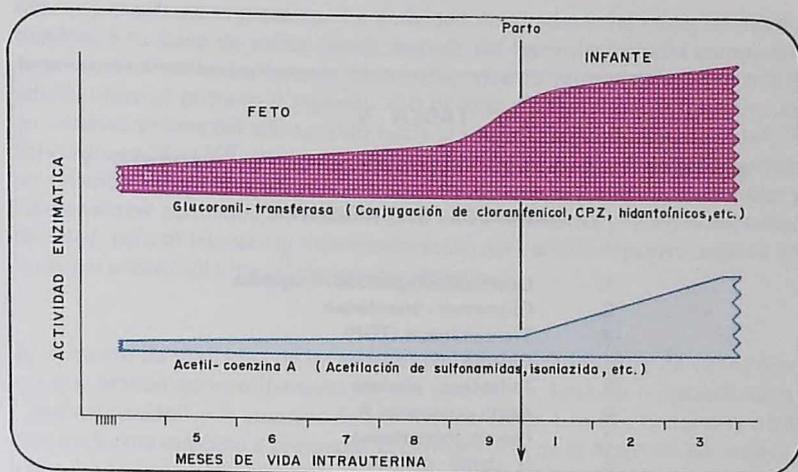


Fig. 21.- AUMENTO DE ACTIVIDAD ENZIMÁTICA EN EL FETO Y EL INFANTE.- Durante la vida fetal hay escasa actividad enzimática de los sistemas que intervienen en el metabolismo de drogas. La actividad de la glucuronil transferasa (que probablemente refleja también aumento de su concentración tisular), es escasa hasta el octavo mes de vida intrauterina, a partir de esta época comienza a aumentar rápidamente, aumento que se continúa durante los primeros meses de vida extrauterina. La actividad de la acetil-coenzima A, es aún menor que la anterior y aumenta a partir del nacimiento. Esta escasa actividad enzimática, explica, en parte, el que drogas, en dosis o concentraciones que no producen efectos tóxicos en la madre, pueden producirlos en el feto.

en comparación al adulto. Así mismo, se ha encontrado que la capacidad oxidativa a drogas como la petidina, la imipramida, la fenacetina, los barbitúricos la tolbutamida, es mucho menor en el feto y el neonato, en comparación al adulto.

Como se ha mencionado hasta aquí, la transformación metabólica de las drogas, da por resultado compuestos menos activos farmacodinámicamente, menos tóxicos y más fácilmente eliminables del organismo. Esto es cierto para la mayoría de drogas, pero no para todas. Como ha demostrado Brody¹¹² y otros autores^{113, 114}, ciertas drogas y en particular los hidrocarburos halogenados, que químicamente pueden ser muy estables, se convierten en sustancias altamente tóxicas, sólo después de su transformación metabólica en el organismo, al convertirse en compuestos alquilantes. Como ha podido demostrar Done³, existe un pequeño número de drogas, como el etanol, la estricnina, la picrotoxina, la tiourea, la naftiltiourea, que son más tóxicas para el adulto que para el animal recién nacido. El "déficit enzimático" del feto y el recién nacido, al propio tiempo que explica una de las razones para el aumento de toxicidad de muchas drogas en estas etapas de la vida, también podría explicar por qué ciertas drogas se comportan como menos activas y menos tóxicas en el feto o el recién nacido, que en el adulto.

TABLA V

SISTEMAS ENZIMATICOS ESTUDIADOS EN EL NEONATO Y

HALLADOS "INSUFICIENTES"

- | | |
|-----|--------------------------------|
| 1. | Uridin-difosfoglucohidrogenasa |
| 2. | Glucuronil - transferasa |
| 3. | Transaminasas (TGP) |
| 4. | Glucosa - 6 - fosfatasa |
| 5. | Triftofano - pirolasa |
| 6. | Acetil - coenzima A |
| 7. | Pseudo colinesterasa |
| 8. | N - demil - oxidasa |
| 9. | O - demetil - oxidasa |
| 10. | Hidroxilasas |

La maduración del feto y el infante, no implica sólo el aumento de enzimas y actividad enzimática, sino que en algunos casos, como los observados por Vest y Salzberg ¹¹⁵ y otros ¹¹⁶, significa un cambio de los modelos metabólicos. Por ejemplo, el ácido p-aminobenzoico es transformado en los neonatos en acetil-para-aminobenzoico, mientras en los niños más grandes y el adulto, la mayor parte es transformada en ácido p-amino-hipúrico, gracias a la conjugación con glicina. El diazepam, en los prematuros y neonatos es parcialmente transformado en N-acetil-diazepán, mientras que en el niño mayor y el adulto los derivados diazepánicos son conjugados.

e. **Sobre la eliminación de las drogas.**- En el adulto, la mayoría de las drogas, se eliminan por vía renal, parcial o totalmente metabolizadas. El ácido acetyl-salicílico o aspirina, por ejemplo, se elimina en un 80o/o como ácido salicílico ¹¹⁷, un 10o/o como fenolsalicilglucuronato; un 5o/o como salicilglucuronato, un 5o/o como ácido salicílico y en pequeñísimas cantidades como ácido genticónico o derivados trihidroxílicos; pudiendo variar estas proporciones de acuerdo a razones farmacocinéticas (Fig. 22).

En el feto, prácticamente, no existe el mecanismo renal de eliminación y ésta se cumple, muy lentamente, a través de la placenta, cosa que prolonga mucho la llamada "vida media" de una droga. En los últimos meses de la vida fetal se inicia una limitada eliminación renal hacia el líquido amniótico, el cual puede ser deglutido, en pequeña cantidad por el mismo feto. Así y todo, la eliminación definitiva de una droga desde el feto o el líquido amniótico tiene que rea

lizarse a través de la placenta. La actividad depuradora del riñón va desarrollándose a lo largo de varios meses después del nacimiento hasta completarse la primera infancia. La función glomerular alcanza valores semejantes a la del adulto entre el primero y segundo año de vida, en tanto que la función tubular alcanza valores del adulto, sólo hacia el final del segundo año de vida^{8, 10}. Desde luego West¹¹⁸, utilizando otras sustancias y valorando los resultados en relación a superficie corporal ha encontrado que la filtración glomerular alcanza valores parecidos a los del adulto entre la décima y la vigésima semana de edad, pero el transporte máximo de ácido para-amino-hipúrico alcanza a valores del adulto sólo hacia la trigésima semana.

El aumento de toxicidad de las drogas en el feto dependió pues de varios factores que actúan concomitantemente, en especial, la falta de metabolización y "detoxificación" y la ausencia de eliminación renal. Los dos factores contribuyen en forma marcada a prolongar la permanencia de la droga en los tejidos fetales. La tolbutamida, por ejemplo, en el adulto, tiene una vida media de 4 a 8 horas, mientras que en el recién nacido es mayor de 48 horas. La bilirrubina inyectada¹¹⁶, para ensayo, por vía intravenosa, desaparece del plasma más rá-

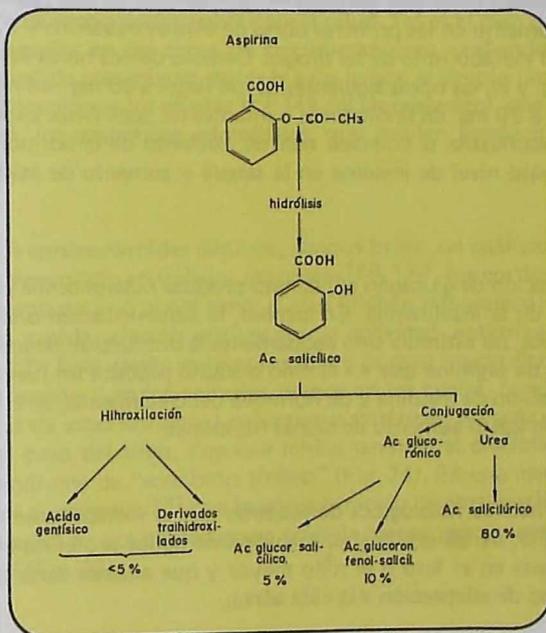


Fig. 22.- METABOLISMO COMPLEJO DE DROGAS.- Algunas drogas, aunque satisfacen el esquema de metabolismo en dos fases, siguen varios caminos metabólicos. Tal el caso del ácido acetil salicílico o aspirina que en la primera fase se hidroliza, transformándose en ácido salicílico, el cual sigue varios caminos: de nuevo, de Fase I, con hidroxilación, o de Fase II, con varios tipos de conjugación.

pidamente mientras más edad tiene el infante y el niño. Con la nortriptilina se han encontrado valores de 17 horas de vida media, en la madre, y de 56 horas en el neonato. Otras drogas 119, 124, con las que se halla que la velocidad de su desaparición de la sangre aumenta con la edad del niño son: el sulfisoxazol, la sulfametoxina, la sulfametoxipiridazina, la fenilbutazona, la aminopirina, los tranquilizantes benzodiazepínicos; el ácido nalidíxico y varios antibióticos.

2. El período perinatal.

El período perinatal refleja, en parte, condiciones fisiológicas que eran particulares al feto y, en parte los rápidos cambios que se operan al pasar a una nueva forma de vida, en la cual el recién nacido tiene que por sí mismo oxigenar su sangre, autorregular la temperatura y comenzar a eliminar sus desechos metabólicos.

El feto a término tiene una glicemia^{24, 125} de 50 a 60 mg/100 ml., que desciende rápidamente en las primeras horas de vida extrauterina y que puede repercutir en el metabolismo de las drogas. Después de dos horas del nacimiento baja a 40 mg. y en las horas siguientes puede llegar a 30 mg., en neonatos normales y aún a 20 mg. en prematuros o infantes de poco peso. Esta caída de la glicemia se acompaña o coincide con un aumento de la hormona del crecimiento, un bajo nivel de insulina en la sangre y aumento de ácidos grasos libres.

La administración de glucagón al neonato produce hiperglicemia prolongada y disminución de la insulinemia. En cambio, la administración oral o por infusión de glucosa, no estimula sino escasamente la producción de insulina. La administración de arginina que en el niño o adulto produce un fuerte incremento en la secreción de insulina y de hormona del crecimiento, en el neonato sólo produce un ligero aumento de dichas hormonas.

Estos pocos hechos fisiológicos demuestran que el metabolismo de los hidratos de carbono, de las grasas y probablemente de las proteínas es distinto en el neonato que en el feto o el niño mayor y que además varía rápidamente con el proceso de adaptación a la vida aérea.

Hay drogas que ofrecen ciertos riesgos específicos cuando se administran poco antes del parto. Hay que tener presente que el nacimiento implica para el neonato un cambio ecológico radical, el comienzo de algunas funciones, como la respiratoria y el desarrollo de otras, como las metabólicas. Barbitúricos y

depresores respiratorios que no ponen en peligro la vida del feto que recibe oxígeno en la sangre materna, ponen en riesgo la vida del neonato que debe oxigenar sus tejidos mediante su propia respiración.

El proceso del parto implica para el feto una serie de traumatismos. La aspirina administrada a la embarazada¹²⁶, como se mencionó ya, puede provocar disfunción de las plaquetas (inhibición de la agregación) y disminución de la síntesis del factor XII de la coagulación, lo que puede acarrear el riesgo de hemorragias, facilitadas por el traumatismo perinatal.

3. Propiedades organotropas de ciertos fármacos.

En la toxicidad selectiva de las drogas sobre el feto y el niño, es necesario también considerar la acción organotropa de ciertos fármacos, cuya repercusión biológica varía en forma apreciable entre feto y adulto. Algunas drogas, independientemente o no de sus propiedades terapéuticas, tienden a localizarse en un determinado tejido o a inhibir la actividad de un tejido u órgano, que puede repercutir de modo desfavorable para la salud. Tal es el caso de la tetraciclina que se deposita en las zonas de crecimiento óseo, pudiendo interferir el proceso normal de crecimiento de los huesos largos, al propio tiempo que puede deformar y colorear los dientes^{127, 128}; el cloranfenicol, que inhibe la granulopoyesis⁶, los anabólicos esteroidales, que pueden producir virilización; etc.

El caso de los corticosteroides requiere, aunque breve, un análisis especial. Como hemos demostrado en trabajos anteriores^{129, 130}, los corticosteroides tienen un tropismo notorio por el timo, al cual inhiben intensamente, en proporción que no guarda relación estricta con la actividad antiinflamatoria de la droga (Fig. 23). Este efecto es muy notable y de gran trascendencia biológica en el recién nacido y en los animales tiernos en los cuales, la administración de dosis altas de estas hormonas naturales o sintéticas, no sólo que reduce el tamaño y el peso del timo, sino que inhibe también el crecimiento general, dando un síndrome de "enanismo tímico" (Fig. 24). En una investigación reciente hemos encontrado¹³¹ que la administración de corticosteroides a ratonas embarazadas, da por consecuencia crías de menor peso y una alta mortalidad perinatal (Fig. 25).

En la especie humana¹²⁹, el timo, alrededor de la sexta semana de vida intrauterina, comienza a formarse por una evaginación del epitelio del tercer saco bronquial; hacia la octava semana comienza la diferenciación del bazo y a continuación de los ganglios linfáticos. En el feto, el bazo, al igual que el hígado, como se mencionó antes, es un órgano eminentemente hematopoyético y s6-

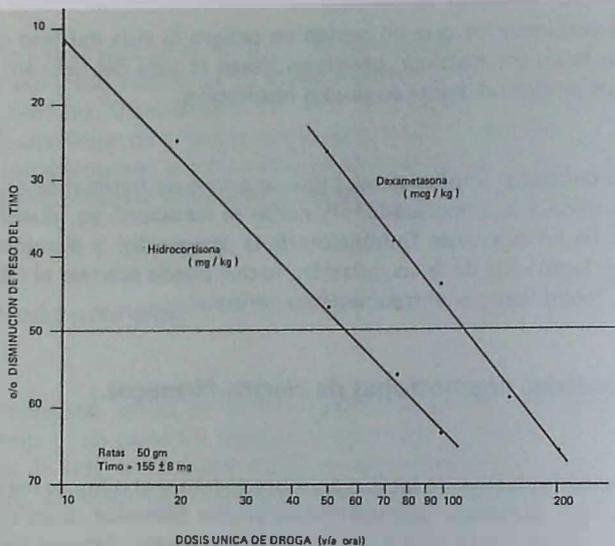


Fig. 23.- REDUCCION DEL PESO DEL TIMO POR CORTICOSTEROIDES.- Las dos regresiones lineales : dosis-efecto, demuestran la disminución del peso del timo provocado por la hidrocortisona y la dexametasona en ratas impúberes de 50 gm., administrando una sola dosis de corticosteroides.

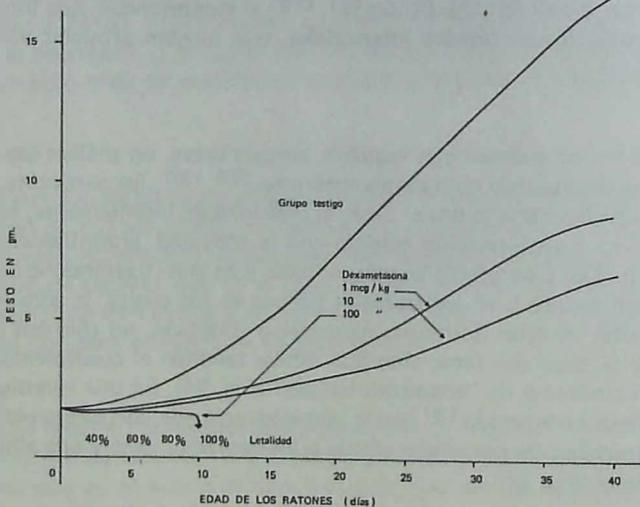


Fig. 24.- INHIBICION DEL CRECIMIENTO DE LOS RATONES POR DEXAMETASONA.- Ensayo realizado en ratones a partir de las 24 horas de edad y con administración diaria de dexametasona. Puede apreciarse la inhibición del crecimiento, expresado en peso corporal, pero además también se produce inhibición del desarrollo: retardo del desarrollo piloso, retardo de la apertura de los ojos, etc. Con la dosis de 100 mcg. los animales murieron sucesivamente desde el tercer día de tratamiento.



Fig. 25.- FETOS QUE HAN SUFRIDO ACCION TOXICA DE CORTICOSTEROIDES.- Ratones neonatos, los dos más grandes, de madre normal y los dos pequeños de madres que han recibido, durante el embarazo, inyecciones de dexametasona.

lo al final de la vida fetal se transforma en órgano linfopoyético. El timo es el órgano, por excelencia, linfopoyético a lo largo de la vida intrauterina. Sus células no sólo pululan por el torrente circulatorio sino que, además, colonizan y se multiplican en los ganglios linfáticos y se desarrolla, bajo su dirección, tanto celular como hormonal, todo el sistema de la inmunición.

Las inmunoglobulinas, aparecen tempranamente en el feto, pero aún hasta el tercer trimestre de vida intrauterina, se encuentran en concentraciones muy pequeñas ^{132, 134}. La inmunoglobulina A (IgA) no se ha identificado en el feto; la IgM aparece en cantidades equivalentes a 1 a 20/o, en relación al adulto, al final del primer trimestre y permanece en un nivel muy bajo hasta el nacimiento. La IgG, que es la de menor peso molecular, se halla en una concentración inferior al 10o/o hasta el final del segundo trimestre pero, alrededor de la vigésima semana, coincidiendo con el período de rápido aumento de la permeabilidad placentaria aumenta, en forma inusitada, su concentración en la sangre fetal, llegando a valores cercanos a los de la madre. La mayor parte de la IgG es, por consiguiente, de procedencia materna, en tanto que la propia del feto continúa en un nivel inferior al 10o/o, hasta el nacimiento. la IgG-materna tiene una vida promedio de, aproximadamente 30 días. Por lo mismo entre el primero y segundo mes de vida extrauterina el infante pierde la mayor parte de estos anticuerpos protectores en tanto que su propia producción, aunque en aumento, no llega a cifras parecidas a las del adulto, sino con poste

rioridad al tercer año de vida. La IgE se produce también a partir de la segunda mitad de la vida intrauterina, pero en baja proporción. En la sangre del cordón umbilical, al momento del nacimiento, hay una concentración equivalente sólo a 10-15o/o del adulto. Esta inmunoglobulina no pasa de la madre al feto.

Sobre estas bases y, en tanto vengan, por lo menos en animales de laboratorio, las confirmaciones experimentales, se puede especular en el sentido de que la administración de corticosteroides a la madre embarazada, pueden tener consecuencias funestas sobre el feto.

Hay que recalcar que el timo infantil es altamente sensible a la acción inhibidora de los corticosteroides¹³⁰, por tanto, la presencia de estas drogas en el organismo fetal traerá por consecuencia una involución del timo con la consiguiente inhibición del desarrollo de todo el sistema de inmunización, no sólo relacionado con la producción futura de inmunoglobulinas sino también con los fenómenos de inmunidad celular y sobre todo con los del reconocimiento de los propios tejidos y células, fenómeno que, normalmente, previene el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Es difícil calcular entre la alta cifra de niños que sucumben con facilidad ante la infección o entre los que se desarrolla alguno de los tipos de leucemia, en cuántos de ellos se produjo la inhibición tímica en la vida fetal o en los primeros meses de vida extrauterina, ya sea por drogas, por radiaciones u otras causas.

4. Uso y abuso de drogas en el embarazo.

Las estadísticas demuestran que se abusa de los medicamentos durante el embarazo. Marland¹³⁵, en un estudio sobre cerca de 1.400 embarazadas, encontró que la mayoría había tomado medicamentos, siendo los más comunes: aspirinas, antihistamínicos, tranquilizantes, antieméticos y laxantes. Bleyer y colaboradores¹³⁶, en un trabajo reciente, aunque en un grupo más limitado de mujeres, encontraron que en el último trimestre de embarazo (Tabla VI) habían tomado, un promedio 8,7 medicamentos distintos y que el 80o/o de éstas no habían sido prescritas por el médico.

Por nuestra parte¹³⁷, en una investigación sobre 200 gestantes de bajo nivel socio-económico, hemos encontrado que el 100o/o de ellas habían tomado medicamentos durante el embarazo. En promedio habían tomado 3,6 medicamentos diferentes. Los que con mayor frecuencia se habían administrado las pacientes constan en la Tabla VII. Cerca del 60o/o de gestantes tomaron medicamentos durante las 10 últimas semanas del embarazo: la mayoría tomó vitaminas, por prescripción médica, pero en cambio la mayoría de las que toma-

TABLA VI
TIPOS DE MEDICAMENTOS TOMADOS MAS FRECUENTEMENTE
POR LAS EMBARAZADAS

(De acuerdo a una encuesta de Bleyer y colaboradores⁸², en madres en su tercer trimestre de embarazo).

| Medicamentos | % en madres |
|---|-------------|
| Vitaminas (especialidades prenatales) | 86 |
| Aspirina | 69 |
| Antiácidos | 60 |
| Diuréticos tiazídicos | 30 |
| Laxantes | 26 |
| Antibióticos | 16 |
| Antihistamínicos | 14 |
| Barbitúricos | 12 |

ron analgésicas u otros medicamentos lo hicieron por iniciativa propia. Es interesante anotar, además, que muchas madres tienen la errada idea de que tabletas de analgésicos o "antigripales", no son medicamentos y que su administración no ofrece ningún riesgo.

Todos estos datos revelan la necesidad que existe de educar, en este aspecto, a las madres. Siendo como es el embarazo un proceso fisiológico normal, por lo general no debería requerir medicación, excepto la apropiada suplementación dietética. Sin embargo, ciertos trastornos, aunque de origen subjetivo algunos, pueden obligar al uso eventual de drogas, como analgésicos, sedantes, antieméticos, etc. Precisamente en estos casos es indispensable seleccionar, en forma cuidadosa la droga que menos riesgos ofrezca para el feto y reducir el tratamiento al menor tiempo posible. No es necesario caer en el nihilismo terapéutico, pero sería una irresponsabilidad administrar o prescribir medicamentos indiscriminadamente, por síntomas o trastornos leves que podrían ceder con mera psicoterapia o un placebo.

TABLA VII

TIPOS DE MEDICAMENTOS TOMADOS POR OTRO GRUPO DE GESTANTES

(Para detalles véase el texto)

| Medicamentos | %o de madres |
|--------------------|--------------|
| Analgésicos | 48 |
| Vitaminas | 42 |
| Diuréticos | 27 |
| Antibióticos | 20 |
| Quimioterápicos | 16 |
| Antiácidos | 14 |
| Tranquilizantes | 8 |
| Otros medicamentos | 33 |

En cambio, en el caso de madres que sufren de afecciones crónicas o graves -que afortunadamente es el grupo menor- y que por lo mismo el tratamiento medicamentoso es imperativo, o hay que interrumpir el embarazo o correr el riesgo de ocasionar trastornos teratogénicos o tóxicos en el feto. En la Tabla VIII se presentan algunas de las afecciones crónicas que pueden evolucionar junto con el embarazo, los tratamientos más usuales y los trastornos tóxicos observados en los niños^{138, 146}. También en estos casos, de enfermedades crónicas, lo prudente, cuando hay alternativas, es seleccionar la droga menos tóxica y administrarla en la dosis terapéutica mínima. Por ejemplo, en el caso de la diabetes, debería desecharse totalmente el uso de los derivados sulfanilureicos, durante el embarazo, período en el cual debe utilizarse la insulina, la cual ofrece mucho menor riesgo para el feto; en igual forma, en el caso de la tuberculosis, en la actualidad, a pesar de su costo, debe preferirse a la rifampicina en vez de la estreptomina.

La tiroxina (T 4) parece que no atraviesa la placenta; no se han observado efectos tireotóxicos en neonatos de madres que fueron tratadas con extractos tiroideos. Por lo mismo, en caso de hipotiroidismo de la gestante, sería preferible administrarle el extracto tiroideo que no la triyodotironina (Cy-nomel)¹⁴⁷.

En el caso del paludismo, algunas de las drogas antimaláricas de síntesis son capaces de provocar hemólisis en el feto, cosa que no sucede con la quinina, que resultaría, en tales circunstancias, la droga de elección, pese a que, según

TABLA VIII
EMBARAZO CON AFECION CRONICA Y FARMACOTOXICIDAD FETAL

| Afección | Drogas usadas | Trastornos en el neonato |
|-------------------------|--|---|
| Diabetes | Sulfanilureicos ¹ | Malformaciones Ictericia |
| Hipotiroidismo | Yodo | Bocio Hipertiroidismo |
| | Triyodotironina | Hipertiroidismo |
| Hipertiroidismo | Tireostáticos ² | Bocio Cretinismo |
| Afec. reumatoideas | Antiinflamatorios ³ | Ictericia |
| Asma y otras alergias | Corticosteroides | Inhibición timo Insufic. córtico-suprarrenal Inmunodeficiencia |
| Hipertensión arterial | Reserpina | Disnea, anorexia, rinitis, etc. |
| | Guanetidina ⁴ | Posible ileus |
| Tuberculosis | Estreptomicina Hidracida del ac. isonico- tánico | Sordera Trastornos neurológicos |
| Psicosis, esquizofrenia | Clorpromazina | Peso corporal reducido. Cambios del comportamien- to. |
| | Idem y otros fenotiazíni- cos | Retinopatía |
| Paludismo | Primaquina y otros anti- malar. sintéticos | Pueden provocar hemólí- sis. |
| Drogomanías | Tabaco (nicotina) | Peso corporal reducido. In- toxicación nicotínica |
| | Morfina Heroína | Depresión respiratoria, sín- drome de abstinencia. Me- nor peso |
| | Barbitúricos | Depresión respiratoria. Trastornos metabólicos. |

1. Carbutamida (Nadisan), tolbutamida (Rastinón), clorpropamida (Diabinese), acetohexamida (Dimelor), tolclclamida o gliciclamida (Diaboral), glibenclamida (Euglucón), tolazamide (Tolinase), etc.
2. Tiouracilo, metil y propiltiouracilo, metimazol o tiamazol (Danantizol).
3. Fenacetina y derivados, pero especialmente ácido acetil salicílico (Aspirina) y derivados salicílicos.
4. Guanetidina (Ismelín).

la dosis, podría tener efectos oxitócitos.

5. Absorción involuntaria de tóxicos ambientales.

Como ha sido brevemente analizado por Palmisano y Polhill¹⁴⁸, la contaminación ambiental puede afectar también y en algunos casos en forma desastrosa al feto, antes siquiera de que haya tenido oportunidad de entrar, de modo directo, en contacto con el ambiente extrauterino.

Según parece, los metales pesados atraviesan la placenta y pueden fijarse en los tejidos del embrión y el feto. El plomo puede ocasionar esterilidad masculina y en la gestante puede provocar aborto en las primeras semanas o efectos teratogénicos o tóxicos en los fetos de mayor edad^{149, 151}. En la actualidad, la absorción del plomo puede pasar desapercibida, pues puede realizarse mediante bebidas destiladas en alambiques de plomo o que entraron en contacto con piezas de este metal o que estuvieron contenidas en recipientes de vidrio o de cerámica ricas en plomo o más simplemente por inhalación de humos de vehículos cuya gasolina es rica en residuos del metal.

El mercurio es otro de los metales que pueden ofrecer serios riesgos. Minamata¹⁵², describió una rara enfermedad, que ahora lleva su nombre y que apareció, en el Japón, en forma epidémica. Los principales trastornos eran: temblores, deterioro mental, sordera, ceguera y luego muerte. Las madres dieron a luz niños ciegos y con otras alteraciones neurológicas¹⁵³. Posteriormente se estableció que la epidemia se debía a la ingestión de pescados y mariscos de zonas acuáticas contaminadas con mercurio. Con posterioridad a la tragedia del Japón, se han registrado fenómenos semejantes por ingestión de carne de animales alimentados con granos u otras partes vegetales de sementeras en las que se habían empleado fungicidas mercúricos¹⁵⁴.

Efectos ambriotóxicos pueden producir no sólo los metales pesados sino también otras sustancias que contaminan el aire, los alimentos, el agua. Tienen particular importancia los insecticidas y yerbicidas fosforados, que aún para el adulto son bastante tóxicos y que esparcidos por el viento pueden ser inhalados por las embarazadas campesinas, por más que éstas no participen en las labores domésticas. También ofrece riesgo el humo de tabaco para madres que trabajan en lugares donde fuman mucho como bares y tabernas, lugares que por desgracia no siempre tienen buena ventilación. También ofrecen riesgos otros humos o gases de ambientes de trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. NARANJO, P.: Manual de Farmacosología: Reacciones indeseables por drogas. 2a. ed., Edit. Fournier, S.A., La Prensa Médica Mexicana, México, 1968.
2. BAKER, G.B.: The effects of drugs on the foetus. *Pharmacol. Rev.* 12: 37, 1960.
3. DONE, A.K.: Development pharmacology. *Clin. Pharmacol. Ther.* 5: 432, 1964.
4. LUCEY, J. & DRISCOLL, T.J.: Hazard to newborn infants of administration of long-acting sulfonamides to pregnant women. *Pediatrics.* 24: 498, 1959.
5. NHYAN, W.L.: Toxicity of drugs in the neonatal period. *J. Pediat.* 59: 1, 1961.
6. SUTHERLAND, J.M. & LIGHT, I.J.: The effect of drugs upon the developing foetus. *Ped. Clin. N. Am.* 12: 781, 1965.
7. BULGARELLI R.: Il danno iatrogeno in pediatria. *Min. Med.* 62: 3539, 1971.
8. STAMM, H.: Medicamentos en el embarazo. *Med. Klin.* 123: 49, 1971.
9. NARANJO, P. & DE NARANJO, E.: Embryotoxic effects of antihistamines. *Arzneim. Forsch.* 18: 183, 1968.
10. BULGARELLI, R.: L'influsso esercitato sul feto dalle malattie della gestante e dai trattamenti effettuati durante la gravidanza. Scritti in onore del Prof. E. Maurizio, in occasione del suo XXV anno di insegnamento, 440, 1962.
11. DELLA CELIA, G.: Vitamine e gravidanza. *Acta Vitamin. Enzymol.* 5: 179, 1967
12. DELLEPIANE, G.; CAPPETTI, C.A. & COLLA, G.: Patologia feto-neonatale. Ed. Min. Med. Torino, 1963.
13. VON HARNACK, G.A.; Problemi inerenti alla farmacoterapia e alla posologia del neonato. *Min. Ped.* 16: 1039, 1964.
14. SUMMER, J.Y.: Drug metabolism and inactivation in immature subjects. Atti XI Congresso Internazionale di Pediatria, Tokio, 1965.
15. SERENI, F.; PERLETTI, L.; MANFREDI, N. & MARINI, A.: La farmacologia degli antibiotici neonati. *Min. Ped.* 16: 1046, 1964.
16. HYTTEEN, F.E. & LEITCH, I.: The physiology of human pregnancy. Davis, Co. Filadelfia, 1965.
17. ASSALI, N.: Biology of gestation, 2 vol., Academic Press., 1968 (N.Y.).
18. ABOUL-KHAIR, S.: citado en Hytten, F.E. and Leitch, I.: The physiology of human pregnancy (pág. 175). F.A. Davis Co., Philadelphia, 1955.
19. COURRIER, R.: Endocrinologie de la gestation. Masson, París, 1945.
20. HOUSSAY, B.A. & colab.: Fisiología humana. 4a. ed. Edit. El Ateneo, Buenos Aires, 1969.
21. WRIGHT, S.: Applied physiology, 11a. edic. Oxford Univ. Press, Londres, 1965.
22. APOLO, L.A. & NARANJO, P.: Estudio del peso y estatura del recién nacido, en Quito, *Bol. Inform. Cient. Nac.*, 6: 295-302, 1953.
23. NARANJO, P.; CORNEJO, F. & BERMEJO, J.: El metabolismo basal en la embarazada y el feto. *Rev. Esp. Fisiol.*, 9: 221-241, 1953.
24. KING, K.C.; BUTT, J.; RAIVIO, K.; RAIHA, N.; ROUX, J.; TERAMO, K.; YAMAGUCHI, K. & SCHWARTZ, R.: Human maternal and fetal insulin response to arginine. *New Engl. J. Med.* 285: 607, 1971.
25. SNOECK, J.: Le placenta humain, Masson, 1958.
26. VILLEE: The placenta and foetal membranes, 1960.
27. KLOPPER, A. & DICZFALUSY, E.: Foetus and placenta. Blackwell scientific publications (Oxford), 1969.
28. PANIGEL, M.: Placental perfusion dans Wynn R.: Fetal homeostasis, vol. 4, Symposium in Princeton, Appleton Century Crofts, 1968 (N.Y.).
29. ALADJEM, S.: The early placenta, structure and function dans Fraser, F.C. and Mckusiok, V.A.: Congenital malformations, Third International Conference, The

- Hague, *Excerpta Medica*, 1970 (Amsterdam).
30. PANIGEL, M.: La perméabilité du placenta chez l'homme et certains primates non humains dans Tuchmann-Duplessis, H.: Malformations congénitales des mammifères, Colloque Pfizer á Amboise, Masson, 1970 (Paris).
 31. PANIGEL, M.: Etudes récentes sur la physiologie des échanges foeto-placentaires. *Rev. Prat.*, 22: 993, 1972.
 32. ENGELMANN, Ph. & TESCHER, M.: Placenta et médicaments. *Rev. Prat.*, 22: 1005, 1972.
 33. SMITHELLS, R.W. & MORGAN, D.M.: Transmission des médicaments par le placenta et l'allaitement. *Practitioner*, janvier 1970, 204, 1219, 14-19.
 34. FRIEND, D.G.: Drugs and the fetus. *Clin. Pharmacol. & Therap.* 4: 141, 1963.
 35. KAMESWARAN, L.; PENNEFATHER, J.N. & WEST, G.B.: Possible role of histamine in rat pregnancy. *J. Physiol.* 164: 138, 1962.
 36. WEST, G.B.: Drugs and rat pregnancy. *J. Pharm. & Pharmacol.* 14: 828, 1962.
 37. VAN, P.; G. R. y col.: Drug metabolizing activity of the human placenta. *Canad. J. Biochem* 46: 1057, 1968.
 38. UHER, J.; PECILE, E.; FINZI, F., dirs.: *The Foeto-Placental Unit*. Amsterdam Excerpta Medica Foundation, 1968.
 39. HAGERMAN, D.D.; En KLOPPER, A. y DICZFALUSY, E., dirs.: *Foetus and Placenta*. Oxford and Edinburg, Blackwell, Scientific Publications, 1969.
 40. PECILE, A.; En PECILE, A. y FINZI, C.; dirs.: *The Foeto-Placental Unit*. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1968.
 41. DIXON, R.L. y WILLSON, V.J.: Metabolism of hexobarbital and zoxazolamine by placental and fetal liver supernatant fraction and response to phenobarbital and chlordane treatment. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 172: 453, 1968.
 42. JUCHAU, M.R. y col.: Drug metabolizing systems in homogenates in human immature placentas. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 100: 348, 1968.
 43. BERTE, F. y col.: Ability of the placenta to metabolize oxazepam and aminopyrine before and after drug stimulation. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 182: 182, 1969.
 44. JUCHAU, M.R. y YAFFE, S.J.: En PECILE, A. y FINZI, C. dirs.: *The Foeto-Placental Unit*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1969.
 45. BULMER, D.: Esterase and acid phosphatase activities in the rat placenta. *J. Anat* 99: 513, 1965.
 46. JUCHAU, M.R.: Mechanism of drug biotransformation reactions in the placenta. *Fed. Proc.*, por publicarse.
 47. JAYLE, M.F.: *Hormonologie de la grossesse humaine*, Gauthier-Villars, Paris, 1965. (*Hormonology of human pregnancy*, Pergamon Press, London, 1965).
 48. DICZFALUSY, E.: in "The foeto-placental unit" Pecile A., Finzi C., *Excerpta Medica Internat. Congr. Series*, No. 183, 1969, p. 65.
 49. VELARDO, J.T.: *The endocrinology of reproduction*. Oxford University Press., New York, 1958.
 50. ZANDER, J.: Progesterone and its metabolites in the placental-foetal unit. *Proc. 2nd. Intern. Congr. Endocrinol.*, London, 1964. (*Exc. Med. Int. Congr. Ser. No. 83*, part I, pág. 715).
 51. DICZFALUSY, E.: Steroid metabolism in pregnancy and in the foeto-placental unit. In: *Proc. 2nd. Intern. Congr. Hormonal Steroids* (págs. 82-95). Milano, Italia 1.966.
 52. JAYLE, M.F.: Fonctions endocriniennes du placenta. *Rev. Prat.*, 22: 1015, 1972.
 53. KARJALAINEN, D.: *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 1968, 47, suppl. 10.
 54. WHITE, R.F.; HERTIG, A.T.; ROCK, J. & ADAMS, E.: *Carnegie Institute contributions to embryology* 1951, 34, 57.
 55. KHANSI, F.; MERKATZ, I. & SOLOMON, S.: The conversion of acetate to cholesterol in the fetus of the baboon and the transfer of cholesterol from mother to fetus. *Endocrinology*, 91 (1): 6, 1972.
 56. DICZFALUSY, E. & BENAGIANO, G.: 2nd Meeting of the Internat. Study Group for Steroid Hormones. *Research on steroids*, 1966, 2, 27.
 57. FRANSEN, V.A. & STAKEMANN, G.: *Acta Endocrinol.*, (Kbh), 1961, 38, 383.

58. FRANDSEN, V.A.: 2nd Meeting of the Internat. Study Group for Steroid Hormones. Research on steroids, 1966, 2, 7.
59. PANIGEL, M.: L'ultrastructure du placenta humain au premier trimestre dans Les avortements spintanés au premier trimestre et le placenta, Société Nationale pour l'étude de la stérilité et de la fécondité, Masson, 1967, Paris.
60. BRAMBELL, F.W.R.: The transmission of passive immunity from mother to young, North Holland Publ. Co., Amsterdam, 1970.
61. MACK, C.: Prenatal life, Third Symposium of Physiology and Pathology of Human Reproduction, Wayne State University Press, Detroit, 1970.
62. ADAMSONS, K.: Diagnosis and treatment of fetal disorders, International Symposium in Puerto Rico, Springer Verlag, Berlín, 1968.
63. NEW, D.A.T.: The culture of vertebrate embryos, Logos Press, Londres, 1966.
64. CAHEN, R.L.: Evaluation of the teratogenicity of drugs. Clin. Pharmacol. & Therap. 5: 480, 1964.
65. BLATTNER, R.J.; WILLIAMSON, A.P.; SIMONSEN, L. & ROBERTSON, N.: Teratogenesis with cancer chemotherapeutic agents. J. Pediat. 56: 285, 1960.
66. HARDYMENT, A.F.: Iatrogenic disease of the newborn infant. Canad. M.A.J. 86: 66, 1962.
67. PECK, H.M.: Preclinical evaluation of drugs for evidence of teratogenic activity. J. Pharm. Sc. 52: 1115, 1963.
68. BERGER, F.M.: Hazards of drugs in pregnancy. Brit. M. J. 1: 540, 1963.
69. WILSON, J.G. & WARKANY, J.: Teratology, Principles and Techniques. Univ. Chicago Press, Chicago, 1965.
70. CATO DAVID, J.: Fármacos y teratología. Univ. de los Andes, Fac. de Medicina, Mérida (Venezuela), 1970.
71. KALTER, N.: Experimental investigations on teratogenic action. Ann. N.Y. Acad. Sci. 123: 273, 1965.
72. WARKANY, J. & KALTER, H.: Congenital malformations, New Eng. J. Med. 265: 993-1001; 1046-1052, 1961.
73. MELLIN, G.: Fetal life study: prospective epidemiological study of prenatal influences on fetal development and survival, Conference on Research Methodology and Needs in Perinatal Studies, Chapel Hill, NC, 1963.
74. WARKANY, J.; BEAUDRY, P.H.; y HORNSTEIN, S.: Attempted abortion with aminopterin: Malformations of the child. Amer. J. Dis. 97: 274, 1959.
75. MILUNSKY, A. y col.: Methotrexate-induced congenital malformations J. Pediat. 72: 790, 1968.
76. WILKINS, L.: Masculinization of female fetus due to use of orally given progestins. JAMA 172: 1028, 1960.
77. BONGIOVANNI, A.M. y col.: Masculinization of the female infant associated with estrogenic therapy alone during gestation. J. Clin. Endocrinol. Metabo. 19: 1004, 1959.
78. BONGIOVANNI, A.M. y McPADDEN, A.J.: Steroids during pregnancy and possible fetal consequences. Fertil Steril. 11: 181, 1960.
79. MIRKIN, B.L. : Diphenylhydantion: Placental transport, fetal localization, neonatal metabolism and possible teratogenic defect. J. Pediat. 78: 329, 1971.
80. COHLAN, S.Q.: Fetal and neonatal hazards from drugs administered during pregnancy, New York J. Med. 64: 493, 1964.
81. APGAR, V.: Drugs in pregnancy. JAMA 190: 840, 1964.
82. BLEYER, W.A.: Studies on the detection of adverse drug reactions in the newborn. II. The effects of prenatal aspirin on newborn hemostasis. JAMA 213: 2049, 1970.
83. EARLE, R.J.: Congenital salicylate intoxication: report of a case. New Eng. J. Med. 265: 1003, 1961.
84. ABALLI, A.J.; LAMERENS, S.D.: Coagulation changes in the neonatal period and in early infancy. Pediat. Clin. N. Amer. 9: 785, 1962.
85. JACKSON, A.V.: Toxic effects of salicylates on the foetus and mother. J. Path. Bact. 60: 500, 1964.

86. MACKAY, R.J. & LUCEY, J.F.: Neonatology. *New Eng. J. Med.* 270: 1231, 1964
87. GILLETTE, J.R.: Factors effecting drug metabolism. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 179: 43, 1971.
88. FOUTS, J.R. & ADAMSON, R.H.: Drug metabolism in the newborn rabbit, *Science* 129: 897, 1959.
89. JONDORF, W.R., MAICKEL, R.T. & BRODIE, B.B.: Inability of newborn mice and guinea pigs to metabolize drugs, *Biochem. Pharmacol.* 1: 352, 1958.
90. SHORT, C.R. & DAVIES, L.E.: Perinatal development of drug-metabolizing enzyme activity in swine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 174: 185, 1970.
91. YAFFE, S.J.; RANE, A.; SJOQVIST, F.; BOREUS, L.O. & ORRENIUS, S.: The presence of a monooxygenase system in human fetal liver microsomes, *Life Sci.* 9: 1189, 1970.
92. JUCHAU, M.R.: Human placental hydroxylation of 3,4-benzpyrene during early gestation and at term. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 18: 665, 1971.
93. PELKONEN, O.; VORNE, M.; ARVELA, P.; JOUPPILA, P. & KARKI, N.T.: Drug metabolizing enzymes in human fetal liver and placenta in early pregnancy, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 27: (Suppl. 116) 7, 1971.
94. RANE, A. & ACKERMANN, E.: Metabolism of ethylmorphine and aniline in human fetal liver. *Clin. Pharmacol. and Ther.* 13: 663, 1972.
95. ACKERMANN, E.; RANE, A. & ERICSSON, L.E.: The liver microsomal monooxygenase system in the human fetus: Distribution in different centrifugal fractions. *Clin. Pharm. and Ther.* 13: 652, 1972.
96. BASU, T.K.; DICKERSON, J.W.T. & PARKE, D.V.: The effect of development on the activity of drug-metabolizing enzymes in the liver of the rat, *Biochem. J.* 119: 54, 1970.
97. LOWRY, O.H.; ROSEBROUGH, N.J.; FARR, A. & RANDALL, R.J.: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193: 265, 1951.
98. ACKERMANN, E.: Die Demethylierung von aminophenazon und codein in der leber des menschen, *Biochem. Pharmacol.* 19: 1955, 1970.
99. APPLEMANN, F.; WATTIAUX, R. & DE DUVE, C.: Tissue fractionation studies. 5. The association of acid phosphatase with a special class of cytoplasmic granules in rat liver, *Biochem. J.* 59: 438, 1955.
100. BAGINSKI, E.S.; FOA, P.P. & ZAK, B.: Determination of rat liver microsomal glucose-6-phosphatase activity. *Anal. Biochem.* 21: 201, 1967.
101. ZAMBONI, L.: Electron microscopic studies of blood embryogenesis in humans. I. The ultrastructure of the fetal liver. *J. Ultrastruct. Res.* 12: 509, 1965.
102. IMAI, Y.; ITO, A. & SATO, R.: Evidence for biochemically different types of vesicles in the hepatic microsomal fraction, *J. Biochem. (Tokyo)* 60: 417, 1966.
103. CHATTERJEE, I.B.; PRICE, Z.H. & MCKEE, R.W.: Biosynthesis of L-ascorbic acid in different sub-cellular fractions of prenatal and postnatal rat livers. *Nature (Lond.)* 207: 1168, 1965.
104. ACKERMANN, E.: Entaldylierung von athylmorphin und p-C-hydroxylierung von anilin in lebermikrosomen von menschen und von männlichen und weiblichen ratten. *Biochem. Pharm.* In press, 1972.
105. OLIVER, J.T.; BLUMER, W.F.C. & WITHAM, I.J.: Free ribosomes during maturation of rat liver. *Comp. Biochem. Physiol.* 10: 33, 1963.
106. POMP, H.; SCHNOOR, M. & NETTER, K.J.: Untersuchungen über die arzneimitteldemethylierung in der fetalen leber, *Dtsch. Med. Wochenschr.* 94: 23, 1232-1240, 1969.
107. FOUTS, J.R. & HART, L.G.: Hepatic drug metabolism during the perinatal period. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 196: 245, 1965.
108. LOKIBTZ, M.; DOWBEN, R. & HSIA, Y.: Studies on the effect of novobiocin on glyconyl-transferase. *Pediatrics* 32: 47, 1963.
109. SEGNI, G.; CORDONE, G.; GEMME, G. & MURIALDO, P.C.: Attivita della gluconio-6-fosfatasi nel fegato del neonato. *Clin. Ped.* 45: 629, 1963.
110. MARTONI, L.: Tossicità potenziale di comuni medicamenti dell' eta neonatale. *Rassegna Clinico-acient.* 12: 329, 1962.

111. WEISS, C.; GLAZKO, A.J. & WESTON, J.K.: Chloramphenicol in the newborn infant. A physiologic explanation of its toxicity when given in excessive doses. *New Engl. J. Med.* 262: 787, 1960.
112. BRODIE, B.B. & collab.: Drug metabolism in man: past, present and future. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 179: 11, 1971.
113. BRODIE, B.B.: Drug response in man. G.B.W. Wolstenholme & R. Porter, Eds.: J. & A. Churchill, London (England), 1967.
114. REID, W.D. & collab.: Hepatic microsis produced by a series halogenated hydrocarbons. *Pharmacologist* 12: 208, 1970.
115. VEST, M.F. & SALZBERG, R.: Conjugation, reactions in the newborn infant: The metabolism of para-amino-benzoic-acid. *Arch. Dis. Child.* 40: 97, 1965.
116. GARATTINI, S.: Drug-blood levels in human newborns. Abstract. Pharmacology-Toxicology Program Symposium, Washington, D.C. May 17-19, 1971.
117. DAVISON, C.: Salicylate metabolism in man. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 179: 249, 1971
118. WEST, J.R. y col.: Glomerular filtration rate, effective renal blood flow, and maximal tubular excretory capacity in infancy. *J. Pediat.* 32: 10, 1948.
119. RANE, A.; and ACKERMANN, E.: Evidence for drug metabolism in the human fetal liver. Studies in different cell fractions. Joint Meeting of the German and the Scandinavian Pharmacological Societies, Copenhagen, 1971, *Acta Pharmacol. Toxicol.* (Suppl.) (Kbh.) 29: 84, 1971. (Abst.)
120. GLADTKE, E.: Pharmacokinetic studies on phenylbutazone in children. *II Farmaco* 23: 897, 1968.
121. GLADTKE, E. y RIND, H. : *M Schr. Kinderheik.*, 113: 299, 1965.
122. REINICKE, C. y col.: Die wirkung von phenylbutazon und phenobarbital auf die amidopyrin-elimination, de bilirubin-gesamtkonzentration in serum and enige blutgerinnungsfaktoren bei neugeborenen Kinder. *Pharmacol. Clin.* 2:167, 1970.
123. ROHWEDDER, H.J. y col.: Untersuchungen über die pharmakokinetik von nalidixin säre bei kindern verschiedenen alters. *Z. Kinderheilk.* 109: 124, 1970.
124. SERENI, F. y col.: Pharmacokinetic studies with a long - acting sulfonamide in - subjects of different ages. *Pediat. Res.* 2: 29, 1968.
124. CORNBATH, M.: Unique metabolic adaptation in the fetus and newborn. *New Engl. J. Med.* 285: 631, 1971.
126. BLEYER, W.A. & BRECKENRIDGE, R.T.: Studies on the detection of adverse drug reactions in the newborn. The effects of prenatal aspirin on newborn hemostasis. *JAMA* 213: 2049, 1970.
127. BEVELANDER, G.; ROLLE, G.K. & COHLAN, S.Q.: The effect of the administration of tetracycline on the development of teeth *J. Dent. Res.* 40: 1020, 1961.
128. OLSON, C.A.; RILEY, H.D.: Complications of tetracycline therapy. *J. Pediat.* 68: 783, 1961.
129. NARANJO, P.: *Timo, Inmunición y Alergia. Impta. Univ. Central, Quito, 1969.*
130. NARANJO, P.; DE NARANJO, E.; ESCALERAS, R. & SAMANIEGO, E.: Inhibición del timo y el crecimiento por ACTH y corticoides. En: "Homenaje al Profesor B. Lorenzo-Velásquez". Edit. Oteo, Madrid, 1971.
131. NARANJO, E. de & NARANJO, P.: Trabajo aún no publicado.
132. GITLIN, D.: Development of immunity. *Memorias Congresos de Pediatría. Vol. 1: 37, Bogotá, 1970.*
133. BENNICHT, H. & JOHANSSON, S.G.: Structure and function of human immunoglobulin E. *Adv. Immunol.* 13: 1, 1971.
134. SPITZ, E.; GELFAND, E.W.; SHEFFER, A.L. & AUSTEN, K.F.: Serum IgE in clinical immunology and allergy. *J. All. Clin. Immunol.* 49: 337, 1972
135. MARLAND, R.: Citado por: *Drug in Pregnancy. M. Tribune* 4: 1, 1963.
136. WERNER, W.A. & collab.: Studies on the detection of adverse drug reactions in the newborn. Fetal exposure to maternal medication. *JAMA* 213: 2046, 1970.
137. ALMEIDA, I. & NARANJO, P.: trabajo aún no publicado.
138. ASTWOOD, E.B.: The use of antithyroid drugs during pregnancy. *J. Clin. Endocrinol.* 11: 1045, 1951.

139. ELPHINSTONE, N.: Thioracil in pregnancy. *Lancet* 1: 1281, 1953.
140. FISHER, W.D.; VOORHES, M.L. & GARDNER, L.I.: Congenital hypothyroidism in infant following maternal I.131 therapy. *J. Pediat.* 62: 132, 1963.
141. MONNET, P.; KALB, J. & PUJOL, M.: De l'influence nocive de l'isoniazide sur la produit de conception. *Lyon Med.* 38: 431, 1967.
142. POPERT, A.G.: Pregnancy and adrenocortical hormones. *Brit. M.J.* 1: 967, 1962.
143. WATSON, E.H. & SROW, R.M.: Streptomycin therapy. Effects on fetus. *JAMA* 137: 1599, 1948.
144. SACHS, J.J.; LABATE, J.S.: Dicumarol in the treatment of antenatal thromboembolic disease. *Amer. J. Obst. Gyn.* 57: 965, 1949.
145. LUCEY, J.F.: Fetal effects of drugs given to mother during pregnancy. Symposium on the Placenta, New York. *J. Pediat.* 1964.
146. RODRIGUEZ, S.U.; LEIKIN, S.L. & HILLER, M.C.: Neonatal thrombocytopenia associated with ante-partum administration of thiazide drugs. *New Engl. J. Med.* 270: 881, 1964.
147. BECKER, W.F. y SUDDUTH, P.G.: Hyperthyroidism and pregnancy. *Ann. Surg.* 149: 867, 1959.
148. PALMISANO, P.A.; POLHILL, R.B.: Farmacología fetal. *Clinicas Pediátricas de Norteamérica. Volumen Febrero: 3, 1972.*
149. HARDY, H.L.: What is the status of knowledge of the toxic effect of lead on identifiable groups in the population? *Clin. Pharmacol. Therap.* 7: 713, 1966.
150. KARLOG, O. y MOLLER, K.O.: Three cases of acute lead poisoning. Analyses of organs for lead and observation on polarographic lead determinations. *Acta Pharmacol.* 15: 8, 1968.
151. PALMISANO, P.A. y col.: Untaxed whiskey and fetal lead exposure. *J. Pediat.* 75: 869, 1969.
152. KURLAND, L.T. y col.: Minamata disease. *World Neurol.* 1: 379, 1960.
153. MATSUMOTO, H. y col.: Fetal Minamata disease. *J. Neuropath. Exper. Neurol.* 24: 563, 1965.
154. CURLEY, A. y col.: Organic mercury identified as cause of poisoning in humans and hogs. *Science* 172: 65, 1971.



En infecciones resp

protomicina