

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

## PASO PLACENTARIO DE DROGAS

Dr. Jorge Dagnino S.

La mayoría sino todas las drogas administradas a la madre durante el embarazo cruzan la placenta llegando al feto con efectos deletéreos efectivos o potenciales. En los primeros meses del embarazo la consecuencia más temida es la teratogenia. Hacia el final la preocupación se centra en los efectos de las drogas sobre el progreso normal del trabajo de parto y parto, y en la alteración de la capacidad del recién nacido para adaptarse al brusco cambio ambiental.

Sobre este último punto concentraremos la atención, discutiendo aquellos factores que influyen sobre el paso placentario de distintas drogas y su repercusión fetal. Nos referiremos fundamentalmente a la acción directa de las drogas, mencionando tan sólo los efectos indirectos a través de una alteración en la homeostasis materna.

La interacción de factores es compleja. Además de las características físico-químicas de una determinada droga existen factores maternos y fetales de distinta índole que van a determinar la cantidad de droga que llegará al SNC fetal u otros órganos. (Fig. Nº1).

A esta variedad y complejidad se agrega la escasez de trabajos bien controlados que permitan ir discriminando y, a excepción, prácticamente de los anestésicos locales en los últimos años, de estudios farmacocinéticos que permitan correlacionar los efectos de las distintas drogas en forma cuantitativa.

### PASO PLACENTARIO

El paso de las drogas a través de la placenta es fundamentalmente un proceso de difusión pasiva, existiendo otros cuya importancia no ha sido determinado como sería el transporte activo o el metabolismo placentario.

La difusión pasiva puede ser descrita por la conocida ecuación de Fick:

$$Q/T = K \frac{A (C_m - C_f)}{D}$$

En que:

Q/T = Cantidad que difunde en unidad de tiempo

K = Constante de difusión

A = Superficie de difusión

C<sub>m</sub> = Concentración materna (arteria uterina)

C<sub>f</sub> = Concentración fetal (arteria umbilical)

D = Grosor de la membrana

La influencia de la superficie y del grosor de la "barrera" placentaria es aparente pero poco se sabe de su importancia específica y menos aún de sus cambios en distintas patologías como diabetes o toxemia. Por ello nos circunscribiremos a la discusión de la constante de difusión y la gradiente de concentración transplacentaria.

CONSTANTE DE DIFUSION: particular a cada droga, depende de distintos factores: peso molecular, configuración espacial de la molécula, solubilidad lipídica, grado de ionización y unión proteica.

A menor PM mayor facilidad de difusión. La casi totalidad de las drogas utilizadas en anestesia obstétrica tienen PM menor de 500 y por lo tanto pasan rápidamente.

Dos factores son decisivos probablemente: la solubilidad lipídica y el grado de ionización. El paso será más fácil mientras mayor sea la solubilidad lipídica y en forma interdependiente, mientras mayor proporción de la droga se encuentre no ionizada.

Es la droga libre la disponible para el paso placentario de manera que la unión proteica puede jugar un rol importante. Vale la pena destacar aquí la eventualidad de saturación de los sitios de unión, hecho que se ve reflejado en la disminución del porcentaje de droga unida a proteínas a medida que la concentración total aumenta. También es atinente mencionar la posibilidad que una segunda droga desplaze a la primera de sus sitios de unión quedando más droga libre disponible.

A pesar de su nombre la constante de difusión variará en forma significativa con los cambios de pH maternos y fetales al modificarse el grado de ionización y la unión proteica. La mayoría de las drogas usadas en anestesia obstétrica son ácidos o bases débiles, con un pK alrededor del pH corporal: al disminuir el pH aumenta la proporción de droga ionizada o no difusible y vice-versa. Sin embargo, podría especularse que si bien la disminución del pH aumenta la forma ionizada, disminuye por otro lado la proporción de unión proteica, efecto que se opondría al anterior en términos de cantidad neta de droga "transferible" ofrecida a la placenta. Por otro lado este hecho hace posible un "atrapamiento" en el feto al tener éste, normalmente, un pH menor que el materno; esta diferencia se acentuará en casos de acidosis fetal. Nuevamente aquí la contrapartida, pues en la circulación fetal, con acidosis relativa o absoluta, una mayor proporción de la droga ionizada limitaría el paso a través de la barrera hematoencefálica que se comportaría en forma semejante a la placentaria y de esta manera disminuiría la cantidad de droga en el SNC fetal.

Prácticamente todas las drogas usadas con fines analgésicos o anestésicos en obstetricia tienen un PM bajo 500, un bajo grado de ionización a pH normal y alta solubilidad lipídica y por lo tanto cruzarán rápidamente la placenta influyendo entonces, en forma preponderante, la gradiente de concentración. La excepción la representan los relajantes musculares que atraviesan muy lentamente la placenta por su alto grado de ionización.

GRADIENTE DE CONCENTRACION TRANSPLACENTARIA: se refiere fundamentalmente a la diferencia de concentración de droga libre, no ionizada y que determinará no sólo la rapidez del paso placentario sino que también el sentido.

La concentración materna en arteria uterina va a depender de aquellos factores farmacocinéticos que ya analizamos en un capítulo anterior en relación a anestésicos locales pero que se aplican a otras drogas administradas por vía parenteral y con algunas diferencias a los agentes inhalatorios. Mencionaremos aquí aquellos factores: dosis y vía de administración, redistribución, biodegradación y excreción. Es necesario resaltar la importancia del perfil en el tiempo: mientras mayor concentración se ofrezca por tiempo más prolongado a la placenta, mayor CANTIDAD de droga llegará a la circulación fetal. Una aplicación teórica de este concepto es la inyección de tiopental inmediatamente antes de una contracción uterina: la disminución del flujo placentario provocada por ésta coincidiría con el "peak" plasmático de la droga limitando así la cantidad que llega al feto.

Pero no son estos los únicos factores determinantes. En último término interesa la concentración de droga en aquellos órganos donde ejercerá su acción principal, en este caso, delérea (fundamentalmente SNC y Cardiovascular). Esta concentración no sólo depende del nivel sanguíneo arterial sino que también del flujo y la solubilidad tisular de la droga. Así podemos discutir la redistribución fetal, metabolismo fetal y del recién nacido, e interacción de drogas.

REDISTRIBUCION FETAL: la concentración en vena umbilical no refleja la concentración de droga que llegará al SNC. La principal razón es el llamado "efecto de primer paso": hasta un 85% del flujo venoso umbilical pasa por el hígado fetal donde una fracción significativa puede ser retenida hecho que ha sido demostrado para el halotano, lidocaína y tiopental. Para este último, en fetos de ovejas, se demostró una captura de hasta un 50% de la dosis inyectada.

La concentración cae aún más por dilución. Una primera disminución, la más importante, ocurre en cava inferior al mezclarse con sangre proveniente de extremidades inferiores y vísceras pélvicas; la segunda acontece a nivel cardíaco.

Sobre la distribución tisular fetal la información es escasa pero parece ser no uniforme y no necesariamente similar a la materna. El caso del diazepam es el más ilustrativo pues se concentra en cerebelo y médula en concentraciones que exceden las de sangre materna.

Otros factores pertinentes y sobre los cuales la información es aún menor o inexistente incluyen la permeabilidad relativa de membranas, diferencias en flujos regionales, excreción renal a líquido amniótico y recirculación, etc.

METABOLISMO FETAL Y DEL RECIEN NACIDO: es conocida la menor actividad metabólica del hígado del recién nacido o de otros sistemas enzimáticos. Para el caso de los anestésicos locales por ejemplo, la hidrólisis de aquellos de tipo éster está prolongada y el  $T/2$   $\beta$  (en horas) de algunos tipo amida, que podemos ver en la Tabla N°1, está prolongado, existiendo diferencias importantes entre los distintos agentes (4). Otros investigadores sin embargo no han encontrado diferencias significativas en las curvas plasmáticas maternas y fetales para los mismos agentes (13 y 18).

Existe entonces la posibilidad que la concentración de una determinada droga en la sangre fetal pueda permanecer en niveles elevados por un período prolongado. El problema se hará más aparente cuando se utilizan dosis repetidas.

Vale la pena mencionar aquí la posibilidad de toxicidad por metabolitos que con cierta frecuencia es mayor que la de la droga original.

INTERACCION DE DROGAS: ella puede resultar en un aumento o disminución de la efectividad y/o toxicidad de una droga. Los mecanismos pueden ser múltiples: inducción enzimática, competencia por sitios de unión a proteínas o de vías metabólicas, etc.

Vemos entonces que la cantidad de factores involucrados en el tema es muy amplia y con muchas interrogantes. Como ya mencionamos, si bien la literatura pertinente es extensa, aquellos trabajos bien controlados o completos y que permiten caracterizar el perfil farmacocinético materno y fetal de una droga son escasos, refiriéndose la mayoría a anestésicos locales. Casi todos se limitan a administrar una droga a la madre en trabajo de parto y a observar luego sus efectos sobre el Apgar del recién nacido, para luego correlacionar estadísticamente la dosis, vía de administración y el

tiempo transcurrido entre la administración de la droga y el parto. La evaluación del recién nacido basándose en el test de Apgar resultó ser poco sensible lo que hizo concluir, por ejemplo, que las anestésias regionales no producían efectos directos sobre el recién nacido. Otros índices como la evaluación de gases en sangre o las características de la respiración tampoco permiten discriminar finas alteraciones del recién nacido. Con la introducción de la denominada evaluación o escala neuroconductual de Brazelton, y la más conocida modificación de Scanlon, se pudo detectar cambios bastante más sutiles. Fue la aplicación del test de Scanlon que permitió a éste y su grupo encontrar alteraciones en recién nacidos cuyas madres habían recibido una peridural, y correlacionar estas alteraciones con los niveles plasmáticos detectados y además diferenciar entre distintos anestésicos locales. Si bien el significado pronóstico de estas alteraciones no ha sido dilucidado, su existencia es un llamado de alerta y, reiterando, ha permitido discriminar efectos de distintas drogas y técnicas lo que no había sido posible utilizando sólo el test de Apgar.

Por último debemos agregar que las drogas administradas a la madre durante el trabajo de parto pueden interferir con la evaluación del feto. Normalmente el ritmo cardíaco fetal es irregular, vale decir con intervalos P-P ó R-R en el ECG que no son iguales. Un ECG fetal regular es signo de sufrimiento fetal y acidosis. Sin embargo, la abolición de la irregularidad del ritmo puede ser causada por distintas drogas, entre ellas los anestésicos locales, narcóticos, atropina, fenotiazinas, diazepam y sulfato de magnesio. Los anticolinérgicos, particularmente la atropina, al inducir una taquicardia fetal, puede enmascarar desaceleraciones que tuviesen significado diagnóstico.

Nos referiremos ahora a drogas o grupos de drogas específicos:

#### 1) NARCOTICOS

No hay duda que pasan rápidamente la placenta con marcados efectos sobre el recién nacido, causando depresión respiratoria y alteraciones neuroconductuales que pueden durar hasta 24 horas.

Si bien pareciera que la meperidina causaría menor depresión que la morfina, la escasez de datos fidedignos debe hacernos partir de la base que dosis equianalgésicas causarán grados semejantes de depresión. No hay acuerdo tampoco sobre la importancia del intervalo entre administración de la droga y parto. Para la meperidina IM por ejemplo, la depresión es máxima cuando este intervalo es de 1 a 3 hrs., y mínima cuando es menor de 1 hora.

El perfil farmacocinético de la droga EV muestra un nivel plasmático fetal máximo a los 4-5 minutos para caer luego en forma paralela a los de la madre. Se planteó entonces que la normeperidina, metabolito que ha mostrado mayor efecto depresor, explicase las alteraciones más tardías.

Si bien su uso ha disminuído francamente creemos que los narcóticos no debieran utilizarse sin contar con un antagonista, específicamente naloxona. Esta debiera limitarse a tratar la depresión respiratoria del recién nacido y no ser administrada en forma simultánea con el narcótico.

## 2) SEDANTES Y TRANQUILIZANTES

Incluyendo barbitúricos, fenotiazinas y benzodiazepinas. Todos cruzan rápidamente la placenta causando depresión del recién nacido y sin contar con antagonistas farmacológicos efectivos. Frecuentemente se han usado en forma combinada causando depresión aditiva. Muchas veces la combinación se produce sin intención al usar Torecán (tioridazina) como antiemético.

En nuestro medio la droga de este grupo más utilizada durante el trabajo de parto es, quizás, el diazepam. Dosis inferiores a 10 mgs. parecen ser bastante seguras. Dosis mayores provocan efectos discernibles en el recién nacido: letargia, hipotonía y alteraciones de la termoregulación. Además, como ya mencionamos, hace perder la variabilidad del ritmo cardíaco fetal.

De los barbitúricos nos ocuparemos fundamentalmente del tiopental mencionando que todos pasan rápidamente la



placenta con efectos depresores prolongados proporciona les a la dosis.

El tiopental, luego de su inyección endovenosa ha sido detectado en vena umbilical a los 45 segundos. Concentraciones venosas máximas se alcanzan entre 90 y 120 segundos, momento en que se aproximan al equilibrio materno-fetal. Sin embargo, estos niveles venosos iniciales elevados se correlacionan poco con el estado neonatal y con niveles en SNC debido fundamentalmente al "efecto del primer paso" por el hígado y la dilución sanguínea, hechos que ya mencionamos.

Como los niveles de tiopental en vena umbilical caen rápidamente se ha sugerido retardar el nacimiento hasta 10 minutos para minimizar la depresión. Sin embargo, a pesar de la caída de los niveles plasmáticos, el paso placentario de tiopental persiste mientras exista gradiente y además aumenta el de otras drogas anestésicas administradas durante este período, especialmente los agentes inhalatorios. En estas condiciones probablemente el tiempo óptimo para la extracción del feto sea entre los 6 y los 9 minutos. Dosis inferiores a 4 mgs/kg. parecen seguras, sin alteración del test de Apgar a los 5', pero sí con modificaciones neuroconductuales que persisten hasta más allá de 24 horas.

## KETAMINA

También pasa rápidamente la placenta. En dosis de 2 mgs/kg. produce no sólo depresión respiratoria del recién nacido sino además rigidez muscular generalizada. Usado en dosis totales inferiores a 1 mg/kg. no hay alteración del Apgar pero sí neuroconductuales, que parecen ser menos importantes que aquellas detectadas con tiopental (4 mg/kg.) y de menor duración. Recientemente se ha sugerido el uso de una técnica balanceada de inducción con tiopental y ketamina.

#### 4) AGENTES INHALATORIOS

Todos ellos cruzan rápidamente al feto. Su efecto sobre el recién nacido dependerá de la concentración administrada y el tiempo transcurrido. Usados en concentraciones subanestésicas (N<sub>2</sub>O al 30-50%, enflurano 0,25-1,00%, halotano 0,2-0,4%) no se asocian a depresión neonatal importante a pesar de tiempos bastantes prolongados de administración.

#### 5) RELAJANTES MUSCULARES

En dosis habituales son seguros ya que atraviesan con dificultad la placenta. Sin embargo anestesiadas con dosis repetidas pueden asociarse con paso al feto de suficiente droga como para causar efectos clínicamente aparentes.

#### 6) ANESTESICOS LOCALES

Ya en 1961 Bromage encontró lidocaína en vena umbilical. Posteriormente se ha demostrado el paso placentario de todos los anestésicos locales. Los estudios farmacocinéticos se limitan a los tipos amida por la dificultad técnica de determinar niveles plasmáticos que caen muy rápidamente en los de tipo éster.

La concentración en la arteria uterina dependerá de aquellos factores farmacocinéticos maternos ya discutidos. Adquieren importancia al respecto sólo la vía peridural y la paracervical, ésta prácticamente abandonada en la anestesia obstétrica.

Establecido el gradiente de concentración la cantidad de anestésico local que pasará al feto dependerá de las características físico-químicas de ellos. En la Tabla N<sup>o</sup>2 podemos ver una comparación de anestésicos de uso habitual en obstetricia. Son estas características las que determinan el cociente feto/materno que es un índice de la cantidad de anestésico que pasará al feto

cuando el gradiente de concentración transplacentario es comparable. Los valores indicados son promedios pues existe una gran variabilidad en la literatura. Razones para ello hay muchas, planteándose entre otras: diferencia entre concentración plasmática y sanguínea, arterial y venosa, diferencias de pH, metabolismo placentario, corto-circuitos placentarios y diferencias en la unión proteica materna y fetal.

Ya en la circulación fetal no hay datos cuantitativos que permitan discriminar entre los distintos anestésicos locales en lo que a redistribución se refiere. La velocidad de biodegradación y excreción probablemente sea menor que la de la madre, especialmente la de mepivacaína.

Estos conceptos se correlacionan con los hallazgos clínicos de evaluación neonatal. Niveles plasmáticos de vena umbilical mayor de 2,5 mgs/ml. se correlacionan con depresión neonatal (bajo puntaje de Apgar) cuando se usó lidocaína y mepivacaína. Usando la evaluación neuro-conductual se encontraron alteraciones que se prolongaron de 8-24 hrs. usando lidocaína y mepivacaína por vía peridural (15). En cambio con bupivacaína y cloroprocaína, también en peridural para parto vaginal, no se encontraron dichas alteraciones (16). A igual conclusión llegan otros investigadores usando anestesia epidural con bupivacaína para operación cesárea, en la que las dosis y niveles plasmáticos alcanzados fueron significativamente mayores (11).

Estos datos hacen actualmente de la bupivacaína la droga de elección para anestesia epidural en obstetricia, con mayor razón si tomamos en cuenta las características del bloqueo que proporciona. La etidocaína también tiene ventajas si consideramos las características de su paso placentario pero su mayor bloqueo motor hace de ella una elección secundaria. La cloroprocaína por otro lado tiene como problema, en anestesia obstétrica, su corta duración ya que su rápida hidrólisis limita el paso placentario y sus efectos sobre el recién nacido.

## RESUMEN Y CONCLUSION

Se discuten factores generales que determinan la repercusión neonatal directa de drogas utilizadas en la madre incluyendo no sólo el paso placentario sino que además factores maternos y fetales. En una segunda parte se discuten drogas o grupos de drogas específicos.

La evaluación neuroconductual del recién nacido, a pesar del desconocimiento de su significado pronóstico que podría ser nulo, pone énfasis en la posibilidad cierta de causar iatrogenia en el recién nacido con técnicas y drogas que aparecían como inocuas desde este punto de vista.

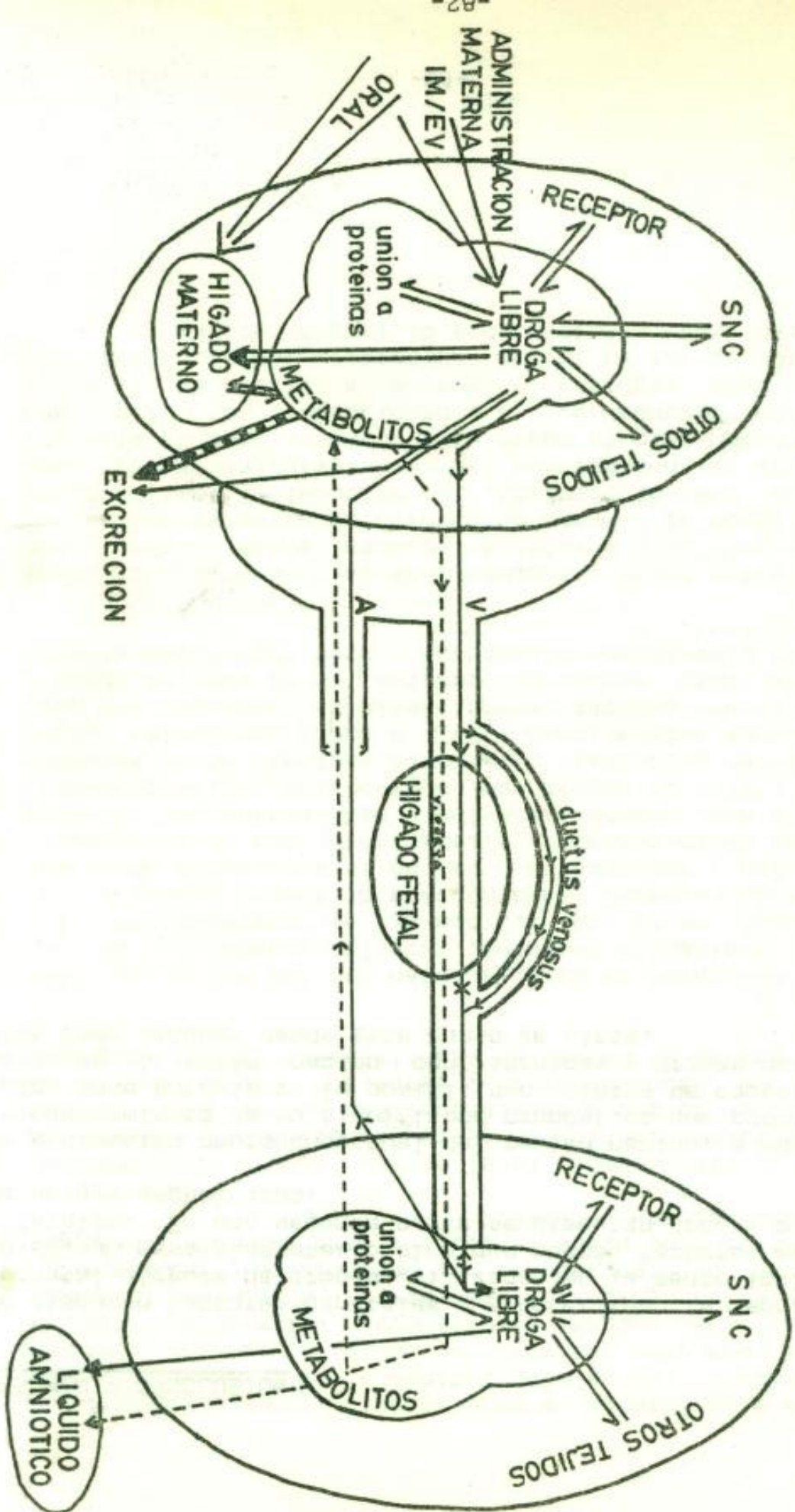


Fig. No 1: Complejidad y multiplicidad de factores que intervienen en el paso placentario de drogas.

Modificada de Alper (2)

TABLA N° 1

ANESTESICOS LOCALES: DIFERENCIA MATERNO-FETAL DE T/2 B

	MATERNO	FETAL
LIDOCAINA	1,6	3 hrs.
MEPIVACAINA	1,9	9
BUPIVACAINA	3,5	12

Tomado de Brown<sup>4</sup>.

TABLA N° 2

FACTORES QUE DETERMINAN PARTICIÓN FETO/MATERNA

	pKa	% no ionizado a pH 7,4	% unión proteica	Solub. lipídica (n-heptano. pH7,4)	F/M
LIDOCAINA	7,9	24	64	2,9	0,54
MEPIVACAINA	7,6	39	77	0,8	0,70
BUPIVACAINA	8,1	17	95	27,5	0,32

Modificado de Ralston<sup>14</sup>.

1. ALPER, M.H.  
Drugs: from mother to newborn.  
ASA Annual Refresher Course Lectures.  
1976.
2. ALPER, M.H.  
What drugs cross the placenta and  
what happens to them in the fetus.  
ASA Refresher Courses in Anesthe  
siology 4 (1):1, 1976.
3. BONICA, J.J.  
"Principles and Practice of Obstetric  
Anesthesia and Analgesia".  
1st. Ed. Blackwell, Oxford, 1967.
4. BROWN, WU. Y COLABORADORES.  
Newborn blood levels of lidocaine  
and mepivacaine in the first post-  
natal day following maternal epidural  
anesthesia.  
Anesthesiology 42:698, 1975.
5. ELLINGSON, A. Y COLABORADORES.  
Transplacental passage of ketamine  
after intravenous administration.  
Acta Anaesth. Scand. 21:41, 1977.
6. FINSTER, M.  
The placental transfer of drugs.  
En "The Anesthesiologist, Mother  
& Newborn".  
Shnider, S.M. & Moya, F. (Editores)  
Cap. 2 Williams & Wilkins,  
Baltimore, 1974.

7. GUTSCHE, B.  
Perinatal pharmacology.  
ASA Annual Refresher Course Lectures,  
1978.
8. KOSAKA, Y. Y COLABORADORES.  
Intravenous Thiobarbiturate Anesthesia  
for Cesarean Section.  
Anesthesiology 31:489, 1969.
9. LITTLE, B. Y COLABORADORES.  
Study of ketamine as an obstetric  
anesthetic agent.  
Amer. J. Obst. & Gynec. 113:247,  
1972.
10. MANDELLI, M. Y COLABORADORES.  
Placental transfer of diazepam and  
its disposition in the newborn.  
Clin. Pharm. Ther. 17:564, 1975.
11. MC. GUINNESS, G.A. Y COLABORADORES.  
Epidural anesthesia with bupivacaine  
for cesarean section: neonatal blood  
levels and neurobehavioral responses.  
Anesthesiology 49:270, 1978.
12. MIRKIN, B.L.  
Maternal and fetal distribution of  
drugs in pregnancy.  
Clin. Pharm. Ther 14:643, 1973.
13. MAGNO, R. Y COLABORADORES.  
Anesthesia for cesarean section IV:  
Placental transfer and neonatal  
elimination of bupivacaine following  
epidural analgesia for elective  
cesarean section.  
Acta Anaesthesiol. Scand. 20:141,  
1976.



14. RALSTON, D.A. Y SHNIDER, S.M.  
The fetal and neonatal effects of regional anesthesia in obstetrics.  
Anesthesiology 48:34, 1978.
15. SCANLON, J.W. Y COLABORADORES.  
Neurobehavioral response of newborn infants after maternal epidural anesthesia.  
Anesthesiology 40:121, 1976.
16. SCANLON, J.W. Y COLABORADORES.  
Neurobehavioral responses and drug concentrations in newborn after maternal epidural anesthesia with bupivacaine.  
Anesthesiology 45:400, 1976.
17. SHIER, R.W. Y COLABORADORES.  
Placental transfer of meperidine Part II. Amer. J. Obst. & Gynec. 115:556, 1973.
18. SHNIDER, S.M. Y WAY, E.L.  
The kinetics of transfer of lidocaine (xylocaine (R)) across the human placenta.  
Anesthesiology 29:944, 1968.
19. YAFFE, S.J. Y JUCHAU, M.R.  
Perinatal Pharmacology.  
Ann Rev Pharmacol. 14:219, 1974.