



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Paso de fármacos a través de placenta.

Placental drug transfer.

Autor/es

Érica Pereira Cândido

Director/es

José J. Aramayona Alonso

Facultad de Veterinaria

2021/2022

INDICE.

1. RESUMEN	4
2. ABSTRACT	4
3. INTRODUCCIÓN	6
4. OBJETIVOS	7
5. METODOLOGÍA	8
6. ESTRUCTURA DE LA PLACENTA	9
7. MECANISMOS DE TRANSPORTE DE FÁRMACOS EN PLACENTA	10
7.1. Difusión pasiva.....	10
7.1.1. Propiedades del fármaco que afectan al transporte.....	10
7.1.2. Propiedades de la placenta que afectan al transporte.....	11
7.2. Difusión facilitada.....	12
7.3. Transporte activo.....	12
7.3.1. Glucoproteína P.....	12
7.3.2. BCRP (Breast Cancer Resistant Protein).....	13
7.3.3. OATPs (Organic Anion-Transporting Polypeptides).....	13
7.3.4. OCTs (Organic Cation Transporters).....	14
7.3.5. Transportadores de nucleósidos.....	14
7.3.6. Transportadores de monoaminas.....	15
7.4. Endocitosis y exocitosis.....	15
8. METABOLISMO PLACENTARIO	16
9. FARMACOCINETICA	17
9.1. Farmacocinética materna.....	17
9.2. Farmacocinética fetal.....	18
9.3. Curvas generales de farmacocinética materno-fetal.....	18
9.3.1. Curva tipo I.....	18
9.3.2. Curva tipo II.....	19
9.3.3. Curva tipo III.....	19
10. PASO A TRAVÉS DE PLACENTA DE FÁRMACOS	20
10.1. Agentes quimioterápicos.....	20
10.2. Agentes hipoglucemiantes.....	21

10.3.	Agentes cardiovasculares.	22
10.4.	Anticoagulantes.	23
10.5.	Agentes anticolinérgicos.	24
10.6.	Agentes anticonvulsivantes.	25
10.7.	Benzodiacepinas.	25
10.8.	Agentes analgésicos.	26
10.9.	Antibióticos.	28
10.10.	Agentes anestésicos.	28
	Agentes de inducción.	28
	Anestésicos inhalatorios.	29
	Anestésicos locales.	29
	Agentes bloqueantes neuromusculares.	30
11.	CONCLUSIONES.	30
12.	CONCLUSIONS.	31
13.	VALORACIÓN PERSONAL.	32
14.	BIBLIOGRAFÍA.	33

1. RESUMEN

La visión clásica de la placenta como una barrera, es decir, un órgano capaz de proteger al feto de la acción de sustancias xenobióticas, ha ido cambiando a lo largo de los años gracias al estudio de la farmacocinética de moléculas individuales, al conocimiento de los mecanismos implicados en el paso de moléculas a través de las membranas biológicas y a la aparición y estudio de algunos desgraciados accidentes como el de la talidomida, o los efectos del consumo de alcohol y drogas psicotrópicas durante la gestación, etc. En consecuencia, se ha ido creando una creciente conciencia sobre la peligrosidad del consumo de fármacos durante la gestación, en especial en aquellas etapas que implican un mayor riesgo, como el periodo de organogénesis.

No obstante, una buena parte de los medicamentos comercializados para su uso en humanos y animales no aportan datos directos sobre su seguridad al ser administrados durante la gestación en la especie de destino y dejando en manos del clínico la decisión sobre su uso. Se hace por tanto imprescindible el conocimiento de los mecanismos implicados en el paso de sustancias xenobióticas de la madre al feto, así como del papel que desempeña la placenta en este paso.

Por todo ello, en este trabajo de fin de grado se describen los mecanismos básicos que regulan el paso de fármacos a través de la placenta. Algunos de ellos pueden resultar obvios como el flujo de sangre o la naturaleza físico-química del fármaco, siendo otros menos evidentes, como el papel de la placenta en el metabolismo de sustancias. Consta así, de dos partes, una donde se expone de forma general cuestiones relacionadas con la placenta como órgano, así como sus mecanismos y funciones y, finalmente, algunos ejemplos de fármacos utilizados en situaciones y enfermedades determinadas.

2. ABSTRACT.

The classical view of the placenta as a barrier, that is, an organ capable of protecting the fetus from the action of xenobiotic substances, has been changing over the years thanks to the study of the pharmacokinetics of individual molecules, the knowledge of the mechanisms involved in the passage of molecules through biological membranes and the appearance and study of some unfortunate accidents such as that of thalidomide, or the effects of alcohol and psychotropic drug consumption during gestation, etc. As a result, there has been a growing awareness of the dangers of drug use during pregnancy, especially in those stages that involve a greater risk, such as the period of organogenesis.

However, many of the drugs marketed for use in humans and animals do not provide direct data on their safety when administered during gestation in the target species, leaving the decision on

their use in the hands of the clinician. It is therefore essential to know the mechanisms involved in the passage of xenobiotic substances from the mother to the fetus, as well as the role played by the placenta in this passage.

For all these reasons, this thesis describes the basic mechanisms that regulate the passage of drugs through the placenta. Some of them may be obvious, such as blood flow or the physicochemical nature of the drug, while others are less obvious, such as the role of the placenta in the metabolism of substances. It thus consists of two parts, one in which issues related to the placenta as an organ, as well as its mechanisms and functions, are presented in a general way, and finally, some examples of drugs used in certain situations and diseases.

3. INTRODUCCIÓN.

La placenta es un órgano transitorio que permite la separación de las circulaciones sanguíneas materna y fetal gracias a la interposición de una o varias capas de tejido, dependiendo de la especie que se estudie. Su diseño permite el intercambio de oxígeno y nutrientes hacia el feto y de desechos hacia la madre. Esta separación física entre madre y feto hizo que la placenta fuese considerada también una barrera.

Otras zonas anatómicas, como la barrera hematoencefálica están diseñadas como sistema de protección frente a sustancias extrañas. Sin embargo, el diseño de la placenta no está dirigido hacia la protección frente a xenobióticos, sino en sentido contrario, como una zona en la que debe realizarse un intercambio muy eficiente de materiales entre la madre y el feto. Por desgracia este hecho quedó demostrado a finales de 1960 por el nacimiento de bebés con malformaciones, asociado al consumo de talidomida durante la gestación, periodo en el que se empezó a discutir que la placenta no era realmente una barrera que evitase el paso hasta el feto de fármacos administrados a la madre y a estudiarse el mecanismo por el que transcurría este paso. Así, muchos otros estudios dejaron en manifiesto que otras sustancias como el alcohol, el plomo, la morfina, las drogas psicotrópicas y un largo etcétera eran capaces de travesar la placenta pudiendo afectar al desarrollo del embrión (Tetro et al. 2018). Sin embargo, hoy en día se aprecia un aumento considerable del consumo de medicamentos a lo largo de la gestación (Roa et al. 2012) con diferentes fines, siendo la placenta un órgano más donde se aprecian tanto las consecuencias terapéuticas como los efectos adversos implicando una exposición al feto, pudiendo dar lugar a teratogenicidad.

Por todo esto es importante conocer la implicación de la anatomía y funcionamiento de la placenta, no solo por las funciones que tiene de intercambio de sustancias o de excreción de productos de desecho, ni tanto por su función endocrina a través de hormonas peptídicas y esteroideas o de inmunización para evitar el rechazo del embrión por parte de la madre al comienzo (Roa et al. 2012), sino también por la función de protección del feto a diferentes xenobióticos a través de mecanismos presentes en la misma como la difusión pasiva, facilitada o por transporte activo donde destacan los transportadores ABC, pudiendo así dar lugar a decisiones terapéuticas efectivas minimizando el riesgo de efectos adversos tanto en la madre como en el feto (Włoch, Pałasz y Kamiński, 2009).

4. OBJETIVOS.

Objetivo general:

- Visualizar la importancia y las implicaciones de la aplicación de fármacos durante la gestación por los posibles efectos adversos que pueden suponer hacia el feto.

Objetivos específicos:

- Describir la fisiología de los fenómenos básicos presentes en la placenta y que permiten o dificultan el paso de fármacos de manera general.
- Explicar las características farmacocinéticas de diversos fármacos en relación con la placenta y los posibles efectos en el feto de las medicaciones imprescindibles para el tratamiento de enfermedades crónicas o situaciones que requieren de la administración de medicamentos de manera indispensable.

5. METODOLOGÍA.

En este trabajo se ha realizado una revisión sistemática de artículos de diferentes bases de datos y revistas, así como de libros de interés en la biblioteca de la Universidad de Zaragoza, sobre el tema en cuestión, el paso de fármacos a través de placenta.

La búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo a través de la base de datos Medline usando PubMed. Primero se realizó una búsqueda más general del tema a través de los términos 'placental transfer'; 'drug placental transfer', donde se encontraron más de 6000 artículos viéndose una clara evolución sobre el interés en el tema. Dado el alto número de artículos se utilizaron algunos criterios de exclusión, como estudios en otros idiomas diferentes al inglés y castellano, o una fecha de publicación anterior al 2000. Usando estos criterios se obtuvieron más de 3000 artículos por lo que se añadió a la búsqueda el término 'review'. Luego, a través de los artículos obtenidos en esta primera búsqueda, se realizó una segunda, basándonos en la bibliografía de interés que aparecía citada en algunos artículos seleccionados. No obstante, con el fin de realizar una investigación más exhaustiva en determinados campos, se realizaron nuevas búsquedas más concretas a través de términos como 'p glycoprotein'; 'breast cancer resistant protein', entre otros.

Además, se llevó a cabo también una investigación con las mismas referencias y criterios de exclusión e inclusión para refinar la búsqueda delimitando la información obtenida en ScienceDirect, a través de préstamos interbibliotecarios y en el Catálogo Roble de la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza.

6. ESTRUCTURA DE LA PLACENTA.

La placenta es un órgano transitorio materno-fetal ya que se desarrolla a través de una unión más o menos íntima entre un componente materno derivado de modificaciones del endometrio denominado decidua, y un componente fetal compuesto por el corión (Climent et al., 2012). Su morfología varía en función de las especies, aunque existen características similares. Para aumentar la superficie de contacto, el corion forma una serie de vellosidades coriónicas formando el corion velloso siendo esta la zona de contacto entre la madre y el feto, la diferencia aquí erradica en donde se forman éstas, en primates (incluyendo al humano), se desarrolla una placenta de tipo discoidal, o bidiscoidal en algunos casos, situándose de esta manera de forma polarizada y circular, además, esta zona de interacción consta de numerosos pliegues que se ramifican dando lugar a una especie de árbol de vellosidades formado a su vez por un capilar fetal central, el estroma y la capa externa del trofoblasto, el sincitiotrofoblasto, formada de la fusión de células del citotrofoblasto dando lugar a células multinucleadas siendo esta capa la que actúa erosionando el endometrio (Akour, Kennedy y Gerk, 2013; Hafez, 2017) encontrándose de esta manera, bañada en sangre materna. Con todas estas características, se puede clasificar a la placenta humana como hemocorial, ya que la única barrera que separa la circulación materna de la fetal es el trofoblasto (Syme, Paxton y Keelan, 2004).

Dentro de los demás animales domésticos, en el cerdo y el caballo el corion velloso ocupa toda la superficie de la placenta denominándose por ello, difusa. De igual manera, en ambas especies junto con los rumiantes no existe una invasión del embrión en el útero, por lo que nos encontramos con una placenta más rudimentaria denominada epiteliocorial (o en parte de los rumiantes sindesmocorial, cuando falta el epitelio), donde contacta el corion con el epitelio uterino. La diferencia que existe en los rumiantes es que existen unas zonas denominadas placentomas, que son áreas específicas formadas por la carúncula uterina materna y el cotiledón fetal entre los cuales se forman unas interdigitaciones por donde se realiza únicamente el contacto entre la madre y el feto (tabla 1). En el caso de los carnívoros, la zona de interacción se establece formando una especie de banda alrededor del saco coriónico de forma céntrica denominándose por este motivo placenta zonaria, además, en estas especies hay una invasión, aunque menor en comparación con la que hay en primates y roedores, donde la única separación que existe entre la circulación materna y fetal se basa en el endotelio de los vasos maternos (Hafez, 2017).

ESPECIE	ANATÓMICA	HISTOLÓGICA	ESTRUCTURAL
EQUIDOS Y SUIDOS	DIFUSA	EPITELIOCORIAL	TIPO VELLOSO
CARNIVOROS	ZONARIA	ENDOTELIOCORIAL	TIPO LAMINAR
PRIMATES	DISCOIDAL	HEMOCORIAL	TIPO VELLOSO
RUMIANTES	COTILEDONARIA	EPITELIOCORIAL SINDESMOCORIAL	TIPO PLEGADO

Tabla 1. Clasificaciones de la placenta en función de la especie.

7. MECANISMOS DE TRANSPORTE DE FÁRMACOS EN PLACENTA.

Los mecanismos a partir de los cuales las diferentes sustancias como nutrientes, fármacos, hormonas o productos de desecho del feto, pueden atravesar la barrera placentaria son la difusión pasiva, la difusión facilitada, transporte activo y pinocitosis (Figura 1).

7.1. Difusión pasiva.

La difusión pasiva, es la principal ruta por la que muchos fármacos atraviesan las membranas celulares (Tetro et al., 2018). Se basa en un transporte a favor de gradiente de concentración y, por tanto, sin gasto de energía (Syme, Paxton y Keelan, 2004). Es decir, depende de la concentración de soluto que haya a ambos lados de las membranas placentarias pasando donde hay menor cantidad (Sugano et al. 2010). De esta forma, la concentración de aquellos fármacos que únicamente utilizan la difusión pasiva es similar en la circulación sanguínea tanto materna como fetal (Tetro et al., 2018), ya que la concentración en ambos espacios se tiende a equilibrar (Syme, Paxton y Keelan, 2004).

Además, la cantidad de moléculas que pasan depende a su vez de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y de las propiedades de la placenta.

7.1.1. Propiedades del fármaco que afectan al transporte.

La barrera placentaria consiste en una bicapa lipídica, de manera que la difusión pasiva se va a ver favorecida en aquellas moléculas liposolubles, de bajo peso molecular (<500 Da) y no ionizadas. Asimismo, el transporte va a depender de la naturaleza ácido/base que presente el fármaco. Una gran mayoría de los fármacos suelen ser ácidos o bases débiles, por lo que su grado de ionización se ve afectado en gran medida por el pH del medio, en función del pK_a del fármaco (Lorenzo et al., 2022).

Teniendo en cuenta que el pH de la circulación materna es más básico (7.4) que el del lado fetal (7.2) y que el pK_a o pK_b de ácidos o bases débiles respectivamente son altos, es lógico pensar

que en el medio fetal habrá mayor cantidad de fármacos de naturaleza básica, ya que las bases se encuentran menos disociadas, es decir, con mayor cantidad de formas no ionizadas, en los pH altos (en este caso en el plasma materno), por lo que tienen mayor facilidad para difundir al otro lado de la membrana. De la misma manera, habrá mayor concentración de fármacos ácidos débiles en el lado materno (Aleixandre y Puerro, 2009). En resumen, un fármaco ácido débil, se absorberá mejor en un pH ácido mientras que una base débil lo hará en un pH básico.

Por otro lado, hay fármacos que tienden a unirse a proteínas plasmáticas con una gran afinidad. lo cual dificulta e incluso impide su difusión a través de la membrana, ya que solo la fracción libre, no ligada a proteínas plasmáticas es capaz de atravesarlas. Dado que la unión a proteínas plasmáticas es un fenómeno reversible en la mayor parte de los casos, el equilibrio final de las concentraciones de fármaco a uno y otro lado de la membrana dependerá de las afinidades parciales que presente la molécula por las proteínas a uno y otro lado de la membrana. En resumen, solo la fracción libre de un fármaco es la que estabiliza su concentración a ambos lados de la membrana, a no ser que la velocidad de transferencia sea tan lenta que no se llegue a alcanzar dicho equilibrio (Syme, Paxton y Keelan, 2004).

7.1.2. Propiedades de la placenta que afectan al transporte.

El transporte de fármacos por difusión pasiva también puede estar limitado por la permeabilidad de la membrana, en el caso de moléculas que sean hidrofóbicas y/o por el flujo sanguíneo, en el caso de aquellas liposolubles.

La velocidad de paso de los fármacos va a estar relacionado directamente con el área de superficie disponible, el espesor de la membrana y el flujo sanguíneo que perfunde. Por lo tanto, hay que tener en cuenta el tipo de placenta del que hablemos, ya que como se ha comentado, las capas que separan la circulación sanguínea materna de la fetal es diferente en función de la especie, encontrándonos con aquellas en las que únicamente quedan separadas por el trofoblasto (hemocorial), o aquellas que presentan la totalidad las capas maternas desde el epitelio hasta el endotelio de los vasos (epiteliocorial), determinando así que en la primera el tiempo de paso de los fármacos al otro lado de la barrera placentaria será menor que en el segundo tipo (Syme, Paxton y Keelan, 2004).

De esta manera, podemos definir la difusión pasiva mediante la ecuación de Fick:

$$V_{dif} = \frac{D \times S \times (C_M - C_F)}{a}$$

Siendo V_{dif} = velocidad de difusión; D = coeficiente de difusión; S = superficie de intercambio; CM = concentración en la circulación materna; CF = concentración en la circulación fetal; a = espesor de la placenta.

7.2. Difusión facilitada.

Un mecanismo alternativo a la difusión pasiva utilizado por un pequeño número de fármacos implica el uso de proteínas de transporte pasivo. Fisiológicamente, hay moléculas que no son capaces de cubrir las necesidades funcionales y metabólicas del feto solo a través de un fenómeno de difusión pasiva por lo que requieren de otro tipo de transporte como la difusión facilitada que, al contrario de la anterior, necesita de la presencia de una proteína transportadora en la membrana para conseguir cruzar la barrera placentaria, aunque tampoco hay gasto de energía. La difusión facilitada no determina una acumulación de la sustancia transportada, sino que se establece hasta alcanzar el equilibrio de concentraciones entre la circulación materna y fetal (Syme, Paxton y Keelan, 2004).

7.3. Transporte activo.

A parte de los dos mecanismos anteriores, hay moléculas fisiológicas y xenobióticos que utilizan el transporte activo. A diferencia del transporte pasivo, el transporte activo actúa en contra de gradiente de concentración y, por lo tanto, se requiere de un gasto de energía, que generalmente se consigue por hidrólisis del ATP (transporte activo primario) o bien por un gradiente electroquímico generado por moléculas como sodio, cloro o hidrogeniones (transporte activo secundario o cotransporte).

7.3.1. Glucoproteína P.

La glucoproteína P, conocida también como MDR1 (Multidrug resistant protein 1), forma parte de la superfamilia de transportadores ABC (ATP-binding cassette), unas bombas de eflujo dependientes de la hidrólisis de ATP. Encontradas inicialmente en tejidos tumorales, se demostró que conferían resistencia a determinados compuestos anticancerígenos, aunque más adelante se localizaron asociados a mecanismos farmacocinéticos de absorción, distribución y eliminación de distintos fármacos en otros tejidos (Staud y Ceckova, 2015).

La glucoproteína P es una proteína de gran tamaño que se puede localizar en epitelios de diferentes órganos como la placenta, en la cual por su ubicación en la membrana apical del sincitiotrofoblasto placentario orientada hacia la madre (Kirsi y Päivi, 2009) tiene una función principalmente de protección del feto contra posibles efectos tóxicos de diferentes xenobióticos (Syme, Paxton y Keelan, 2004), aunque su expresión disminuye a lo largo de la gestación.

Por otro lado, es un transportador de membrana que presenta una gran variabilidad de sustratos, entre ellos varios farmacoterapéuticos, donde la mayoría suelen ser bases débiles y moléculas hidrofóbicas, aunque cabe señalar que es posible encontrar alguno de naturaleza ácida. Un dato importante desde un punto de vista terapéutico es la existencia de fármacos inhibidores de la glucoproteína P, denominados quimiosensibilizantes, capaces de sensibilizar a células cancerosas resistentes a fármacos citotóxicos, pudiendo así revertir la resistencia en terapias anticancerígenas (Ceckova-Novotna, Pavek y Staud, 2006).

7.3.2. BCRP (Breast Cancer Resistant Protein).

La BCRP se trata de una de las últimas proteínas descubiertas a partir de la clonación de células de cáncer de mamá resistentes a la doxorrubicina (Staud y Pavek, 2005) pertenecientes a la subfamilia G de los transportadores ABC, por lo que también se puede denominar ABCG2 o mitoxantrone resistant protein (Kobayashi, 2004). Al igual que la glucoproteína P, esta proteína se encuentra en diversos órganos entre los que se encuentra la placenta trabajando también contra el efecto tóxico que pueden producir xenobióticos en el feto y, a diferencia de esta, y de muchos otros transportadores de este grupo, es la única que presenta un único sitio de unión del ATP y un dominio transmembrana (Tetro et al. 2018).

En cuanto a los sustratos que hacen uso de esta nos encontramos que la mayoría pertenecen al grupo de conjugados de sulfatos y glucurónico, aunque también pueden transferirse sustratos no conjugados, incluyendo diferentes fármacos como el topotecán, dipiridamol, entre otros. Como en el caso anterior, algunos fármacos como las ciclosporinas pueden inhibir la función de este transportador (Tetro et al. 2018).

7.3.3. OATPs (Organic Anion-Transporting Polypeptides)

Los OATPs forman parte de la familia de transportadores SLC (superfamily of solute carriers) que a diferencia de los anteriores son bombas de afluencia, es decir, intervienen en la captación de fármacos al interior de las células, que utilizan la diferencia de potencial electroquímico o el gradiente de iones generado mediante transporte activo primario para generar la energía necesaria para el paso a través de las membranas biológicas, por lo que estarían englobados como transporte activo secundario o cotransporte (Liu y Pan, 2019).

En la placenta encontramos expresados varios miembros de esta subfamilia, incluyendo OATP2B1, en la membrana basal del sincitiotrofoblasto, OATP4A1 que se expresa sobre todo en la membrana apical y OATP1A2. Estos median el transporte de ciertos componentes endógenos, como hormonas tiroideas, esteroides, entre otros, pero además son capaces de aceptar como

sustratos algunos fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antibióticos, antihistamínicos o fármacos utilizados contra el cáncer.

De igual manera, se ha visto que determinados sustratos como los sulfatos esteroideos poseen capacidad cooperadora entre el transportador OATP2B1 y los transportadores ABC como el BCRP en el paso de circulación fetal a materna (Liu y Pan, 2019; Tetro et al., 2018).

7.3.4. OCTs (Organic Cation Transporters).

Al igual que los dos anteriores forma parte de los transportadores SLC con lo que todo ello conlleva. Dentro de esta subfamilia se engloban, a parte de los OCTs, los OCTNs (Novel Organic Cation Transporters), sobre todo OCTN1 y OCTN2 (Tetro et al. 2018), los cuales se encuentran expresados en la membrana basal del sincitiotrofoblasto (Syme, Paxton y Keelan, 2004) y actúa transportando carnitina desde la circulación materna a la fetal (Liu y Pan, 2019), aunque también son capaces de aceptar otros sustratos como el verapamilo y la quinidina.

En cuanto a los OCTs, en la placenta la más abundante es la proteína OCT3 la cual se expresa en la membrana basolateral del trofoblasto. Estas proteínas captan los cationes orgánicos y estos son eliminados a través de la membrana apical por los transportadores de eflujo ABC. Además, actúan en la eliminación de catecolaminas y en la liberación de acetilcolina de la placenta (Tetro et al. 2018).

7.3.5. Transportadores de nucleósidos.

Los nucleósidos son moléculas orgánicas importantes en la fisiología celular al actuar como nutrientes y moduladores de la homeostasis celular (Choi y Berdis, 2012). Existen dos tipos de transportadores de nucleósidos: (1) de equilibrio (ENT), en los cuales el transporte se realiza a favor de gradiente, por lo que, en este caso, hablaríamos más de difusión facilitada y (2) de concentración (CNT) que van en contra de un gradiente de concentración y están asociados a canales de sodio, clasificándolos de este modo como transporte activo secundario o cotransporte.

Dentro de los transportadores de equilibrio, en la placenta se detectan las proteínas ENT1 y ENT2 (Tetro et al. 2018), ambas se expresan en la membrana plasmática de borde en cepillo del sincitiotrofoblasto, una orientada hacia la madre y otra hacia el feto, respectivamente (Cerveny et al. 2018), y se encuentran en mayor cantidad cerca del final de la gestación. A parte, se localiza también la proteína CNT2 perteneciente al grupo de los transportadores de concentración.

Ambas isoformas presentan como sustratos los nucleósidos de purina y pirimidina, aunque también fármacos anticancerígenos y antirretrovirales como la citarabina y gemcitabina (Tetro et al. 2018).

7.3.6. Transportadores de monoaminas.

Los transportadores de monoaminas, también llamados MAT (monoamine transporters), se encargan de regular la concentración de neurotransmisores monoamina. Existen MAT para serotonina (SERT), dopamina (DAT) y norepinefrina (NET). siendo los de serotonina y norepinefrina los que se expresan en la membrana del sincitiotrofoblasto en la placenta. Los transportadores de monoaminas actúan gracias al gradiente electroquímico generado por sodio y cloro (Syme, Paxton y Keelan, 2004). Además, también se consideran transportadores de monoaminas los pertenecientes al grupo de OCT, específicamente la proteína OCT3, la cual se puede denominar de igual manera transportador extraneuronal de monoaminas (Tetro et al. 2018).

Por lo tanto, estos transportadores son capaces de reconocer sustratos como la anfetamina y sus derivados, siendo capaces de transportarse estos al sincitiotrofoblasto desde el lado materno, así como la cocaína y algunos antidepresivos que, en este caso, se unen con gran afinidad, pero no pasan la barrera placentaria. Además, la proteína OCT3 puede actuar de transportador para dopamina, serotonina, norepinefrina e histaminas, así como de ciertos fármacos como Imipramina y desipramina (Syme, Paxton y Keelan, 2014).

7.4. Endocitosis y exocitosis.

La endocitosis es un tipo de transporte activo por el que se interiorizan sustancias extracelulares en una vesícula membranosa. La endocitosis se puede llevar a cabo de una manera más inespecífica mediante la pinocitosis donde se engloba la partícula dentro de líquido extracelular o de forma más específica a través de la fagocitosis permitiendo así la interiorización de partículas de mayor tamaño; este tipo de endocitosis suele estar asociado a la inmunidad innata ya que suele relacionarse también con la destrucción de ese material ingerido, o de la endocitosis mediada por receptor donde se realiza una captación más selectiva (Akour, Kennedy y Gerk, 2013). En cualquier caso, hay una serie de factores que van a influir en la velocidad de captación como la fluidez de la membrana, la movilidad de la partícula en el citosol o la tasa de recambio del receptor en caso de que se utilice este mecanismo (Tetro et al. 2018).

En la placenta nos encontramos diferentes receptores que permiten la endocitosis como el receptor de megalina, una glucoproteína que pertenece a la familia de receptores de

lipoproteínas de baja densidad (Akour, Kennedy y Gerk, 2013) capaz de reconocer a una gran variedad de sustratos debido a que su dominio extracelular presenta más de cuatro mil aminoácidos, de manera que, esta puede contribuir, por ejemplo, a la acumulación de gentamicina en la placenta y su paso hacia la circulación fetal.

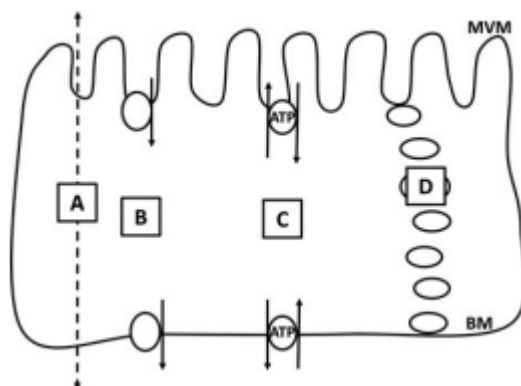


Figura 1. Esquema de los diferentes mecanismos de transporte de los fármacos, donde A = difusión simple, B = Difusión facilitada, C = Transporte activo y D = pinocitosis. (Griffiths y Campbell, 2015).

8. METABOLISMO PLACENTARIO.

Muchos fármacos pueden ser metabolizados en la placenta por sistemas enzimáticos, similares a los que existen en el hígado, que involucran procesos de oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación. No obstante, la importancia del metabolismo placentario en el paso de los fármacos a través de la placenta no parece ser un factor crucial, ya que la mayoría de las enzimas que se expresan en este tejido no muestran ser funcionalmente activas. En consecuencia, aunque hay cierto grado de metabolismo, se encuentra a un nivel bajo. Sin embargo, algunas de estas enzimas son capaces de activar compuestos xenobióticos tóxicos para el feto, por ejemplo, carcinógenos como la aflatoxina B1.

Dentro de las enzimas presentes en la placenta, en las reacciones de fase I, se encuentra principalmente el citocromo P450 (CYPs), las isoformas 1A1, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7, 4B1 y 19, que participan en la síntesis y catabolismo de hormonas esteroideas, ácidos grasos, muchos fármacos y sustancias químicas tóxicas. Su expresión va a depender en mayor o menor medida del periodo de gestación y del estado de salud de la madre, aunque generalmente se manifiestan más a término. Sin embargo, hay que tener en cuenta que varios factores maternos y ambientales pueden modificar el nivel de enzimas de la placenta.

En las reacciones de la fase II, se expresan otro tipo de enzimas como la uridina difosfato glucoronosiltransferasas (UGTs), que juega un papel importante en el metabolismo placentario y se expresa a lo largo de toda la gestación, y conjuga ácido glucurónico con xenobióticos haciéndolos más polares y, por lo tanto, más susceptibles a la excreción. Así como, la glutatión S- transferasa (GST), aunque esta enzima no está tan relacionada con el desintoxicación de xenobióticos, la epóxido hidrolasa y la sulfotransferasa (Tetro et al. 2018; Syme, Paxton y Keelan, 2014).

9. FARMACOCINETICA.

Para valorar la farmacocinética de una molécula es necesario describir su concentración y su evolución en el tiempo en los compartimentos en los que es capaz de distribuirse. En el caso de una hembra gestante, los tres compartimentos de interés serán la madre, el feto y la placenta, puntos en los que hay que visualizar los diferentes cambios que se producen a lo largo de la gestación en la madre y el feto, así como todos los factores, ya comentados, que influyen en la difusión de fármacos por la barrera placentaria.

9.1. Farmacocinética materna.

Son muchos los factores, cambiantes a lo largo de la gestación, que pueden provocar alteraciones en la farmacocinética de una molécula administrada a la madre. Por ejemplo, a lo largo de la gestación, la absorción de fármacos administrados por vía oral se va a ver modificada por cambios fisiológicos como el aumento de la progesterona que provocará un retraso en el tiempo de vaciado gástrico y una reducción de la motilidad del intestino delgado aumentando así la absorción de ácidos débiles. Por otro lado, los vómitos y náuseas del inicio de la gestación pueden inducir al efecto contrario.

De la misma manera, la concentración plasmática y en consecuencia el volumen de distribución de los fármacos puede verse modificados por el incremento del volumen plasmático que se produce a lo largo de la gestación. De igual manera, otros cambios como la disminución de la concentración de albúmina plasmática o el aumento flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular van a contribuir a alterar el volumen de distribución de un fármaco comparado con una hembra no gestante. Por el contrario, el aumento de las exigencias metabólicas fetales hace que el flujo sanguíneo hepático se vea disminuido, de manera que parte del gasto cardiaco que antes iba dirigido hacia este órgano se va a ver disminuido, reduciéndose así el metabolismo de determinados fármacos. A este efecto hay que sumar que la actividad de algunas enzimas hepáticas encargadas del metabolismo de xenobióticos cambia a lo largo de la gestación.

Hay que tener en cuenta, que cuanto más rápido se elimine el fármaco de la circulación materna, más baja será la probabilidad de que se transfiera al feto, pero esto no quiere decir, que por tener una baja exposición no va a haber consecuencias en el mismo (Myllynen, Pasanen y Vähäkangas, 2007).

9.2. Farmacocinética fetal.

Por lo general, la distribución del fármaco en el feto viene determinada en gran medida por los valores de pH de la sangre materna y fetal y por su grado de unión a proteínas. Aunque anteriormente se ha comentado que el pH de la sangre fetal es más ácido que el de la madre, esto no ocurre por igual a lo largo de toda la gestación. De hecho, al inicio de la gestación el pH fetal es menos ácido permitiendo la acumulación de fármacos ácidos en los tejidos fetales. Conforme la gestación avanza, el pH se va haciendo más ácido provocando la situación contraria, es decir, la acumulación de fármacos básicos. Por otro lado, a lo largo de la gestación va a haber modificaciones en la unión a proteínas fetales, ya que la concentración de estas va a aumentar o a disminuir. Por ejemplo, la concentración de albumina a término supone un 20% más en el feto que en la madre. Algo similar ocurre con la alfa-1 glucoproteína ácida que aumenta muy significativamente en el periodo perinatal (Myllynen, Pasanen y Vähäkangas, 2007).

9.3. Curvas generales de farmacocinética materno-fetal.

Teniendo todo lo anterior en cuenta, Waddell y Marlowe (1981), establecieron tres tipos generales de curvas de farmacocinética materno-fetal que representan las concentraciones en la madre y en el feto en función del tiempo tras la administración de un bolo a la madre.

9.3.1. Curva tipo I.

Hace referencia a aquellas sustancias no unidas a proteínas plasmáticas que atraviesan libremente y de forma rápida la placenta distribuyéndose en un único compartimento del feto. En este modelo, las diferencias de pH de la sangre materna y fetal no afectan a la distribución de la sustancia y se suele observar un equilibrio muy rápido en la concentración entre el plasma materno y el fetal que persiste durante el tiempo de permanencia del fármaco en el organismo.

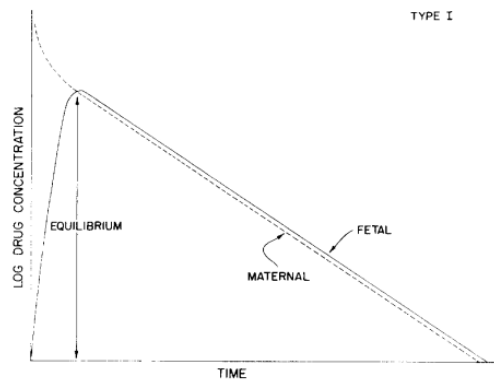


Figura 2. Curva de distribución del fármaco tipo I. (Waddell y Marlowe, 1981).

La concentración de fármaco en el compartimento fetal después del equilibrio, como se muestra en la figura 1, es ligeramente mayor que en la madre si la única vía de excreción es la transferencia a la madre para su eliminación o metabolización.

9.3.2. Curva tipo II.

La curva farmacocinética materno-fetal de tipo II (Figura 2.) suele ser la más común e incluye aquellas sustancias que están unidas a proteínas del plasma fetal o en aquellos casos donde haya un gradiente de pH que mantenga ese fármaco en el compartimento fetal o cualquier condición que pueda generar un compartimento fetal profundo, por lo que el equilibrio tarda más en alcanzarse y llega un punto en el que la concentración de fármaco va a ser mayor en el lado fetal ya que la fracción del compartimento fetal eliminada por transferencia a la madre es pequeña en relación con el tamaño del compartimento fetal.

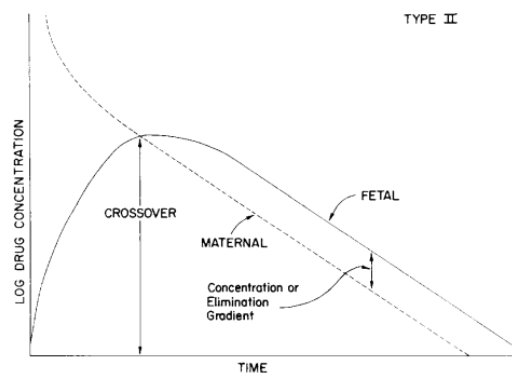


Figura 2. Curva de distribución del fármaco tipo II. (Waddell y Marlowe, 1981).

9.3.3. Curva tipo III.

El tercer tipo de curva se presenta cuando el fármaco tiene una mayor afinidad por el componente materno que por el fetal. En este caso se observa un retraso en el momento en el

que se alcanza la concentración máxima debido bien, a la unión a proteínas plasmáticas de la circulación materna o a un gradiente de pH hacia la madre. Hay que tener en cuenta, que también podría deberse al metabolismo fetal o placentario, aunque estas situaciones son menos frecuentes.

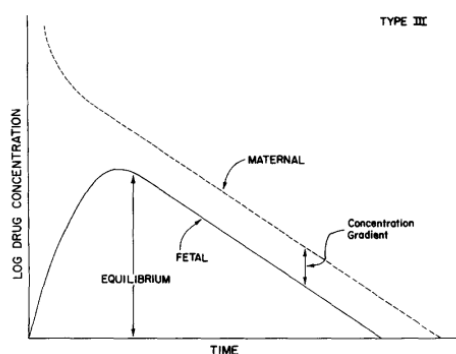


Figura 3. Curva de distribución del fármaco tipo III. (Waddell y Marlowe, 1981).

10. PASO A TRAVÉS DE PLACENTA DE FÁRMACOS.

Según Wloch, Palasz y Kaminski (2009) en las últimas décadas, el consumo de medicamentos durante la gestación ha ido en aumento debido al avance médico, a lo largo de los años. Algunos de esos fármacos poseen incluso un alto nivel de toxicidad, como los utilizados para el cáncer. En algunos casos la administración de fármacos en esta etapa es inevitable, ya que hay situaciones y enfermedades que lo requieren de forma imprescindible y regular, por ejemplo, en aquellas hembras gestantes que padecen trastornos como diabetes, problemas circulatorios, epilepsia, trastornos neurológicos, infecciosos, cardiovasculares, endocrinos y un larguísimo etcétera. También es obvia la necesidad de emplear fármacos en situaciones clínicas que requieran analgesia o anestesia, siendo importante conocer lo relativo a los fármacos utilizados para el tratamiento de estos procesos durante el periodo de la gestación (Wloch, Palasz y Kaminski, 2009).

10.1. Agentes quimioterápicos.

Es evidente que los fármacos utilizados en quimioterapia anticancerosa se encuentran dentro del grupo de los fármacos más tóxicos utilizados en terapéutica. Obviamente esto ocurre porque la diana sobre la que deben actuar, las células cancerosas, contienen los mismos mecanismos celulares que las células sanas. En consecuencia, los agentes quimioterápicos anticancerosos van a tener graves consecuencias tóxicas si llegan a alcanzar la circulación fetal, sobre todo cuando son administrados al principio de la gestación.

La balanza beneficio materno/riesgo fetal para el uso de quimioterapia anticancerosa aconseja posponer al máximo la aplicación de sustancias de este grupo, incluso hasta que la gestación haya llegado a término, siempre que esto sea posible. De no ser posible, suele prevalecer la salud materna por lo que puede llegar a entrar a formar parte de la ecuación la realización de un aborto terapéutico, antes de realizar la quimioterapia.

La mayoría de las sustancias utilizadas para el tratamiento del cáncer son sustratos de transportadores activos como los transportadores ABC, capaces de reconocer moléculas como las antraciclinas (doxorrubicina), alcaloides de la vinca (vincristina), antagonistas de los receptores de esteroides (tamoxifeno), cisplatino e inhibidores de topoisomerasa I (topotecan).

La doxorrubicina fue uno de los primeros fármacos identificados como sustratos de la glucoproteína P y la MRP2, observándose en animales un elevado potencial teratogénico, sobre todo durante la fase de organogénesis, durante el primer tercio de la gestación. Sin embargo, en humanos este efecto aparece de forma esporádica pudiendo explicar esta protección frente al feto por la actuación de las bombas de eflujo de la placenta, aunque esto no está del todo estudiado.

Por otro lado, la vincristina, así como la vinblastina también son sustratos de la glucoproteína P, de la MRP2 y MRP1, y también tienen potencial teratogénico, aunque es poco común. Se ha observado que estos fármacos son expulsados de forma activa de cultivos de células BeWo, células derivadas del trofoblasto, por su superficie apical, y que este transporte puede ser inhibido por ciclosporina A (inhibidor de la glucoproteína P).

Por último, en cuanto al topotecan, es un sustrato de las dos principales bombas de eflujo encontradas en la placenta, la glucoproteína P y la BCRP, hacia el cual se ha visto, gracias a un ARN de silenciamiento, que aumenta la sensibilización de las células BeWo al disminuir la expresión del transportador BCRP, viéndose aumentada la resistencia a este en otro tipo de células cancerígenas donde se produce la transfección de BCRP. En humana, no se ha visto que sea teratogénico, pero sí en animales (Evseenko, Paxton y Keelan, 2006).

10.2. Agentes hipoglucemiantes.

Cuando hablamos de insulina hacemos referencia a una hormona secretada por el páncreas como respuesta a un aumento de glucosa en sangre, por ello es utilizada como tratamiento frente a patologías como la diabetes donde encontramos concentraciones elevadas de glucosa en sangre por falta de insulina, o bien porque no es producida por el páncreas por diversas

causas o bien porque nos encontramos frente a una resistencia de los tejidos periféricos a la misma.

Cuando una madre diabética está siendo tratada frente a esta enfermedad endocrina, la insulina que recibe no es capaz de cruzar la barrera plasmática debido a su gran tamaño (6000 Da) pero, sin embargo, la D-glucosa puede ser transportada por difusión facilitada hacia el feto a través de los transportadores GLUT1 y GLUT3 presentes en las membranas plasmáticas apical y basal de las células trofoblásticas sincitiales que componen la vellosidad placentaria (Knipp, Audus y Soares, 1999), llegando a la circulación fetal.

La importancia de este hecho radica en que, de llegar a producirse una hiperglucemia del lado materno se acabara produciendo un acumulo de glucosa en el feto estimulando en este la secreción de insulina, como intento de disminuir esa glucosa, transformándola en grasa. Además, la glucosa en exceso en la madre formara ácidos grasos que pueden atravesar la barrera placentaria, produciendo así un crecimiento fetal excesivo, denominado macrosomía, dando lugar a problemas en el parto, así como a alteraciones sobre el desarrollo de las crías teniendo mayor riesgo a la obesidad y mayor propensión a la diabetes de tipo II (Reynolds, 1991).

La gliburida, es un fármaco hipoglucemiante, ampliamente usado en medicina humana para el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente. Varios estudios demostraron que esta molécula no era capaz de atravesar la placenta, lo cual suponía un comportamiento farmacocinético extraño, ya que por su peso molecular (494 Da) las propiedades físico-químicas de la molécula y su carácter lipofílico, debería de difundirse fácilmente hasta la circulación fetal (Gedeon et al. 2006). Estudios posteriores en células que sobreexpresaban diferentes transportadores han llegado a demostrar que la gliburida pasaba con facilidad del lado materno al fetal pero que era de nuevo devuelta al lado materno gracias transportadores BCRP y MRP3, de forma que no llega a producir efectos hipoglucemiantes directos en el feto. No obstante, los autores señalan que el paso llega a producirse y que, concentraciones altas en el lado materno podrían llegar a tener consecuencias en el feto (Caritis y Hebert, 2013; Finneran y Landon, 2018).

10.3. Agentes cardiovasculares.

Las enfermedades cardiovasculares son relativamente frecuentes tanto en medicina humana como en medicina veterinaria pudiendo llegar a ser consideradas complicaciones durante la gestación, con repercusiones tanto para la madre dando lugar a insuficiencias cardíacas, arritmias o accidentes cardiovasculares, como para el feto llegando incluso a representar riesgo

de muerte intrauterina. Aun así, el tratamiento suele limitarse a aquellos casos que son más graves o cuando existe una anomalía cardíaca estructural grave.

Entre los fármacos empleados en el tratamiento de este tipo de patologías encontramos glucósidos cardíacos, como la digoxina, sustratos de la glucoproteína P. Se ha comprobado que los fármacos de esta familia son capaces de atravesar la barrera placentaria, aunque su paso es limitado. Por otra parte, la concentración alcanzada depende del momento de la gestación en el que se encuentre, observándose una mayor transferencia al final del primer tercio ya que es cuando existe una mayor expresión de glucoproteína P. Sin embargo, al final de la gestación el paso es mínimo (Evseenko, Paxton y Keelan, 2006).

Los antagonistas de los canales de calcio se emplean como potentes vasodilatadores y antiarrítmicos por lo que también es frecuente su empleo en patologías de origen cardiovascular. Entre los más comúnmente usados encontramos la nifedipina y el verapamilo, ambos utilizados para el tratamiento de la hipertensión esencial y asociada a patologías cardíacas, renales y endocrinas. Ambos son también sustratos de la glucoproteína P y en roedores se ha demostrado que poseen potencial teratogénico y son embriotóxicos, aunque este dato no está completamente demostrado en otras especies. Aunque ambos fármacos son capaces de atravesar la placenta ninguno llega a alcanzar en el feto concentraciones iguales a las descritas en el lado materno, encontrándonos con una relación Feto/Madre de aproximadamente 0,75, esto hace referencia a la relación entre la concentración de fármaco que hay en el plasma sanguíneo fetal y materno, siendo 1 el equilibrio de concentración (Evseenko, Paxton y Keelan, 2006).

Por último, la amiodarona es un fármaco que se utiliza ampliamente en casos graves de arritmias cuando otros fármacos no consiguen el efecto deseado. Se ha comprobado que la transferencia a través de la placenta de la amiodarona, que también es sustrato de la glucoproteína P, es relativamente baja, teniendo una relación Feto:Madre de 0,01, aunque se han evidenciado efectos graves asociados al uso de esta molécula (Evseenko, Paxton y Keelan, 2006).

10.4. Anticoagulantes.

La warfarina es un anticoagulante oral que funciona principalmente inhibiendo la formación de factores de coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X) en el hígado. Se trata, por tanto, de un fármaco ácido débil capaz de unirse a la albumina plasmática, con una alta solubilidad en lípidos y, por lo tanto, puede fácilmente atravesar la barrera placentaria en su fracción libre llegando a afectar al feto, ocasionándole graves alteraciones como defectos

cerebrales, oculares, faciales y condrodisplasia punctata. Por lo que se considera un teratógeno si es administrada a lo largo de la gestación, sobre todo en el primer trimestre. Además, al feto puede verse afectado también por su efecto anticoagulante (Reynolds, 1991).

Por todo lo comentado, lo ideal sería, en caso de ser necesario, administrar como anticoagulante a la madre heparina cuando se encuentre al principio de la gestación o a término (Reynolds, 1991). La heparina es un fármaco anticoagulante que actúa favoreciendo el efecto inhibitorio de la antitrombina III con un gran peso molecular, lo que ayuda a que sea incapaz de cruzar la barrera plasmática en concentraciones significativas por lo que se puede considerar segura para el feto, aunque a largo plazo pueden aparecer efectos secundarios en la madre.

10.5. Agentes anticolinérgicos.

Tanto la atropina como el glucopirrolato son parasimpaticolíticos, es decir, fármacos capaces de producir un bloqueo muscarínico al antagonizar competitivamente los efectos de la acetilcolina, atenuando las respuestas fisiológicas a los impulsos nerviosos parasimpático-miméticos sobre el músculo liso, músculo cardíaco, glándulas exocrinas y sistema nervioso. Estos agentes, por lo tanto, tienen utilidad en la preanestesia, por su efecto antisecretor y estimulante cardíaco.

Además, tanto los receptores colinérgicos como los adrenérgicos se encuentran bien desarrollados en la vida fetal temprana. Por ejemplo, en el corazón fetal el nódulo seno auricular está bajo control parasimpático y simpático, por lo que estos fármacos pueden producir alteraciones en el feto si se transfiere al mismo (Kanto, et al., 1981).

Como se ha mencionado repetidamente a lo largo de este trabajo, la capacidad de difusión de un fármaco desde la circulación materna hacia la fetal viene determinada por su estructura química y las propiedades físico-químicas que poseen. Por ello, los fármacos liposolubles que se encuentran en su forma no ionizada al pH de la sangre materna van a tener una difusión más rápida a través de la barrera placentaria. Por lo tanto, aunque tanto la atropina como el glicopirrolato se encuentran predominantemente en forma ionizada al pH fisiológico, la atropina, difunde de manera más rápida que el glicopirrolato, teniendo en cuenta que la esta es un compuesto liposoluble a diferencia del glicopirrolato (Proakis y Harris, 1978).

En definitiva, la atropina por sus características tiene una facilidad de paso a través de la barrera placentaria pudiendo desarrollar en el feto una taquicardia fetal, lo cual sería muy poco probable con el glicopirrolato (Reynolds, 1991).

10.6. Agentes anticonvulsivantes.

El tratamiento de las enfermedades neurológicas convulsivas en la madre es otra de las situaciones en las que la medicación se puede mostrar como imprescindible. Las convulsiones en la madre pueden dar lugar a traumatismos, desprendimiento de placenta, hipoxia fetal y mayor riesgo de malformaciones fetales. Sin embargo, la mayoría de los fármacos antiepilépticos están asociados a efectos teratogénicos y tóxicos. Los más utilizados son ácido valproico, fenitoína, fenobarbital y carbamazepina, todos ellos sustratos de las bombas de eflujo ABC (Evseenko, Paxton y Keelan, 2006).

La mayoría de estos agentes anticonvulsivantes pueden atravesar la placenta de manera eficaz en cantidades considerables, encontrando en algunos, concentraciones fetales superiores a las maternas (Myllunen, Pienimäki y Vahakangas, 2005). Como el fenobarbital, cuyo metabolito p-hidroxifenobarbital se acumula en la circulación fetal. En cambio, el valproato, aunque su administración aumenta el riesgo de defectos congénitos importantes, la mayoría de los fetos no se ven afectados pudiendo atribuirse a la acción de las bombas de eflujo de la placenta (Evseenko, Paxton y Keelan, 2006).

10.7. Benzodiacepinas.

Las benzodiacepinas son agentes depresores del sistema nervioso que actúan sobre los receptores GABA-a. En medicina humana se utilizan para el tratamiento de la ansiedad y como sedantes e hipnóticos. Sin embargo, en veterinaria se emplean más como preanestesia, así como tratamientos de las crisis epilépticas. Entre los más empleados tenemos el diazepam y el midazolam.

El diazepam es un fármaco liposoluble, no dissociado, con un peso molecular pequeño, por lo que penetra fácilmente en las membranas biológicas a través de la difusión pasiva, incluyendo la barrera placentaria. Además, se ha visto que a las pocas horas de ser inyectado a la madre alcanza concentraciones más altas en la circulación fetal que en la materna, teniendo una relación Feto/Madre de hasta 2,32 (Reynolds, 1991). Al tratarse de una transferencia por difusión pasiva deberíamos de encontrar una concentración similar de diazepam libre en ambos compartimentos. Sin embargo, esto no es así ya que el diazepam posee una alta unión a proteínas plasmáticas fetales (Erkkola, et al., 1973). Este fármaco, por lo tanto, puede interferir en el desarrollo fetal normal, pudiendo producir además depresión respiratoria neonatal (Reynolds, 1991).

Por el contrario, el midazolam es una benzodiacepina hidrosoluble altamente ligada a proteínas plasmáticas (95%), por lo que al ser más polar que el diazepam se ha visto que se transfiere a través de la placenta de forma mucho más lenta (Wilson, et al., 1987).

10.8. Agentes analgésicos.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), se encuentran dentro de los fármacos más comunes para el tratamiento de la fiebre, dolor e inflamación, lo que incluye ser administrados durante la gestación en aquellas patologías como las enfermedades inflamatorias del intestino y las enfermedades reumáticas crónicas, como la artritis reumatoide y la espondiloartropatía, y un largo etcétera. Además, en medicina humana se emplean de forma rutinaria para el tratamiento de estados de malestar y dolores leves.

Los AINES como la aspirina, la indometacina, el naproxeno y el diclofenaco son fármacos que son capaces de atravesar la barrera plasmática. Debido a que son liposolubles, la aspirina y los salicilatos se distribuyen ampliamente en el tejido fetal y en los fluidos extrafetales. Sin embargo, el equilibrio se alcanza de manera lenta debido a que en el plasma fetal posee un pH menor que en el plasma materno, viéndose una disminución de la concentración de estos a medida que avanza la gestación, ya que el aclaramiento de estos fármacos aumenta a lo largo de esta.

En cuanto a la indometacina, esta no depende de la edad gestacional, sino que se distribuye a los tejidos fetales a las pocas horas teniendo una vida media más larga en la circulación fetal que en la materna (Antonucci et al., 2012).

El naproxeno, tras dosis repetidas es capaz de alcanzar una concentración de fármaco en plasma fetal comparable a la encontrada en la circulación materna. Mientras que, la transferencia de los COXIBs a través de la barrera placentaria se puede deber a su bajo peso molecular (Antonucci et al., 2012).

Sin embargo, aunque sean capaces de pasar hacia la circulación fetal, los efectos en el mismo dependen del periodo del embarazo en el que estén siendo administrados, encontrándonos mayores anomalías congénitos en aquellos que han sido suministrados al inicio de la gestación (Antonucci et al., 2012).

Además, dentro de los agentes analgésicos, nos encontramos con los opioides para los cuales existen varios tipos de transportadores a nivel de la placenta capaces de facilitar su paso, sobre todo del feto a la madre, aunque su paso hacia circulación fetal suele ser por vía paracelular

(Mortensen et al., 2019), es decir, por difusión pasiva (Ilustración 2). Muchos de estos fármacos, como la metadona, morfina, oxicodona y fentanilo son sustratos de la glucoproteína P, mientras que la buprenorfina, a excepción de su metabolito norbuprenorfina que también lo es, no es transportada por los transportadores ABC (van Hoogdalem et al., 2022). Sin embargo, la transferencia de este último fármaco es relativamente baja hacia placenta ya que se retiene en la circulación materna.

Algunos como la oxicodona, el fentanilo y la morfina llegan fácilmente a la circulación fetal, por su alta permeabilidad siendo esta mayor en la oxicodona, seguida del fentanilo y la morfina (van Hoogdalem et al., 2022). La oxicodona es un opioide prescrito para tratar el dolor a corto y largo plazo y para la cual no hay conocimiento suficiente para ver el impacto que puede provocar en el desarrollo, crecimiento y bienestar fetal. Aun así, se ha descrito que la administración de opioides en la etapa prenatal afecta a la mielinización en el cerebro en desarrollo, producen una modulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal del feto y tiene consecuencias neuroconductuales como la hiperactividad, respuesta de sobresalto elevada y depresión en el neonato (Mortensen et al., 2019).

La función de la glucoproteína P es la de facilitar el paso de la circulación fetal a la materna de estos componentes, el problema está en que la expresión de este transportador disminuye conforme avanza la gestación de manera que se reduce el transporte de los opioides hacia la circulación materna produciéndose una acumulación en el lado fetal. Por el contrario, esto no ocurre con la buprenorfina ya que esta no utiliza la glucoproteína P.

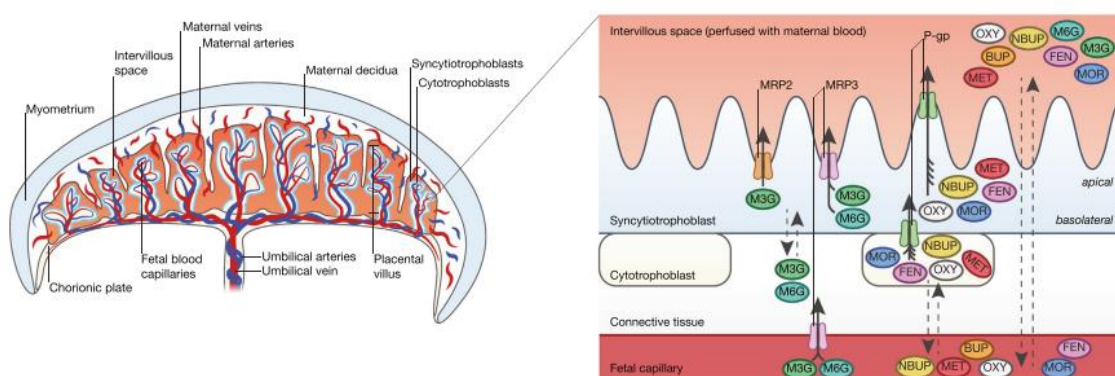


Ilustración 1. Anatomía de la placenta con mecanismo de transporte placentario de diversos opioides (van Hoogdalem et al., 2022).

Por otro lado, M6G, el metabolito farmacológico activo de la morfina es sustrato de MRP2 y MRP3, las cuales a diferencia de la glucoproteína P, su expresión aumenta a lo largo de la gestación y permanece de manera constante respectivamente. De esta manera, se ha visto que

tiene mayor aclaramiento feto-maternal que, al contrario, aunque no a concentraciones tan significativas como la morfina (van Hoogdalem et al., 2022).

10.9. Antibióticos.

Generalmente, los antibióticos presentan bajo peso molecular y son liposolubles lo que les facilita el paso a través de la placenta, exponiendo al feto a efectos adversos en función del fármaco administrado. En veterinaria, el uso de fluoroquinolonas durante la gestación, incluyendo la enrofloxacin, pueden suponer una amenaza para el desarrollo fetal al haberse descrito alteraciones en el cartílago en desarrollo. En consecuencia, las fluoroquinolonas son fármacos de segunda elección durante la gestación, reservándose para hembras gestantes que son intolerantes a los macrólidos o betalactámicos ya que estos son los de primera elección por su bajo riesgo hacia el feto y que su paso transplacentario se limita a la difusión simple, alcanzando concentraciones moderadas.

Sin embargo, las fluoroquinolonas tienen también un grado bajo de paso por placenta debido a una menor difusión pasiva y/o una extrusión activa por parte de transportadores de la placenta, como la glucoproteína P y la BCRP para las cuales es sustrato, pero la preocupación de su uso viene determinada por la aparición de artropatías hasta sintomatología nerviosa cuando se administra de forma prolongada (Rebuelto y Loza, 2010).

Además, hay otros antibióticos contraindicados durante la gestación como la nitrofurantoína, estreptomina, gentamicina, amikacina, tetraciclina (doxiciclina, oxitetraciclina), sulfonamidas, trimetoprima y metronidazol porque pueden llegar a producir malformaciones congénitas y embriotoxicidad (Rebuelto y Loza, 2010). Sin embargo, algunos aminoglucósidos pueden llegar a ser utilizados con precaución ya que se trata de fármacos polares, altamente ionizados en el lado materno (Santschi y Papich, 2000).

Los antibióticos indicados para su uso durante la gestación son los betalactámicos (ampicilina, penicilina G, amoxicilina, cefalosporinas), macrólidos y lincosamidas (clindamicina, eritromicina y lincomicina) (Rebuelto y Loza, 2010).

10.10. Agentes anestésicos.

Agentes de inducción.

Entre los agentes inductores más empleados encontramos el propofol y el tiopental sódico. Ambos son fármacos con bajo peso molecular y muy liposolubles. A pesar de estar ligadas a proteínas plasmáticas (75% en el caso del tiopental y 99% en el caso del propofol), son capaces

de atravesar con facilidad la placenta debido a su alta liposolubilidad. Por ejemplo, en el caso del propofol, se ha observado depresión transitoria en el neonato y efectos neuroconductuales en el neonato (Griffiths y Campbell, 2015).

Anestésicos inhalatorios.

Los cambios fisiológicos relativos al sistema respiratorio a lo largo de la gestación como el aumento sérico de progesterona, la hiperventilación materna y la capacidad residual funcional reducida provocan una disminución de las necesidades de anestesia inhalada, suponiendo en estos pacientes un mayor riesgo anestésico (Pestean, 2018).

Los anestésicos inhalatorios se utilizan para aumentar el umbral de sensibilidad al dolor y eliminar el estado de vigilia. Entre los más utilizados encontramos el isoflurano y sevoflurano. La transferencia placentaria de estos fármacos es un problema crítico en el manejo del sufrimiento fetal durante la cesárea bajo anestesia general (Griffiths y Campbell, 2015).

La mayoría de los anestésicos volátiles son capaces de atravesar la barrera placentaria de forma rápida debido a su bajo peso molecular y a que son altamente liposolubles pudiendo llegar a producir importantes efectos sobre el feto. Con el óxido nitroso se puede producir hipoxia de difusión en el neonato inmediatamente antes del parto siendo necesario un suplemento de oxígeno (Griffiths y Campbell, 2015), por ello, se recomienda utilizar como complemento de este, el halotano, enflurano o metoxiflurano. Se ha demostrado que estos agentes son seguros utilizados a bajas concentraciones, ya que cuanto más dure la anestesia mayor será la dosis fetal de agente inhalado (Reynolds, 1991). Su relación F:M es de 0,65, 0,35 y 0,60 respectivamente, indicando de esta manera que el paso hacia la circulación fetal se produce de forma lenta (Warren et al., 1983), ya que suelen ser administrados a la madre de forma constante durante la anestesia general (Reynolds, 1991).

Anestésicos locales.

Los anestésicos locales son fármacos que logran insensibilización localizada y restringida, sin inducir una pérdida de consciencia general. Los más utilizados son la bupivacaína y la lidocaína, entre otros.

La bupivacaína junto con la ropivacaína son bases débiles altamente liposolubles con grados de ionización relativamente bajos a pH fisiológico. Sin embargo, se unen con bastante afinidad a las proteínas del plasma materno. Por otro lado, la lidocaína es menos soluble en lípidos que las dos anteriores y tiene una menor unión a las proteínas plasmáticas de manera que en ambos casos va a haber una transferencia a través de la barrera plasmática.

Además, los anestésicos locales pueden acumularse en el feto debido a que en este se puede producir un aumento de la proporción de fármaco ionizado imposibilitando el paso por la placenta, que es lo que se denomina “atrapamiento iónico” (Griffiths y Campbell, 2015).

Agentes bloqueantes neuromusculares.

Los agentes bloqueadores neuromusculares como el atracurio son fármacos capaces de producir parálisis muscular. Estos fármacos tienen un elevado peso molecular, son poco liposolubles y tienen un elevado grado de ionización de manera que atraviesan la placenta de forma lenta sin llegar a producir problemas clínicos significativos para el feto (Griffiths y Campbell, 2015).

11. CONCLUSIONES.

1. Tal y como se ha visto en esta revisión, la placenta es un órgano diseñado para la transferencia eficaz de diferentes materiales (nutrientes y oxígeno) hacia y desde el feto (desechos catabólicos).
2. El paso de fármacos a través de la placenta se rige de los mismos procesos generales que afectan al paso a través de cualquier otra membrana biológica. Esto hace que, en la mayor parte de los casos, la placenta no suponga una barrera que dificulte la llegada de fármacos hasta el feto.
3. El punto anterior se ve contradicho en determinados casos particulares, en los que un fármaco específico o incluso una familia de fármacos, puede llegar a ser excluido del lado fetal. De igual forma, excepcionalmente algunos fármacos pueden alcanzar concentraciones mayores que las maternas en el lado fetal.
4. Es necesario un estudio detallado e individualizado de cada fármaco para llegar a determinar si se acumulara o quedará excluido del lado fetal. La posibilidad de ser sustrato de diferentes y numerosos transportadores expresados en el tejido placentario hace impredecible su comportamiento farmacocinético.
5. Muchos de los fármacos utilizados para el tratamiento de enfermedades crónicas en la madre, tienen gracias a estos mecanismos, la capacidad de cruzar la barrera placentaria, aunque esto también viene determinado por otras características marcadas por la farmacocinética materna, fetal y placentaria, así como las propiedades del propio fármaco lo cual limita muchas veces el paso de los mismos.
6. Finalmente, a la hora de determinar que fármacos se pueden suministrar a la madre durante la gestación hay que tener en cuenta que no todos ellos pueden ser administrados y buscar alternativas eficaces que impidan o disminuyan la probabilidad de producir un efecto no deseado sobre el feto.

12. CONCLUSIONS.

1. As seen in this review, the placenta is an organ designed for the efficient transfer of different materials (nutrients and oxygen) to and from the fetus (catabolic wastes).
2. The passage of drugs through the placenta is governed by the same general processes that affect passage through any other biological membrane. This means that, in most cases, the placenta does not represent a barrier that hinders the arrival of drugs to the fetus.
3. The previous point is contradicted in certain particular cases, in which a specific drug or even a family of drugs may be excluded from the fetal side. Similarly, exceptionally, some drugs can reach concentrations higher than maternal concentrations on the fetal side.
4. A detailed and individualized study of each drug is necessary to determine whether it will accumulate or be excluded from the fetal side. The possibility of being a substrate of different and numerous transporters expressed in placental tissue makes its pharmacokinetic behavior unpredictable.
5. Many of the drugs used for the treatment of chronic diseases in the mother have, thanks to these mechanisms, the capacity to cross the placental barrier, although this is also determined by other characteristics marked by maternal, fetal and placental pharmacokinetics, as well as the properties of the drug itself, which often limit their passage.
6. Finally, when determining which drugs can be administered to the mother during pregnancy, it must be taken into account that not all of them can be administered and effective alternatives must be sought to prevent or reduce the likelihood of producing an undesirable effect on the fetus.

13. VALORACIÓN PERSONAL.

La realización de este trabajo me ha ayudado a conocer más sobre el campo de la farmacología y a recordar conocimientos ya obtenidos a lo largo de la carrera. Al estar interesada en la clínica de pequeños animales, creo que los conocimientos de farmacología son un punto muy importante para el desarrollo de mi carrera profesional, de manera que la búsqueda de información y su plasmación en este documento me ha ayudado a obtener conocimientos y a indagar en la mecánica de la obtención de información farmacológica, un poco más allá de una farmacología básica.

Además, este trabajo me ha servido para darme cuenta de lo conveniente que es saber sobre cómo pueden afectar los diferentes fármacos que se utilizan en la clínica normal sobre personas o animales gestantes tanto en el feto como en la madre y en la propia gestación, viendo que todavía quedan mucha información por dar a conocer en este ámbito, ya que en la mayoría de los prospectos de los medicamentos comercializados en el campo de la veterinaria no hacen especial indicación sobre su uso durante la gestación, dejando a criterio del clínico determinar el balance beneficio terapéutico-riesgo farmacológico, indicando la poca información que hay sobre el tema en el ámbito veterinario.

Por último, me gustaría agradecer a mi tutor, José Javier Aramayona Alonso, su paciencia y apoyo a lo largo de la realización de este trabajo ya que creo que tener un buen tutor es esencial para poder disfrutar y aprender a la hora de realizar proyectos como este.

14. BIBLIOGRAFÍA.

- Akour, A.A., Kennedy, M.J. y Gerk, P. (2013). "Receptor-Mediated Endocytosis across Human Placenta: Emphasis on Megalin". *Molecular Pharmaceutics*, 10(4), pp. 1269–1278. DOI: 10.1021/mp300609ct
- Aleixandre, A. y Puerro, M. (2009). "Absorción y distribución de los fármacos". En: de Lorenzo, P y Moreno, A. (Coord.). *Farmacología básica y clínica*. Editorial Médica Panamericana. pp. 16-17.
- Antonucci, R., Zaffanello, M., Puxeddu, E., Porcella, A., Cuzzolin, L., Dolores, P. y Fanos, V. (2012). "Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Pregnancy: Impacto in the Fetus and Newborn". *Current Drug Metabolism*, 13(4), pp. 474-490. DOI: 10.2174/138920012800166607
- Caritis, S. y Hebert, M. (2013). "A Pharmacologic Approach to the Use of Glyburide in Pregnancy". *Obstetrics & Gynecology*, 121(6), pp. 1309–1312. DOI: 10.1097/aog.0b013e31829007f0
- Ceckova-Novotna, M., Pavek, P. y Staud, F. (2006). "P-glycoprotein in the placenta: Expression, localization, regulation and function". *Reproductive Toxicology*, 22, pp. 400-410. DOI: 10.1016/j.reprotox.2006.01.007
- Cervený, L., Ptáková, Z., Ceckova, M., Karahoda, R., Karbanova, S., Jiraskova, L., Greenwood, S., Glazier, J. y Staud, F. (2018). "Equilibrative nucleoside transporter 1 (ENT1, SLC29A1) facilitates transfer of the antiretroviral drug abacavir across the placenta". *Drug Metabolism and Disposition*. DOI: 10.1124/dmd.118.083329
- Choi, J-S. y Berdis, A.J. (2012). "Nucleoside transporters: biological insights and therapeutic applications". *Future Medicinal Chemistry*, 4(11), pp. 1461–1478. DOI: 10.4155/fmc.12.79
- Climent, S., Sarasa, M., Muniesa, P., Terrado, J. y Climent, M. (2012). *Embriología y anatomía veterinaria*. Zaragoza: Acribia.
- Erkkola, R., Kangas, L. y Pekkarinen, A. (1973). "The transfer of diazepam across the placenta during labour". *Acta Obstet Gynec Scand*, 52, pp. 167-170
- Evseenko, D., Paxton, J. W. y Keelan, J. A. (2006). "Active transport across the human placenta: impact on drug efficacy and toxicity". *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2(1), pp. 51-69. DOI: 10.1517/17425255.2.1.51

- Finneran, M. y Landon, M. (2018). "Oral Agents for the Treatment of Gestational Diabetes". **Current Diabetes Reports**, 18(11). DOI: 10.1007/s11892-018-1093-2
- Gedeon, C., Behravan, J., Koren, G. y Piquette-Miller, M. (2006). "Transport of Glyburide by Placental ABC Transporters: Implications in Fetal Drug Exposure". **Placenta**, 27(11-12), pp. 1096–1102. DOI: 10.1016/j.placenta.2005.11.012
- Griffiths, S. K. y Campbell, J. P. (2015). "Placental structure, function and drug transfer". **Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain**, 15(2), pp. 84–89. DOI: 10.1093/bjaceaccp/mku013
- Hafez, S. (2017). "Comparative Placental Anatomy: Divergent Structures Serving a Common Purpose". **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, 145, pp. 1-28. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2016.12.001
- Kanto, J., Virtanen, R., Iisalo, E.; Mäenpää, K. y Liukko, P. (1981). "Placental Transfer and Pharmacokinetics of Atropine after a Single Maternal Intravenous and Intramuscular Administration". **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, 25(2), pp. 85–88. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1981.tb01613.x
- Kirsi, V. y Päivi, M. (2009). "Drug transporters in the human blood-placental barrier". **British journal of pharmacology**, 158(3), pp. 665–678. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00336.x
- Knipp, G., Audus, K. y Soares, M. (1999). "Nutrient transport across the placenta". **Advanced Drug Delivery Reviews**, 38(1), pp. 41–58. DOI: 10.1016/s0169-409x(99)00005-8
- Kobayashi, D. (2004). "FUNCTIONAL ASSESSMENT OF ABCG2 (BCRP) GENE POLYMORPHISMS TO PROTEIN EXPRESSION IN HUMAN PLACENTA". **Drug Metabolism and Disposition**, 33(1), pp. 94–101. DOI: 10.1124/dmd.104.001628
- Liu, X. y Pan, G. (2019). **Drug Transporters in Drug Disposition, Effects and Toxicity**. Springer. DOI: 10.1007/978-981-13-7647-4
- Lorenzo, P., Moreno, A., Leza, J. C., Lizasoain, I., Moro, M. A. y Portolés, A. (2022). **Farmacología veterinaria** (2ª ed.). Panamericana.
- Mortensen, N. P., Caffaro, M. M., Snyder, R. W., Yueh, Y. L. y Fennell, T. R. (2019). "Placental trophoblast transfer of opioids following exposures to individual or mixtures of opioids in vitro". **Experimental Biology and Medicine**, pp. 1-4. DOI: 10.1177/1535370219851109

- Myllynen, P., Pasanen, M. y Vähäkangas, K. (2007). "The fate and effects of xenobiotics in human placenta". *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 3(3), pp. 331–346. DOI: 10.1517/17425255.3.3.331
- Myllynen, P., Pienimäki, P. y Vahakangas, K. (2005). "Human placental perfusion method in the assessment of transplacental passage of antiepileptic drugs". *Toxicology and Applied Pharmacology*, 207, pp. 489-494. DOI: 10.1016/j.taap.2005.01.042
- Pestean, C. (2018). "Anesthesia consideration for the pregnant dog". *Agricultura*, 1-2 (105-106), pp. 119-124.
- Proakis, A. G. y Harris, G. B. (1978). "Comparative Penetration of Glycopyrrolate and Atropine across the Blood-Brain and Placental Barriers in Anesthetized Dogs". *Anesthesiology*, 48(5), pp. 339–344. DOI: 10.1097/00000542-197805000-00007
- Rebuelto, M. y Loza, M. E. (2010). "Antibiotic Treatment of Dogs and Cats during Pregnancy". *Veterinary Medicine International*, pp. 1-8. DOI: 10.4061/2010/385640
- Reynolds, F. (1991). "Placental transfer of drugs". *Current Anesthesia and Critical Care*, 2(2), pp. 108–116. DOI: 10.1016/0953-7112(91)90008-a
- Roa, I., Smok, C. y Prieto, R. (2012). "Placenta: Anatomía e Histología Comparada". *International Journal of Morphology*, 30(4), pp. 1490-1496. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijmorphol/v30n4/art36.pdf> [Consultado 10-04-2022]
- Santschi, E. M. y Papich, M. G. (2000). "Pharmacokinetics of gentamicin in mares in late pregnancy and early lactation". *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 23(6), pp. 359-363. DOI: 10.1046/j.1365-2885.2000.00298.x
- Staud, F. y Ceckova, M. (2015). "Regulation of drug transporter expression and function in the placenta". *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 11(4), pp. 533–555. DOI: 10.1517/17425255.2015.1005073
- Staud, F. y Pavek, P. (2005). Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 37(4), pp. 0–725. DOI: 10.1016/j.biocel.2004.11.004
- Sugano, K., Kansy, M., Artursson, P., Avdeef, A., Bendels, S., Di, L., Ecker, G.F., Faller, B., Fischer, H. y Gerebtzoff, G. (2010). "Coexistence of passive and carrier-mediated processes in drug transport". *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(8), pp. 597–614. DOI: 10.1038/nrd3187

Syme, M., Paxton, J. y Keelan, F. (2004). "Drug Transfer and Metabolism by the Human Placenta". *Clin Pharmacokinet*, 43(8), pp. 487–514. DOI: 10.2165/00003088-200443080-00001

Tetro, N., Moushaev, S., Rubinchik-Stern, M. y Eyal, S. (2018). "The Placental Barrier: the Gate and the Fate in Drug Distribution". *Pharmaceutical Research*, 35(4). DOI: 10.1007/s11095-017-2286-0

Van Hoogdalem, M. W., Wexelblatt, S. L., Akinbi, H. T., Vinks, A. A. y Mizuno, T. (2022). "A review of pregnancy-induced changes in opioid pharmacokinetics, placental transfer, and fetal exposure: Towards fetomaternal physiologically-based pharmacokinetic modeling to improve the treatment of neonatal opioid withdrawal syndrome". *Pharmacology & Therapeutics*, 234. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.108045

Waddell, W. y Marlowe, C. (1981). "Transfer of drugs across the placenta". *Pharmacology & Therapeutics*, 14(3), pp. 375–390. DOI: 10.1016/0163-7258(81)90034-6

Warren, T. M., Datta, S., Ostheimer, G. W., Naulty, J. S., Weiss, J. B. y Morrison, J. A. (1983). "Comparison of the Maternal and Neonatal Effects of Halothane, Enflurane, and Isoflurane for Cesarean Delivery". *Anesthesia Research Society*, 62, pp. 516-520. Disponible en: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/1983/05000/Comparison_of_the_Maternal_and_Neonatal_Effects_of.10.aspx [Consultado 21-06-2022].

Wilson, C., Dundee, J. W., Moore, J., Howard, P. J. y Collier, P. S. (1987). "A comparison of the early pharmacokinetics of midazolam in pregnant and nonpregnant women". *Anaesthesia*, 42, pp. 1057-1062. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1987.tb05168.x

Wloch, S., Palasz, A. y Kaminski, M. (2009). "Active and passive transport of drugs in the human placenta". *Ginekologia Polska*, 80, pp. 772-777. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/40036696_Active_and_passive_transport_of_drugs_in_the_human_placenta [Consultado 31-03-2022].