

Nota Farmacológica: Uso de fármacos durante el embarazo

Marcela López*

Resumen

El objetivo de esta nota es aportar información que permita evaluar la seguridad de la utilización de los medicamentos durante el embarazo con un enfoque práctico para la atención primaria. Dado que por razones éticas no se realizan ensayos clínicos en mujeres embarazadas, la bibliografía disponible sobre este tema, en su gran mayoría, son revisiones sistemáticas, disponiéndose principalmente de información sobre los fármacos más antiguos y usados. Se describen los principales lineamientos para algunas situaciones sindrómicas así como la categorización de las drogas de uso más frecuente en atención primaria.

López M. Uso de fármacos durante el embarazo. Evid. actual. práct. ambul. 9(4) ;113-115. Jul-Ag. 2006.

Introducción

Los fármacos pueden afectar al feto y a la madre. En el primer caso por efecto directo sobre el embrión o la placenta o alterando el intercambio de nutrientes. De acuerdo al momento de la administración podrán afectar distintos períodos, a saber:

- 1) La fertilización o implantación (0-20 días): es un periodo lábil en el que puede producirse desde una alteración que no provoque ninguna anomalía hasta la expulsión del feto (Ley del todo o nada);
- 2) El período embrionario (día 21- 55), en el que se produce parte de la organogénesis y organización tisular y existe mayor susceptibilidad para los fenómenos teratogénicos;
- 3) El período fetal (día 56 hasta el parto) los riesgos son menores pero pueden ocurrir efectos adversos relacionados con el crecimiento y la estructura del feto.

El periodo de mayor riesgo es el primer trimestre, que correspondería a la fase embrionaria¹. Por lo que se recomienda evitar la administración indiscriminada de medicamentos y la automedicación; valorar la relación riesgo/beneficio cuando se decida la implementación de un tratamiento; utilizar fármacos con los que se tenga experiencia; dar la mínima dosis eficaz, durante el menor tiempo posible y ajustando la dosis; evitar la combinación de muchos fármacos y considerar siempre que ningún fármaco es inocuo.

En la tabla 1 se describe la categorización de los fármacos según la Administración de Drogas y Medicamentos de EE.UU. (FDA en inglés) y en la 2 las principales familias de medicamentos y su categorización.

Tabla 1. Categorías de la Food and Drugs Administration (FDA)

Código	Descripción
A	- Estudios adecuados y bien controlados no han logrado demostrar riesgo para el feto en el primer trimestre de embarazo (y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores)
B	Indica una de las siguientes posibilidades: - En estudios sobre animales no ha existido manifestación teratogénica, pero esto no ha sido confirmado en seres humanos en estudios controlados. - En estudios en animales se ha detectado un cierto poder teratogénico, que ha podido ser confirmado en humanos en estudios controlados durante el primer trimestre de gestación.
C	Indica una de las siguientes posibilidades: -En estudios en animales se ha detectado efecto teratogénico, pero aún no se ha ensayado en humanos. - Aún no se han efectuado estudios (ni en animales ni en humanos)
D	Se han efectuado estudios que demuestran efectos teratogénicos sobre el feto humano pero, en ocasiones, el beneficio obtenido con el empleo de estos medicamentos puede superar el riesgo esperado.
X	- Medicamentos que han demostrado, indudablemente, poseer efectos teratogénicos manifestados y cuyos riesgos superan el posible beneficio a obtener.

Tabla 2: categorización de los medicamentos de las principales familias.

	Categoría A	Categoría B	Categoría C	Categoría D	Categoría X
Antimicrobianos	Amoxicilina, ampicilina, cefalexina, cefalotina, clindamicina, eritromicina, nistatina	Amoxiclavulánico, anfotericina, azitromicina, cefalosporinas, didanoside (DDI), griseofulvina, praziquantel, vancomicina	Aciclovir, amantadina, claritromicina, claritrenicol, etambutol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, mebendazol, rifampicina, sulfamidas, trimetoprima, zidovudina (AZT)	Amikacina, cloroquina, estreptomocina, gentamicina, neomicina, tobramicina	Quinina, quinidonas, tetraciclina
Antiinflamatorios no esteroideos, antitusivos, descongestivos, antihistamínicos y antiastmáticos	Adrenalina, Bromexina, clorfeniramina, codeína, dextrometorfano, difenhidramina, fenoterol, halobutano, hidroxicina, ketamina, lidocaina, paracetamol, salbutamol	Acetilcisteína, bromuro de ipratropio, pseudoefedrina, terfenadina	Aspirina, dextropropoxifeno, ergotamina, fentanilo, ibuprofeno, morfina, piroxicam	Fenilefrina	
Digestivos, dermatológicos, Hormonas, hipoglucemiantes, Anticoagulantes, vacunas, hematopoyéticos	Acido fólico, antiácidos, corticoides tópicos, hierro, tiroxina, triiodotironina, vacuna hepatitis B, vacuna antitetánica	BCG, bedometasona, bromocriptina, calcitonina, calcitriol, ciproterona, domifeno, etinilestradiol, estrógenos, hioscina, loperamida, mebendazol, ranitidina, tamoxifeno, tirotrifina	Anticonceptivos orales, cortisona, dexametasona, metformina, prednisona, proprilolol	Dicumarol, heparina, levonorgestrel, medroxi progesterona, vacuna sarampión, paperas, polio, rubéola	Danazol, dietilbestrol, esteroides anabólicos, glibendamicina, isotretinoína, warfarina
Anticonvulsivantes y psicotrópicos	Hidroxicina		Amitriplina, clonazepam, desipramina, diazepam, flunitrazepam, haloperidol, lorazepam, nortriplina	Clonazepam, difenhidantoina, ethosuximida, fenobarbital, imipramina	Acido valproico, carbamazepina, lio
Antihipertensivos, antiarrítmicos y cardiotónicos	Alfametildopa, digoxina	Clonidina, DDI, dipiridamol, dobutamina, dopamina, labetalol	Amiodarona, atenolol, diltiazem, furosemida, nifedipina, tazidas, timolol, verapamil	Espironolactona, quinidina, reserpina	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, sartanes

Situaciones clínicas frecuentes durante la gestación

Problemas digestivos

Las náuseas y los vómitos son síntomas frecuentes en el primer trimestre. No existen datos controlados sobre el uso de metoclopramida o gastroquinéticos similares, aunque su uso está muy difundido y no se demostró que se asocien a anomalías fetales^{2,3}.

Para la pirosis puede darse antiácidos y luego del primer trimestre, hidróxido de aluminio, compuestos con magnesio, sucralfato u omeprazol (c)^{2,3}.

Para las hemorroides los tratamientos tópicos son seguros pero ningún estudio estableció los riesgos potenciales de sus principios activos². Para el estreñimiento pueden utilizarse sin riesgos compuestos de fibras (psyllium, salvado, esterculia, metilcelulosa)².

Vitaminas y minerales

Respecto de la prevención de anemia ferropénica, el hierro no es necesario en pacientes bien nutridas. En caso de anemia, la Organización Mundial de la Salud recomienda hierro elemental de 30-120mg/día. El ácido fólico, se recomienda desde tres meses antes de la concepción hasta las 12 semanas de embarazo, para prevenir defectos del tubo neural².

No está demostrado que su utilización prevenga complicaciones.

* Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Algunos autores sugieren el uso en población de riesgo (vegetarianas, fumadoras, abuso de sustancias, embarazos múltiples, adolescentes, etc.). La ingesta excesiva de vitaminas A y D pueden producir anomalías fetales graves (en sistema nervioso central, huesos, corazón, ojos, oídos). Los preparados del mercado exceden los requerimientos diarios. Actualmente se recomienda la dosis diaria de vitamina A (2000 UI o menos) en mujeres embarazadas sanas².

Melasma

La mayoría de los autores aconseja no tratarlo, porque normalmente desaparece luego del parto. Se desconoce el eventual daño fetal ya que no se realizaron estudios para evaluar cremas con hidroquinona¹.

Calambres

No hay estudios que muestren beneficios con el uso de fármacos¹.

Problemas respiratorios (tos, resfrío común y asma)

Es frecuente que las pacientes soliciten algún fármaco para aliviar los síntomas, no deben indicarse descongestivos con fenilefrina (c) por ser una droga simpaticomimética. Los antihistamínicos, expectorantes y mucolíticos, pueden ser utilizados (categoría A-B) ya que no existe evidencia de que sean teratogénos. No se recomienda el uso de asociaciones de fármacos.

Los estudios observacionales que evaluaron la seguridad del uso de glucocorticoides por vía sistémica para tratar una enfermedad materna son controvertidos y no permiten confirmar ni descartar que aumenten el riesgo de preeclampsia, parto prematuro o el bajo peso al nacer. Sin embargo, sugieren que su uso durante el primer trimestre del embarazo puede ocasionar un incremento pequeño, pero significativo, del riesgo de defectos de la cavidad oral en el feto. Su uso se debería reservar para situaciones de enfermedad materna (como asma grave, enfermedades autoinmunes, etc.) en las que los beneficios maternos y fetales superen estos posibles riesgos. El uso de glucocorticoides por vía inhalada, como la budesonida y la beclometasona, no se ha asociado a un incremento del riesgo de malformaciones congénitas y si se utilizan a las dosis recomendadas, pueden considerarse fármacos seguros^{4,5,6,7}.

Dolor y fiebre

El fármaco de elección es el paracetamol con efecto antifebril y analgésico. El ibuprofeno es categoría C, no hay evidencia suficiente para recomendarlo de rutina, quedando a criterio del médico su prescripción; el AAS se desaconseja porque aumenta riesgo de hemorragias, disminuye la contractibilidad uterina y puede originar cierre prematuro del ductus arterioso, retardo del crecimiento intra uterino, y efectos teratogénos en altas dosis. Solo se puede indicar a partir del 2º trimestre. La dipirona no se recomienda porque produce agranulocitosis y efectos adversos perinatales.

Los AINE pueden causar cierre de ductus arterioso y después de la semana 32 pasan en general de categoría B a D¹.

Hipertensión arterial y diabetes

La droga de elección es alfa metildopa ya que no compromete el flujo plasmático renal ni placentario. El uso de hipoglucemiantes orales no se recomienda. Solo está indicado el uso de insulina.

Antibióticos

Las penicilinas, los macrólidos y sus derivados son los antibióticos de elección. Respecto de los antimicóticos, antiparasitarios y antivirales es necesario valorar la relación riesgo/beneficio ya que la mayoría es categoría C¹.

Vacunas

Aunque no se han evidenciado efectos adversos en la administración inadvertida de vacunas de virus vivos atenuados a una embarazada, están contraindicadas en el embarazo, especialmente durante las primeras 14 semanas. La única excepción es la vacuna de la polio, que puede recomendarse en situaciones especiales de riesgo.

La vacuna contra la gripe debe ser recomendada a todas las embarazadas cuando el segundo o tercer trimestre de la gestación

coincidan con mayor probabilidad de contagio.

La vacuna antitetánica durante el tercer trimestre del embarazo ha contribuido a reducir las tasas de tétanos puerperal y neonatal, y a disminuir en un tercio las tasas de mortalidad infantil en los países en vías de desarrollo.

Las siguientes vacunas pueden administrarse en situaciones especiales si se cumplen los criterios de exposición, riesgo para la madre/feto y seguridad de la vacuna: polisacáridos simples (neumococo, meningococo y Haemophilus influenzae tipo B); vacunas víricas atenuadas (hepatitis A, B, rabia y polio); siendo las pautas para todas ellas las mismas que se utilizarían en ausencia de embarazo.

En caso que la embarazada precise desplazarse a zonas de riesgo de exposición, hay que tener en cuenta que no existe información sobre la seguridad en el embarazo de las vacunas para: encefalitis japonesa, plaga, tifoidea, cólera y fiebre amarilla. En ese caso, sería preferible evitar o retrasar el viaje ya que ninguna de estas vacunas debe recomendarse de rutina. Sólo si tras una valoración detenida del riesgo, éste se prevé alto, se recomendará su administración.

En la vacunación posparto, deben corregirse las deficiencias detectadas durante los cuidados del embarazo que repercutieron sobre las enfermedades evitables mediante vacunas de virus vivos atenuados, como la rubéola o la varicela. La lactancia no supone ninguna contraindicación para la administración de las vacunas necesarias. La administración de vacunas atenuadas o inactivadas no afecta la seguridad de la madre o el lactante, mientras que las vacunas a virus vivos se replican en la madre, no habiéndose demostrado su excreción en la leche materna, a excepción del virus de la rubéola⁸.

Problemas de salud mental (insomnio, ansiedad, depresión y psicosis)

La **depresión** es la enfermedad psiquiátrica más frecuente durante el embarazo y puerperio. Cuando los síntomas son graves y comprometen la vida de la madre y el feto deben ser tratados con antidepresivos. Los resultados de los estudios no demuestran una asociación entre benzodiazepinas y riesgo de malformaciones (labio leporino y/o fisura palatina) pudiendo administrarse para tratar el insomnio y la ansiedad.

Los **antidepresivos tricíclicos** (ADT) amitriptilina, imipramina son utilizados por su seguridad y por que se cuenta con experiencia clínica sobre los mismos, no habiendo estudios que hayan evaluado efectos teratogénos. Los **inhibidores de la recaptación de serotonina** (IRSS) como la fluoxetina no han demostrado efectos teratogénos pero los datos son insuficientes como para asumir que sean totalmente seguros.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) no se utilizan por ser teratogénos (se demostró en animales) pudiendo en la embarazada producir crisis hipertensivas con alteraciones vasculares graves.

Durante el embarazo, la incidencia anual de psicosis es de 7,1 casos por 100.000. La información disponible sobre la evolución de la esquizofrenia u otros trastornos psicóticos es escasa. Resultados de varios estudios indican que la suspensión del tratamiento durante la gestación puede incrementar el riesgo de recaídas.

Los fármacos **antipsicóticos** "típicos" se consideran relativamente seguros y se pueden administrar durante el embarazo. Los de baja potencia como la clorpromazina, producen más sedación e hipotensión y menos efectos extrapiramidales, y los de alta potencia, como el haloperidol, producen menos sedación y más efectos extrapiramidales.

La información disponible sobre la seguridad de los antipsicóticos "atípicos" durante el embarazo es escasa, pero hasta ahora no se han asociado a un riesgo teratogénico importante, por lo que pueden considerarse como alternativa en las pacientes que no responden a los "típicos".

Son de comercialización más reciente y poseen menor incidencia de efectos extrapiramidales, pero pueden producir aumento de peso y alteración del metabolismo de la glucosa.

El **litio**, empleado básicamente en el trastorno bipolar, se asocia a un leve aumento del riesgo de una cardiopatía congénita (la ano-

malía) de Ebstein y debe suspenderse siempre que sea posible ^{9,10,11,12,13,14}.

Se recomienda administrarlos a la menor dosis necesaria para controlar la enfermedad, evitando los preparados de liberación sostenida para limitar la exposición neonatal. La suspensión del tratamiento durante la fase de organogénesis y al final del embarazo, con el objetivo de reducir un posible efecto embriotóxico o perinatal, se debe valorar según el riesgo de recaída de la enfermedad materna.

Convulsiones

La epilepsia es la enfermedad neurológica más frecuente en las embarazadas y requiere tratamiento continuado durante el embarazo. Un 30% de las pacientes incrementa la frecuencia de las convulsiones, con mayor riesgo de complicaciones y de malformaciones congénitas.

Los datos disponibles indican que los hijos de las mujeres epilépticas, tienen un riesgo dos a tres veces superior al de la población general de nacer con malformaciones congénitas, aunque un 90% tienen hijos sanos. Las causas no están claras y podrían ser multifactoriales, pero es indudable que los antiepilépticos son potencialmente teratógenos (muerte fetal, malformaciones congénitas, prematuridad, bajo peso al nacer y hemorragia neonatal) sobre todo cuando se administran en politerapia y en dosis altas. Su efecto a largo plazo sobre el desarrollo psicomotor de la descendencia es desconocido. Todos los fármacos antiepilépticos clásicos se han asociado con alguna de las anomalías englobadas en la denominada embriopatía por antiepilépticos, siendo la información para los nuevos fármacos antiepilépticos todavía limitada sin que permita establecer su seguridad (gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato y vigabatrina) ^{15,16,17,18}.

Anticoagulación

En las mujeres embarazadas se estima que el riesgo de presentar una trombosis venosa profunda es de 0,6 a 1,2 por 1.000 mujeres,

incrementándose más en mujeres con antecedentes de un episodio previo, y en las que tienen trombofilia y/o antecedentes de un episodio tromboembólico previo idiopático. El riesgo de embolia arterial durante el embarazo en mujeres portadoras de prótesis mecánicas cardíacas aumenta hasta un 35%, mientras que en mujeres no embarazadas es de un 12%.

Las heparinas no fraccionadas (HNF) se consideran los fármacos anticoagulantes de elección ya que, a diferencia de los anticoagulantes orales, presentan un perfil adecuado de eficacia y seguridad, no cruzan la placenta y no se han relacionado con malformaciones fetales. La eficacia y la seguridad de las HBPM (heparina de bajo peso molecular) está bien documentada en la población general, mientras que los datos en embarazadas indican que las son eficaces y relativamente seguras tanto para la madre como para el feto, pudiendo por lo tanto, considerarse una alternativa adecuada a las HNF en la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa.

Estos datos provienen en su mayoría de estudios observacionales, no habiéndose estudiado las dosis y las pautas más adecuadas de las HBPM en función de las diferentes situaciones de riesgo. El mejor método para mantener una anticoagulación adecuada en mujeres embarazadas con enfermedad valvular cardíaca o con válvulas protésicas mecánicas es controvertido, siendo los datos sobre la eficacia de las HBPM en la prevención de la embolia sistémica todavía insuficientes para recomendar su uso sistemático ^{19,20,21}.

Conclusión

El uso de fármacos en la embarazada debe tener una indicación terapéutica precisa, con efectos reconocidos (y no supuestos) y valorando siempre los riesgos en función de los beneficios. Como regla general, durante la gestación debe evitarse cualquier medicación que no sea imprescindible.

Referencias

1. Briggs GW, Freeman RK, Yaffe SJ. A reference guide to fetal and neonatal risk. Drugs in pregnancy and lactation. 6th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins, 2002.
2. Baron TH et al. Gastrointestinal motility disorders during pregnancy. *Pharm j* 1994; 253:57-60.
3. Mazzota P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs* 2000;59:781-800.
4. Aguilera, A. Agustí. *Med Clin (Barc)*. Safety of glucocorticoid administration during pregnancy. *C*. 2003;120:395-6.
5. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000;160:610-9.
6. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-92.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2002;99:871-3.
8. Vaccinations and pregnancy (I): vaccines that are indicated for pregnant women. *Aten Primaria* 2004; 33: 38 - 43
9. G.Mendoza. C. Aguilera. *Med Clin (Barc)* Safety of antipsychotic drug during pregnancy. *C*. 2004;122:475-6.
10. Dolovich LR, Addis A, Régis Vaillancourt JM, Barry Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998; 317: 839-843.
11. Bergman U, Rosa FW, Baum C, Wiholm BE, Faich GA. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet* 1992; 340:694-696.
12. Webb RT, Howard L, Abel KM. Fármacos antipsicóticos para la psicosis no afectiva en el embarazo y el postparto (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 2, 2006. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
13. Pinkofsky HB. Effects of antipsychotics on the unborn child. What is known and how should this influence prescribing? *Paediatr Drugs* 2000; 2:83-90.
14. Baldessarini RJ, Tarazi FI. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. *Psychosis and mania*. En: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; p.485-520.
15. Yerby MS. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. *Neurology* 2000;55(Suppl 1):21-31.
16. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter. Management issues for women with epilepsy (summary statement). *Neurology* 1998;51:944-8.
17. Anti-epileptic drugs, pregnancy and fetal malformations. *Aust Adverse Drug React Bull* 2003;22:19-20 análisis. *Rev Neurol* 2003;37:1022-8.
18. Reborrosa. C. Aguilera. *Med Clin (Barc)*. Safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *C*. 2004;122:675-6.
19. Aguilera, A. Vallano. *Med Clin (Barc)*. Low-molecular weight heparins in pregnancy. *C*. 2002;118:634-5.
20. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999;353:1258-65.
21. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon CI, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1439-44.