



## Medicamentos y embarazo

Hace décadas se creía que la placenta servía de barrera que protegía al feto de los efectos adversos de los medicamentos. El desastre de la talidomida (finales de los años 50 y principios de los 60), cambió completamente esta idea, demostrando que la exposición del feto a medicamentos durante períodos críticos de gestación puede producir daños irreversibles en el feto.

Se define como teratogénesis a la capacidad de producir alteración morfológica, bioquímica y/o funcional, inducida durante el embarazo y que son detectadas durante la gestación, en el nacimiento o con posterioridad.

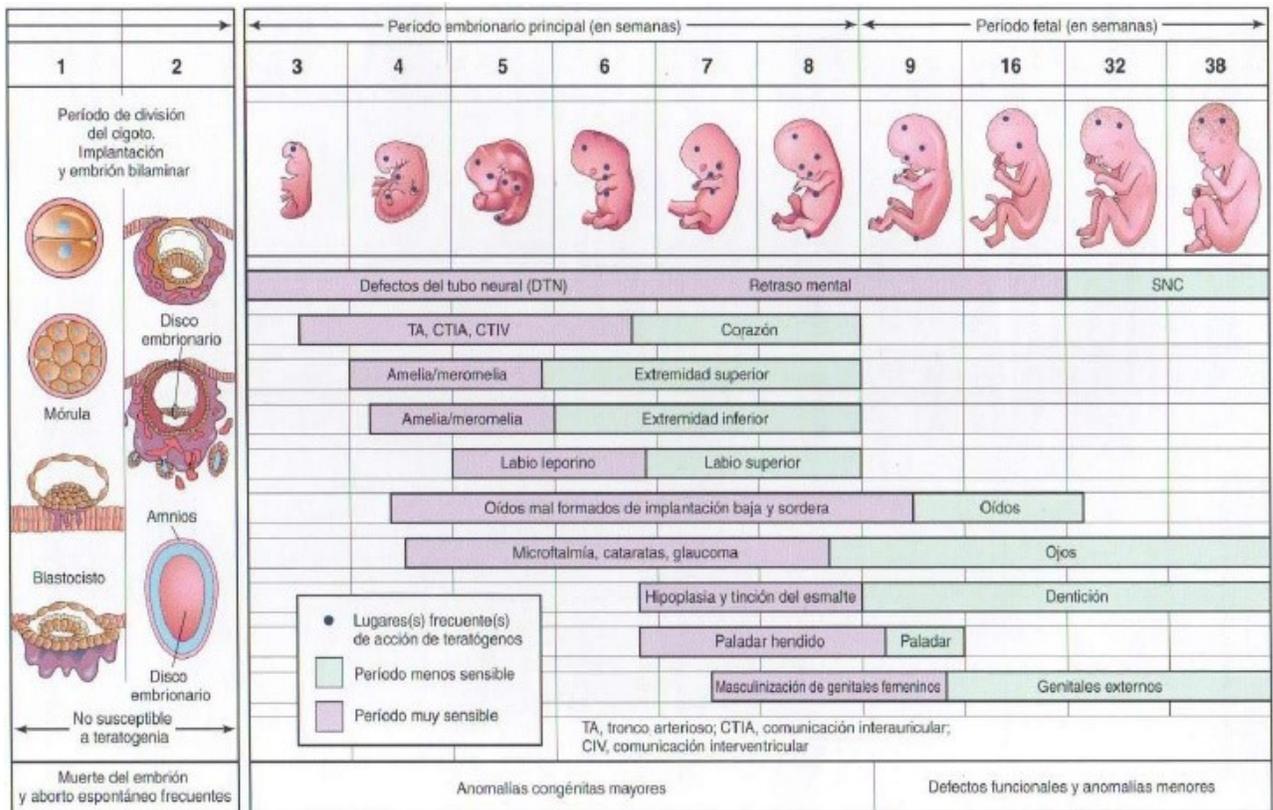
El consumo de medicamentos durante el embarazo, ya sea por prescripción médica o por automedicación, es elevado. Entre un 44,2 y un 99,5% de las mujeres embarazadas, según diversos estudios, toman algún medicamento durante la gestación.

En relación al uso de medicamentos, hay que tener en cuenta el incremento en la edad de las mujeres gestantes, que hace que aumente el número de mujeres que están sometidas a tratamientos de larga duración por enfermedades diagnosticadas antes del embarazo. También, mujeres con condiciones que se creían incompatibles con el embarazo como el lupus eritematoso o enfermedades cardíacas. Hay que considerar, además, los cambios fisiológicos propios de la gestación (variación del volumen plasmático y aclaramiento renal, aparición de nuevos compartimentos como la placenta y órganos fetales), que pueden afectar a los parámetros farmacocinéticos de los fármacos alterando su eficacia y toxicidad, tanto para la madre como para el feto.

Los medicamentos pueden dañar al feto en cualquier periodo del embarazo. El mayor riesgo de teratogénesis se produce entre la tercera y la undécima semanas de gestación (antes de que muchas mujeres hayan advertido que están embarazadas) ya que durante la fase embrionaria (días 20-55) tiene lugar la formación de la mayoría de los órganos.

Durante el segundo y el tercer trimestres, los fármacos pueden afectar al crecimiento y desarrollo funcional del feto o ejercer efectos tóxicos sobre los tejidos fetales. Los fármacos que se administran poco antes del término o durante el parto pueden ocasionar efectos adversos en el parto o en el neonato después del alumbramiento.

En la siguiente imagen se representan los períodos críticos del desarrollo de diferentes partes del cuerpo. El cuadro comienza desde el momento de la concepción y las semanas que aparecen en el cuadro son la "edad embrionaria" o la "edad fetal" de un embarazo (esquema de Moore modificado). En dependencia con los cambios específicos por semanas de desarrollo embrio-fetal, resultarán las posibles afectaciones producidas por el agente teratogénico.



El riesgo teratogénico de los medicamentos ha sido categorizado mediante letras, el sistema es bastante simple, y fácil de encontrar en guías de práctica clínica, siendo probablemente la información de primera línea más ampliamente utilizada en relación a medicamentos y embarazo.

La categorización considerada de referencia hasta hace unos años fue la propuesta por la Food and Drug Administration (FDA). En el año 2015 la FDA retira la categorización, requiriendo que los medicamentos incluyan en sus prospectos información detallada en relación a efectos en embarazo y lactancia, buscando otorgar más asesoramiento a los pacientes para la toma de decisión al momento de definir tratamientos en mujeres embarazadas; este es un proceso complejo y aún no ha entrado en vigencia en forma completa. Otros países han desarrollado y mantienen un sistema similar de categorización por letras. Se presenta la categorización propuesta por el Departamento de Salud de Australia, que brinda acceso on-line a una base de datos para consultas sobre riesgos en embarazo de los medicamentos.

### Definiciones de las categorías australianas para la prescripción de medicamentos durante el embarazo

CATEGORIA	DESCRIPCION
A	Medicamentos que han sido usados por un gran número de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, sin que se haya observado un aumento comprobado en la frecuencia de malformaciones u otros efectos dañinos directos o indirectos sobre el feto.
B1	Medicamentos que sólo han sido tomados por un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, sin que se haya observado un aumento en la frecuencia de malformaciones u otros efectos dañinos directos o indirectos sobre el feto humano. Los estudios en animales no han mostrado evidencia de un aumento en la ocurrencia de daño fetal.

B2	Medicamentos que sólo han sido tomados por un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, sin que se haya observado un aumento en la frecuencia de malformaciones u otros efectos dañinos directos o indirectos sobre el feto humano. Los estudios en animales son inadecuados o pueden faltar, pero los datos disponibles no muestran evidencia de un aumento en la ocurrencia de daño fetal.
B3	Medicamentos que sólo han sido tomados por un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, sin que se haya observado un aumento en la frecuencia de malformaciones u otros efectos dañinos directos o indirectos sobre el feto humano. Los estudios en animales han mostrado evidencia de una mayor incidencia de daño fetal, cuya importancia se considera incierta en los humanos.
C	Medicamentos que, debido a sus efectos farmacológicos, han causado o pueden ser sospechosos de causar efectos nocivos en el feto humano o recién nacido sin causar malformaciones. Estos efectos pueden ser reversibles. <i>Ejemplos: aspirina, amiloride, amiodarona, amlodipina</i>
D	Medicamentos que han causado, se sospecha que han causado, o se puede esperar que causen una mayor incidencia de malformaciones fetales humanas o daños irreversibles. Estos medicamentos también pueden tener efectos farmacológicos adversos. <i>Ejemplos: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA: captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril, trandolapril), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA: candesartán, irbesartan, losartán, valsartán), anticonvulsivos / antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína sódica, metilfenobarbitona, fenobarbitona, primidona, valproato sódico, ácido valproico), lamotrigina, etosuximida, vigabatrina, agentes antirreumáticos (hidroxicloroquina), relajantes musculares (quinina), sistema endocrino (estrógenos), didrogesterona, hidroxiprogesterona, megestrol, noretisterona, fluoximetona, nandrolona, oxandrolona, oximetolona, testosterona, nafarelina, goserelina, aminoglutetimida, danazol, gestrinona, paroxetina, antimicrobianos (tetraciclinas, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, tetraciclina, fluoroquinolonas, aminoglucósidos)</i>
X	Medicamentos que tienen un riesgo tan alto de causar daño permanente al feto que no deben usarse durante el embarazo o cuando existe la posibilidad de embarazo. <i>Ejemplos: misoprostol, dietilestilbestrol, raloxifeno, finasterida, ribavirina, tretinoína, isotretinoína, fosfato de sódio, metotrexato, anticoagulantes dicumarínicos.</i>

Esta categorización por letras debe ser utilizada considerando diferentes cuestiones:

- la aparente simplicidad de las categorías puede ocasionar un uso como “regla de oro” en lugar de como una guía, dando como resultado una mala interpretación del riesgo.
- las categorías no proporcionan un contexto clínico de los riesgos y no diferencian entre el uso de medicamentos para afecciones más o menos significativas; por ejemplo, una mujer que toma gabapentina (categoría B1) para tratar el síndrome de "piernas inquietas" en comparación con alguien que toma gabapentina para tratar un trastorno convulsivo.
- los medicamentos dentro de la misma categoría no conllevan un riesgo similar. Por ejemplo, el valproato y la paroxetina son ambos de categoría D, pero el valproato se asocia con un riesgo significativamente mayor de defectos congénitos y secuelas del desarrollo neurológico, mientras que la principal preocupación acerca de la paroxetina es un riesgo ligeramente mayor (en algunos estudios) de defectos cardíacos.
- Las categorías tampoco consideran la etapa del embarazo. Por ejemplo, las tetraciclinas causan la decoloración de los dientes solo después de las 14 semanas de embarazo, por lo que clasificarse como D es engañoso y causará preocupación innecesaria por una exposición en el primer trimestre.

Aunque pocos fármacos se han mostrado teratogénos de forma concluyente para la especie humana, **en las primeras fases del embarazo no existe ningún fármaco seguro y la información relativa a su seguridad es limitada**: procede de la experiencia clínica (revisiones de casos) o de los ensayos realizados en animales que pueden no ser extrapolables al hombre. De hecho, la talidomida no mostró ser teratogénica en los animales sobre los que se ensayó.

La falta de ensayos clínicos con medicamentos en embarazadas hace necesario ser muy prudente a la hora de prescribir medicamentos a este colectivo. Es preciso que el médico:

- a) instaure el tratamiento cuando los beneficios esperados superen a los riesgos conocidos;
- b) seleccione fármacos de los que se tenga amplia experiencia clínica en vez de fármacos de reciente comercialización;
- c) utilice la menor dosis eficaz durante el menor periodo de tiempo posible;
- d) use el menor número de medicamentos dado que algunos teratogénos han mostrado efecto sinérgico,
- e) recuerde que las formas tópicas también se absorben (sobre todo si se aplican en oclusión o son liposolubles).

**Debe evitarse la administración de medicamentos teratogénos (categoría X), en mujeres en edad fértil, a no ser que se asegure un método anticonceptivo eficaz.**

Siempre es necesario evaluar la relación beneficio/riesgo para cada paciente. Mientras que hay síntomas menores autolimitados en los que puede ser innecesario asumir el riesgo del medicamento, hay condiciones clínicas en las que no instaurar un tratamiento es más peligroso para el feto que el riesgo asociado a su utilización (por ejemplo, diabetes)

Los efectos teratogénicos de los medicamentos que se identifiquen, aún los ya conocidos, deben ser reportados al Programa de Farmacovigilancia de la Provincia de Santa Fe

(<https://www.santafe.gob.ar/farmacovigilancia/>) o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia (<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/principal.asp>)

**Ácido fólico – prevención de defectos del tubo neural:** la administración periconceptiva de suplementos de ácido fólico, con o sin preparados multivitamínicos, contribuye a prevenir defectos en el cierre del tubo neural (anencefalia, encefalocele y espina bífida) y ayuda a prevenir el labio leporino y fisura del paladar del bebé. Si el feto sufre un déficit de ácido fólico durante la gestación también puede padecer anemia megaloblástica, ser prematuro o presentar bajo peso al nacer.

Recomendaciones de la OMS, y de diferentes guías de práctica clínica: todas las mujeres, desde el momento en que comienzan a intentar quedar embarazadas hasta las 12 semanas de la gestación, deben tomar suplementos de ácido fólico (400 µg ácido fólico al día).

#### **Bibliografía:**

- Australian Government. Department of Health. Prescribing medicines in pregnancy database. 2017. Consultado 31/10/2017. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>
- Bueno Sánchez M. Etiología de las malformaciones congénitas. 40 años después. Bol Pediatr 1991; 32:205-215.
- Drugs.com. FDA Pregnancy Risk Information: An Update. Consultado: 08/11/2017. Disponible en: <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>
- Larrubia Muñoz O, Perez Dominguez F. Fármacos y embarazo, JANO. Terapéutica. 2010. Consultado 09/11/2017. Disponible en: [http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1762/66/00660071\\_LR.pdf](http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1762/66/00660071_LR.pdf)
- Ministerio de Salud. Argentina. Ácido fólico. Qué es y cuáles son los beneficios del ácido fólico. Consultado: 01/11/2017. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/glosario/acidofolico>
- Organización Mundial de la Salud. Administración periconceptiva de suplementos de ácido fólico, con o sin preparados multivitamínicos, para prevenir los defectos del tubo neural. Consultado: 01/11/2017. Disponible en: [http://www.who.int/elena/titles/folate\\_periconceptional/es/](http://www.who.int/elena/titles/folate_periconceptional/es/)
- Perez Landeiro A y col. Teratogénesis: clasificaciones. Revisión. Farm Hosp. 2002; 26:171-177.
- Rodríguez Pinilla E, Martínez frías ML. Tratamiento farmacológico de la mujer embarazada: fármacos contraindicados durante la gestación. Semergen.2010;36:579–585.