

Fármacos y embarazo

MIGUEL RUOTI COSP

CÁTEDRA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN (PARAGUAY)

Resumen

La premisa de que una gestante no puede consumir algún tipo de fármaco por el presunto riesgo teratogénico que estos pueden llevar implícitos, es definitivamente un mito que debe ser desterrado en beneficio de ella y su feto. En ese contexto, siempre debe primar el costo *versus* el beneficio sin olvidar que, si bien la población tiene un riesgo basal para defectos congénitos de cualquier tipo, el agente teratógeno (en este caso específico, el fármaco), incrementa ese riesgo basal a determinados defectos en los hijos de madres expuestas. Por estos motivos, su uso debe estar condicionado al fármaco que menos efectos colaterales puede ocasionar, administrarlo en la menor dosis y tiempo posible, evitando el primer trimestre de ser posible, pero eso no implica que una gestante por su condición no pueda beneficiarse de los efectos terapéuticos de un determinado fármaco. Cuando lo vamos a hacer, se deben tener en cuenta la vía de administración, la absorción, su distribución, los cambios farmacocinéticos por la condición de la gestación, la posibilidad del paso transplacentario, así como su lugar preferente de metabolización y excreción.

Palabras clave

Fármacos; gestación; riesgo teratogénico.

Introducción

Una de las consecuencias que tuvo el descubrimiento del efecto que produjo la talidomida sobre el embrión fue la investigación del potencial efecto de los fármacos, para identificar los que fueran teratógenos, o bien reconocer los que fueran seguros para su desarrollo. Esta compleja investigación avanzó mucho, pero aún quedan grandes lagunas que generan gran temor hacia el uso de fármacos durante el embarazo, lo cual persiste hoy día, aunque actualmente sabemos que muchos fármacos se pueden utilizar sin riesgo para el embrión o feto. También se debe tener en cuenta que si bien la administración de fármacos pudiera comportar riesgos para ambos, podría ser igualmente lesivo dejar sin tratamiento ciertas patologías.

Conceptos

Los efectos teratógenos son, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), «los efectos adversos morfológicos, bioquímicos o de la conducta causados durante la vida fetal y detectados en el momento del parto o más tardíamente». Así pues, los efectos teratógenos de los fármacos incluyen no sólo las alteraciones del desarrollo estructurales y macroscópicas, sino también las alteraciones del desarrollo microscópicas y las alteraciones funcionales que pueden detectarse más tardíamente. Deben considerarse efectos teratógenos principales los que afectan la calidad de vida, incluidas las alteraciones importantes del desarrollo intelectual.

Epidemiología

Se estima que el 2,4 % de los recién nacidos vivos presentan una malformación congénita y que el 15 % de los embarazos diagnosticados terminan en aborto espontáneo. Considerando que toda la población tiene un riesgo basal para los defectos congénitos de cualquier tipo, el agente teratógeno incrementa ese riesgo basal a determinados defectos en los hijos de madres expuestas.

Así, la acción de los agentes teratogénicos es el resultado de su interacción con la constitución genética de cada individuo, por ello no producen su efecto en la totalidad de los casos expuestos, sino en un determinado porcentaje que siempre es mayor que el del riesgo basal de esos defectos en la población general.

La etiología de los defectos congénitos se puede agrupar en:⁽¹⁾

- Alteraciones genéticas, mutaciones hereditarias o alteraciones cromosómicas, que corresponderían al 25 % de los defectos.
- Causas exógenas o ambientales, entre las que se destacan causas biológicas como infecciones, causas físicas como las radiaciones y agentes químicos como los fármacos. Este grupo representa el 10 % de los defectos.
- Origen multifactorial (65 %), es decir que existe una predisposición genética sobre las que actúan diferentes factores ambientales. Esto implica que las malformaciones congénitas inducidas por factores ambientales deben representar una cifra mayor de la esperada.

Aunque la frecuencia de las malformaciones congénitas atribuidas a fármacos parece relativamente baja (aproximadamente 0,8 por 1.000 recién nacidos vivos), debe tenerse en cuenta que mientras la mortalidad y la morbilidad perinatal de cualquier causa disminuyen, la debida a malformaciones se mantiene, por lo que su importancia relativa va en aumento. Además, por su carácter irreversible tiene una importante repercusión sobre el paciente, sus familiares y la sociedad.

Es difícil establecer a nivel clínico una correlación precisa entre los fármacos administrados durante el embarazo y las malformaciones congénitas, posiblemente por la dificultad de realizar estudios adecuados y por la poca fiabilidad de la extrapolación de los modelos de experimentación animal. Se han publicado diversos estudios de la ingesta de fármacos por parte de la mujer embarazada. En uno de ellos⁽²⁾ observaron que al 82 % de las gestaciones le prescribieron una media de cuatro fármacos; el 65 % de este colectivo se automedicó con una media de 1,5 fármacos y el 60 % ingirió fármacos, bien prescritos o automedicados, durante los nueve meses de la gestación. Más recientemente, en un estudio de 223 mujeres, el 23,3 % utilizó medicamentos de venta libre, solamente una mujer había tomado anti-inflamatorios durante el primer trimestre. Únicamente el 51 % había recibido información sobre las drogas y el riesgo teratógeno, determinando que la automedicación no es utilizada frecuentemente por las mujeres embarazadas; sin embargo, la información proporcionada por profesionales de la salud, sobre el riesgo y los medicamentos de venta libre durante el embarazo, fue insuficiente.⁽³⁾

Estos hechos justifican la dificultad para establecer la relación causa-efecto entre el consumo de fármacos durante la gestación y la aparición de malformaciones congénitas. Si además tenemos en cuenta la dificultad

de trasladar a la especie humana los resultados de los modelos experimentales, dado que las drogas que provocan malformaciones en una especie, administradas por la misma vía y en la misma dosis, no las provocan en otra especie, llegaremos a la conclusión de que este es un campo que necesita mucha más investigación que la realizada hasta el momento. Por tanto, nos movemos en un terreno en el cual es difícil hacer afirmaciones concretas y es pertinente recordar algunos aspectos generales de la teratogénesis.

Identificación del efecto teratogéno de los fármacos

La identificación del efecto teratogéno de los fármacos es difícil. En unos casos, la base genética de los pacientes puede ser la responsable de la enfermedad para la que se administra el fármaco y de la susceptibilidad a sus efectos teratogénos. En otros, la propia enfermedad, que requiere la administración del fármaco, puede tener efectos teratogénos por alterar el estado de nutrición y hábitos maternos, el crecimiento del útero o la placenta, o la circulación placentaria. Con frecuencia es difícil separar la influencia del posible fármaco teratogéno de la de otros fármacos o factores ambientales que existen en el embarazo. Un ejemplo es el de los fármacos antiepilépticos. Se ha demostrado que las mujeres epilépticas tratadas tienen una frecuencia de malformaciones dos a tres veces mayor que las pacientes no epilépticas, pero no se puede descartar una susceptibilidad genética ni una influencia de la propia epilepsia al no haber un grupo control de mujeres epilépticas, de la misma gravedad que las tratadas, que no reciban tratamiento.

La descripción de casos aislados puede llamar la atención sobre una posible relación causal (ejemplo: talidomida), pero no son demostrativos y

pueden producir falsas alarmas. Por el miedo infundado a los efectos teratógenos de una asociación de piridoxina y antihistamínico (Bendectin®) de amplio uso en los vómitos del embarazo, se suspendió su comercialización en Estados Unidos, sin reducir la frecuencia de malformaciones y aumentando la frecuencia de hiperémesis. Más sugestivos son los estudios que incluyen una serie de casos (ejemplo: retinoides), pero pueden ser afectados por factores de confusión que hacen atribuir a un fármaco lo que se debe a otras causas. Por ejemplo, los fármacos que se utilizan con mucha frecuencia en la embarazada, como la asociación piridoxina y antihistamínicos para los vómitos o el ácido acetilsalicílico, pueden asociarse con un porcentaje de efectos teratógenos del 2 al 4 % que también se observa en mujeres no tratadas. Los estudios caso-control son más concluyentes para establecer una relación causal pero, al no conocerse la población expuesta, pueden sobrestimar el riesgo teratógeno.

Por ejemplo, el riesgo de malformaciones cardíacas por litio disminuyó del 7,7 %, en estudios retrospectivos caso-control, al 1,2 %, en los estudios prospectivos de cohorte; de igual forma, no fue confirmada la sospecha de malformaciones congénitas por ácido acetilsalicílico; en sentido opuesto, la asociación entre dietilestilbestrol y adenocarcinoma vaginal no fue demostrada en un estudio caso-control y sí en un estudio de cohorte. Los estudios de cohorte son los más adecuados para afirmar que hay una relación causal, pero para afirmar que no la hay se necesita un número muy alto de pacientes o realizar un metaanálisis con los resultados de varios estudios, como el que eliminó la sospecha sobre los efectos teratógenos del metronidazol. Los estudios experimentales no pueden utilizarse para demostrar el efecto teratógeno de un fármaco, pero han

servido para demostrar el efecto protector, por ejemplo, del ácido fólico periconcepcional sobre las malformaciones del tubo neural.

Principios básicos de teratogénesis

La susceptibilidad a la teratogénesis depende de factores que afectan a la madre o al embrión, estos incluyen⁽¹⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾ los siguientes aspectos.

Naturaleza del agente

En general, no hay relación entre la estructura química del fármaco o su actividad farmacológica y la aparición de efectos teratógenos, con la excepción de los antineoplásicos (que afectan selectivamente las células en rápido crecimiento) y las hormonas sexuales (que afectan la diferenciación sexual del feto). Por ello, es difícil prever si un nuevo fármaco será teratógeno o no. De hecho, los fármacos con estructura química o efectos farmacológicos similares tienen diferente potencial teratógeno, como sucede con las glutarimidas, de las que solo la talidomida es teratógena, o con las sulfonilureas, de las que la carbutamida es la única con efectos teratógenos en animales.

Momento de la exposición

Las consecuencias de los efectos teratógenos de los fármacos dependen de la fase del desarrollo en la que actúen sobre el feto. La acción teratógena de los fármacos es, en general, inespecífica y afecta los órganos que se encuentren en desarrollo en el momento en que actúen. Algunos fármacos afectan específicamente determinados órganos o tejidos (la talidomida, las extremidades y el oído, y la aminopterina, el SNC).

La complejidad de los mecanismos que presiden las fases iniciales de la morfogénesis explica la gran vulnerabilidad del embrión. De ahí que las reacciones de éste ante los factores externos dependan de su etapa de desarrollo. Las agresiones demasiado precoces o tardías pueden matar al embrión, pero no producen malformaciones. El estudio de las diferentes fases de la reproducción proporciona un ejemplo demostrativo de las relaciones entre el estadio evolutivo del embrión y sus reacciones (FIGURA 1).

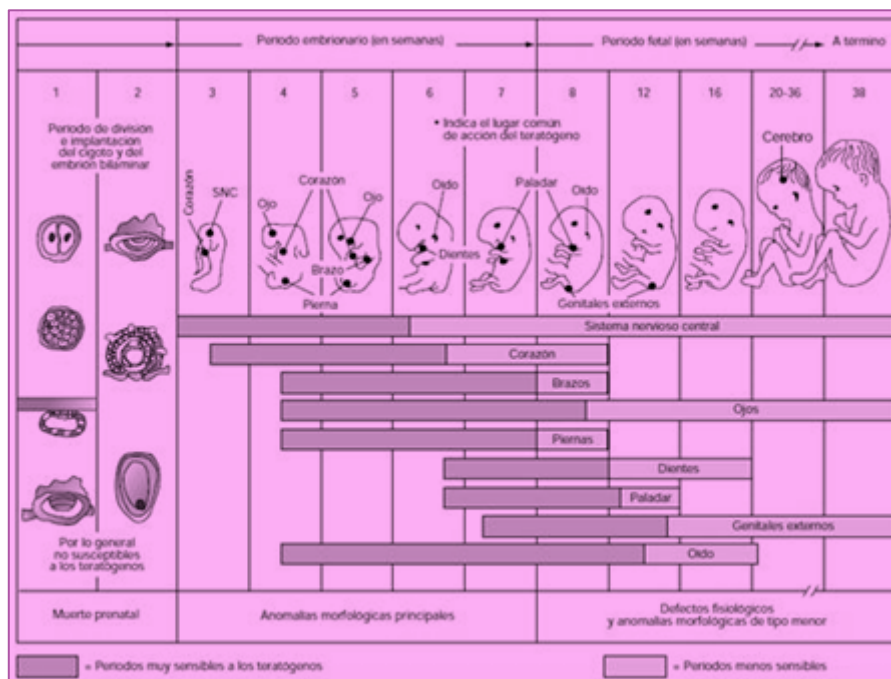


FIGURA 1. FASES DEL DESARROLLO, CONSECUENCIAS DE LA ACCIÓN TERATÓGENA DE LOS FÁRMACOS EN CADA FASE Y PERÍODOS DE MAYOR SENSIBILIDAD A LA ACCIÓN TERATÓGENA DE LOS FÁRMACOS

Se pueden considerar diversas fases en el desarrollo.

Fase de prediferenciación: transcurre de la semana 0 a 2 posconcepción o de la semana 3 a 4 posmenstruación, incluyendo el momento de la implantación. Etapa en la que la mujer aún desconoce su estado gravídico; sin embargo, existe una baja susceptibilidad del embrión al efecto

teratogénico del fármaco debido al carácter totipotencial de las células embrionarias (si una célula se destruye, otra puede tomar su función). La exposición en este período sigue la ley del «todo o nada»: se afecta totalmente produciéndose un aborto o no hay lesión.

Fase de organogénesis o embriogénesis: transcurre entre las semanas 3 a 8 posconcepción o de la semana 5 a 10 de la amenorrea. Luego de la formación de las hojas embrionarias, el nuevo ser pasa por un período de diferenciación rápida que conducirá a la formación de la mayoría de los órganos, es por ello que este el período de mayor sensibilidad teratogénica. El estadio evolutivo del embrión, durante el cual actúa la sustancia teratógena, determina también, en gran medida, el tipo morfológico de la malformación (malformaciones congénitas mayores o menores). Cada órgano, cada sistema, pasa por un período crítico; así, en el embrión humano, el corazón, por ejemplo, pasa por un período de fragilidad máxima entre el día 20 y 40; el sistema nervioso central, entre los días 15 y 24, y las extremidades, entre el 24 y 36. Además de ellos, se debe considerar que la mayoría de los fármacos conocidos como teratogénicos parecen tener una ventana de acción relativamente estrecha en sentido cronológico (**CUADRO 1**).

FÁRMACO	DÍAS POST-FERTILIZACIÓN	MALFORMACIÓN
Talidomida	21-26	Reducción de extremidades
Andrógenos	Antes de los 90	Ambigüedad de los genitales
	Después de los 90	Hipertofia del clítoris
Cumarínicos	Antes de 100	Nasal-ósea Retraso mental?
Bociógenos	Después de 180	Bocio fetal

FÁRMACO	DÍAS POST-FERTILIZACIÓN	MALFORMACIÓN
Tetraciclinas	Después de 120	Color de la dentición 1°
	Después de 250	Color de la dentición 2°

CUADRO 1. ESPECIFICIDAD CRONOLÓGICA DE ALGUNOS FÁRMACOS CONOCIDOS COMO TERATÓGENOS

Fase de histiogénesis o fetal: transcurre entre las semanas 8 a la 32 postconcepción o bien 10 a 34 semanas de amenorrea. Es una fase de maduración y perfeccionamiento de los órganos edificados durante la embriogénesis. El feto, si bien es menos sensible a los fármacos que el embrión desde el punto de vista teratogénico, también puede ser perturbado en su desarrollo, sobre todo en la funcionalidad. Al inicio de esta etapa se produce la reducción de la hernia umbilical fisiológica, el cierre completo del paladar, la diferenciación de los genitales externos o la histogénesis del sistema nervioso central, cuyo proceso de maduración se completa algunos meses posteriores al nacimiento.⁽⁶⁾

Fase de maduración funcional: transcurre hasta la semana 38 posconcepción o 40 de amenorrea, donde hay poco riesgo teratogénico y funcional. Por lo tanto, dependiendo del momento del desarrollo en el que se produce el contacto con el fármaco pueden producir efectos teratogénicos o bien efectos adversos como se demuestra en el CUADRO 2.

1 ^{ER} TRIMESTRE	2 ^{DO} TRIMESTRE	3 ^{ER} TRIMESTRE
Abortos espontáneos	Restricción del crecimiento	Restricción del crecimiento
Malformaciones congénitas	Microcefalia	Cierre del ductus arterioso
Disrupciones	Retraso mental	Retraso mental
	Oligo/polihidramnios	Oligo/polihidramnios
	Deformaciones	Deformaciones
	Disrupciones	

1 ^{ER} TRIMESTRE	2 ^{DO} TRIMESTRE	3 ^{ER} TRIMESTRE
	Muerte intrauterina	Disrupciones
	Síndrome de abstinencia fetal	Muerte intrauterina
		Síndrome de abstinencia fetal o neonatal
		Otros efectos adversos

CUADRO 2. EFECTO DE LOS FÁRMACOS DEPENDIENDO DEL MOMENTO DE LA GESTACIÓN

Mecanismos de acción teratogénica

Los mecanismos por los que los fármacos producen efectos teratógenos son poco conocidos, pero pueden ser de origen genético, por acción directa del fármaco o sus metabolitos sobre los tejidos embrionarios o por alteración del aporte materno de factores esenciales para el desarrollo del embrión.

Mutaciones: las mutaciones causadas por los fármacos en las células somáticas del feto originan malformaciones en el individuo, pero no en su descendencia. Las mutaciones en las células germinales pueden pasar inadvertidas en el individuo, pero se transmiten a sus descendientes.

Alteraciones cromosómicas: los defectos en la separación de los cromosomas y las interferencias en las mitosis dan origen a defectos en la dotación cromosómica; la alteración de la replicación y transcripción de los ácidos nucleicos, como el que producen algunos citotóxicos, altera la síntesis de proteínas.

Efectos directos: la acción directa sobre el feto puede ocurrir por diferentes mecanismos, como: 1) acción directa del fármaco en el caso de estreptomina o tetraciclinas; 2) acción directa de sus metabolitos, como la talidomida; 3) acción indirecta del fármaco actuando como antagonista, como los anticonvulsivantes o aminopterina; 4) efectos farmacodinámicos

del fármaco en el feto, como las catecolaminas; o bien, 5) efectos que interfieren en el balance endocrino fetal, como los andrógenos, estrógenos y progestágenos.

Efectos indirectos: los fármacos pueden actuar indirectamente sobre el feto, actuando sobre la madre o la placenta. En esta última puede ser por: 1) acción sobre el flujo placentario, como los hipotensores; 2) interferencia en el transporte activo placentario, como la 5-hidroxitriptamina; o bien, 3) acción sobre la producción del líquido amniótico, como los IECA.

Intensidad del estímulo

Los efectos teratógenos dependen de la intensidad y la duración del estímulo. La curva dosis-efectos teratógenos es similar a las de los efectos terapéuticos, tóxicos o letales (**FIGURA 2**). Con excepción de la talidomida, la pendiente de esta curva es acentuada y solo se observan efectos teratógenos con un intervalo pequeño de dosis (ya que a dosis más pequeñas no aparecen y a dosis más altas son letales). La concentración del fármaco que se alcanza en los tejidos fetales depende de factores relacionados con la madre, la placenta y el feto.

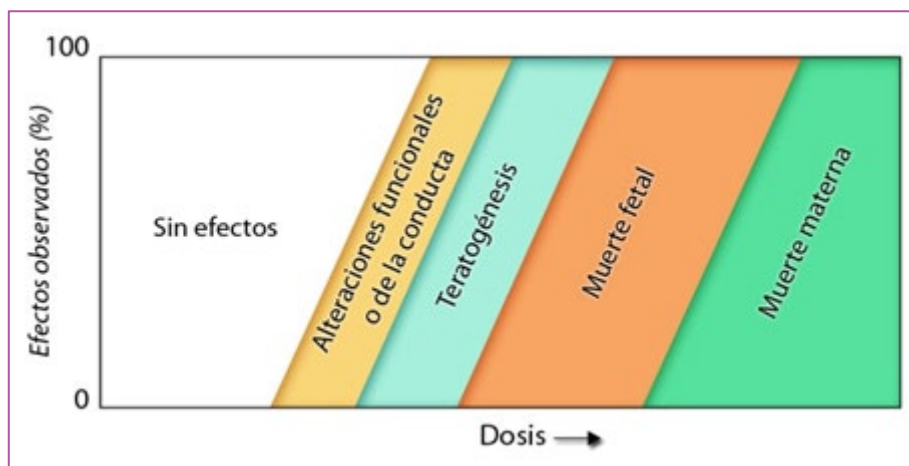


FIGURA 2. RELACIÓN DOSIS-EFECTO. PARA CUALQUIER DOSIS HAY CIERTA SUPERPOSICIÓN ENTRE MUERTE FETAL, EFECTOS TERATÓGENOS Y EFECTOS FUNCIONALES. ES IMPORTANTE DEFINIR EL INTERVALO DE DOSIS CON EL QUE SE OBSERVAN EFECTOS TERATÓGENOS. HAY FÁRMACOS EN LOS QUE NO SE PUEDE DEFINIR ESTE INTERVALO

El paso del fármaco de la madre al feto a través de la placenta depende de las características fisicoquímicas del fármaco, el flujo sanguíneo placentario y el grosor y la superficie de las membranas que separan la circulación materna y fetal. El pH sanguíneo fetal es 0,1 más ácido que el materno, por lo que en el feto se concentran los fármacos básicos. El flujo placentario no es alto, por lo que tarda cierto tiempo en establecerse el equilibrio materno fetal; se afecta por factores que alteran la presión arterial de la madre o la circulación placentaria.

El grosor de las membranas que separan ambas circulaciones disminuye al avanzar el embarazo y su superficie aumenta, facilitando el paso de los fármacos. Aunque hay notables diferencias en la proporción y la rapidez con que un fármaco pasa de la madre al feto, la mayor parte de los fármacos administrados crónicamente llegan en cierta proporción al feto, por lo que ningún fármaco puede considerarse inocuo *a priori*.

La placenta tiene una actividad metabólica que puede proteger al feto, al degradar los fármacos a productos inactivos, o puede originar

metabolitos tóxicos, teratógenos, mutágenos o carcinógenos (como el benzopireno en las mujeres fumadoras). Finalmente, la concentración que alcanza el fármaco en los tejidos fetales depende de las características farmacocinéticas del feto. La inmadurez renal y hepática del feto es compensada por la placenta, que deja pasar los fármacos en ambas direcciones, sirviendo de órgano de excreción y evitando la acumulación de los fármacos en el feto; sin embargo, pueden acumularse los metabolitos polares formados en el feto. A los metabolitos tóxicos, como los epóxidos, se les atribuye la teratogénesis de la fenitoína o la carbamazepina. La formación de metabolitos tóxicos podría ser mayor en fármacos como el alcohol o la fenitoína que tienen una cinética dosis-dependiente. La administración de fármacos inductores también facilitaría la formación de metabolitos tóxicos, lo que podría explicar la mayor teratogenicidad de algunas asociaciones de antiepilépticos. La inducción enzimática fetal se ha utilizado con fines terapéuticos; por ejemplo, la inducción de la glucuroniltransferasa con fenobarbital en los niños con hiperbilirrubinemia o la inducción de la formación de surfactante con corticoides antes del parto. Además, la menor unión a las proteínas plasmáticas fetales y el mayor acceso a determinados tejidos, como el SNC, determinan que puedan alcanzarse concentraciones más altas que en la madre.

Susceptibilidad genética

Hay diferencias cuantitativas y cualitativas en la susceptibilidad de diferentes especies a la acción teratógena de los fármacos. Por ejemplo, la talidomida o la azatioprina son teratógenas en el conejo, pero no en la rata. Estas diferencias dificultan la extrapolación de datos del animal al hombre y obligan a realizar los estudios de teratogenicidad, al menos, en

dos especies animales. Si un fármaco no ha producido toxicidad en la rata ni en el conejo, es poco probable que la produzca en el hombre, si bien los fármacos teratógenos en estas especies no siempre lo son en el hombre. Por ello, solo los datos sobre efectos teratógenos observados en el hombre son concluyentes. Las diferencias de susceptibilidad a los efectos teratógenos de los fármacos entre especies e individuos de una especie dependen de factores farmacocinéticos que producen diferencias en las concentraciones del agente teratógeno en los tejidos fetales, pero también de diferencias en la susceptibilidad genética, habitualmente poligénica. Es posible que el agente teratógeno no se forme o no alcance concentraciones suficientes en la madre, que no pase en cantidad suficiente a través de la placenta, que sea degradado por el feto, que su acción sea insuficiente o sea reparada por el embrión, o que no se den los factores permisivos, genéticos o ambientales necesarios para que se manifieste su acción.

Características fisiológicas y patológicas de la madre

Entre las fisiológicas destacan la edad (demasiado jóvenes o de edad avanzada) y el estado nutricional, que condiciona el aporte de elementos orgánicos e inorgánicos al embrión. Las deficiencias generales reducen el crecimiento y aumentan la frecuencia de prematuridad y muerte fetal. El déficit específico puede producir malformaciones. Los procesos patológicos que influyen en la teratogénesis de los fármacos pueden ser sistémicos (diabetes, hipertensión, toxemia y lupus) o afectar el útero o la placenta.

Influencia del embarazo sobre la acción de los fármacos

Durante el embarazo se producen cambios fisiológicos que pueden alterar la respuesta a los fármacos. Sin embargo, su influencia sobre las características farmacocinéticas o farmacodinámicas de los fármacos no es bien conocida, ya que se excluye a las embarazadas de los ensayos clínicos para evitar riesgos al feto.

Los cambios más significativos a tener en cuenta son:⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Cambios farmacocinéticos

Se producen de forma gradual, se acentúan en el tercer trimestre del embarazo y vuelven a los valores basales unas semanas después del parto.

Absorción

La absorción de los fármacos se puede modificar por los cambios fisiológicos que acompañan el embarazo en la función gastrointestinal, las modificaciones de la función pulmonar y las que tienen lugar en el fluido sanguíneo regional.

La mayor parte de los fármacos que reciben las gestantes se administran por vía oral, por lo que el impacto más importante sobre la absorción durante el embarazo corresponde a los cambios en la función gastrointestinal. Hay un alargamiento del 30 al 50 % en el tiempo de vaciado gástrico y una disminución de la motilidad intestinal. Ello favorece que haya un contacto más duradero entre el fármaco y la mucosa, lográndose una mayor tasa de absorción, especialmente con las formas galénicas de liberación lenta del principio activo.

Por otro lado, la secreción ácida disminuye un 40 % y aumenta la secreción de moco, lo que se traduce en un incremento relativo del pH. Al ser este más alcalino, los medicamentos de carácter ácido se encontrarán principalmente ionizados, dificultándose su paso a través de la mucosa intestinal. Por el contrario, los fármacos de carácter básico se encontrarán no ionizados, por lo que su absorción será mayor.

Por otra parte, la aparición de vómitos y de reflujo gastroesofágico, frecuente durante el embarazo, pueden plantear la conveniencia de modificar la vía de administración. El retraso del vaciamiento gástrico es todavía más acentuado durante el trabajo de parto y puede llegar a detenerse por completo. Por esta razón, los fármacos que se administran por vía oral durante el trabajo de parto y no tienen absorción directa en el estómago tienen una absorción errática y las dosis repetidas pueden acumularse en él. En consecuencia, se recomienda no administrar fármacos por vía oral durante el trabajo de parto, a menos que estos tengan absorción directa en el estómago.

Con relación a la absorción intramuscular, se debe recordar que está aumentada por la vasodilatación y el aumento del gasto cardíaco. Sin embargo, se puede reducir en los glúteos en el tercer trimestre del embarazo por estasis. En tanto que, para la absorción pulmonar, se debe considerar que durante el embarazo hay un aumento de la ventilación alveolar desde las primeras semanas de gestación; aunque la frecuencia respiratoria no aumenta, el volumen corriente lo hace en un 40 % y el volumen residual disminuye en un 20 % hacia el término del embarazo. Estos cambios tienen como resultado un desarrollo más rápido del equilibrio entre el fármaco inhalado y los gases de los pulmones, lo que determina una absorción más rápida.

Finalmente, en el caso de los fármacos administrados por vía cutánea, cabe esperar que sean absorbidos rápidamente, ello se debería al aumento del flujo sanguíneo hacia la piel durante la gestación.

Distribución

En el último trimestre del embarazo aumentan la volemia en 50 %, el gasto cardíaco en 30 %, el volumen eritrocitario en 20 % y el flujo sanguíneo renal, pulmonar y uterino, pero no el hepático. El agua corporal total aumenta unos 5 litros, de los que el 60 % corresponde al feto, la placenta y el útero, y el 40 % a otros tejidos maternos. Como resultado directo del aumento de los volúmenes de líquido intravascular, extracelular y tisular, hay un aumento en el volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles. En consecuencia, los fármacos hidrosolubles tendrán una concentración plasmática más baja durante el embarazo que fuera de él.

La grasa corporal total también aumenta en la gestación (estimada en 3 a 4 kg para una gestante que aumentó aproximadamente 12 kg), por lo que el volumen de distribución de los fármacos liposolubles se liberará de estos depósitos, pero lentamente. Este fenómeno se debería a la escasa perfusión que tiene la grasa corporal.

Por otra parte, la unión a las proteínas plasmáticas disminuye debido a la disminución de la α 1-glicoproteína (bupivacaína, lidocaína y penbutolol); al aumento de inhibidores endógenos, como los ácidos grasos (diazepam, fenitoína, propranolol y valproato); a la disminución de la afinidad (salicilatos) o a la variación del volumen de distribución (teofilina). Asimismo, durante el embarazo se observa una reducción progresiva de la albúmina en 10 g/l. En el caso de los fármacos que se

fijan en una alta proporción a la albúmina (fenobarbital, fenitoína y diazepam), se altera la proporción entre la fracción libre y la fija a las proteínas. En consecuencia, la concentración total del fármaco en sangre puede resultar mayor que aquella que se encuentra en su forma libre, es decir, habrá mayor disponibilidad del fármaco para ejercer sus efectos terapéuticos, pero también los tóxicos.

Todos estos factores tienden a aumentar el volumen de distribución (CUADRO 3) y reducir los niveles séricos totales, aunque la concentración de fármaco libre puede ser similar.

Fármaco	Nivel sérico	Volumen de distribución	Aclaramiento	Semivida
Acido valproico	↓	↑	↑	=
Amikacina	↓	?	?	↓
Ampicilina	↓	=	↑	=
Cefalotina	=	↑	=	↑
Ceftazidima	↓	?	?	?
Cefuroxima	↓	=	↑	↓
Clindamicina	=	?	?	↓
Clordiazepóxido	↓	↑	=	↑
Diazepam	↑	↑	=	↑
Digoxina	↓	?	↑	?
Fenitoína	↓	?	↑	?
Fenobarbital	↓	?	↑	?
Furosemida	↓	↑	↑	=
Gentamicina	↓	↑	?	=
Metoprolol	↓	↑	↑	=
Sotalol	↓	=	↑	↓

↓ disminuido
 ↑ aumentado
 = igual
 ? desconocido

CUADRO 3. INFLUENCIA DEL EMBARAZO SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE ALGUNOS FÁRMACOS

MODIFICADO DE ARMIJO JA ET AL.⁽⁷⁾

En el feto, la concentración de albúmina sérica aumenta de forma gradual con la edad gestacional y es mayor a la concentración materna

durante el último trimestre de gestación. Pese a que la relación entre la concentración plasmática de albúmina del feto y la materna es superior a 1 al final del embarazo avanzado, la fijación de la mayoría de los fármacos a las proteínas plasmáticas en el feto es considerablemente menor que la observada en la madre.

Metabolismo

La acción inductora de la progesterona (máxima al final del tercer trimestre) permite un aumento progresivo del metabolismo de fármacos que dependen de la capacidad metabólica hepática, como la carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital y teofilina.

Por el contrario, el flujo sanguíneo hepático no varía ni, por tanto, el aclaramiento de fármacos con alta fracción de extracción, como labetalol, midazolam o propranolol. Además, hay una disminución del metabolismo del diazepam que se ha atribuido al aumento de estrógenos (**CUADRO 3**). En general, tanto el incumplimiento como el aumento del volumen de distribución y del aclaramiento tienden a reducir los niveles séricos, lo que puede ser causa de ineficacia y requerir mayores dosis de antibióticos o antiepilépticos: el aumento del volumen de distribución requiere una dosis de choque mayor, mientras que el aumento del aclaramiento precisa una dosis de mantenimiento mayor. Es importante tener en cuenta que estos cambios, máximos al final del embarazo, se revierten con rapidez después del parto, por lo que si se ha aumentado la dosis al final del embarazo, esta debe reducirse tras el parto para evitar su toxicidad.

Por otra parte, la placenta posee una limitada capacidad para metabolizar los fármacos cuando se compara con el hígado materno y es probable que no contribuya a la eliminación global de la mayor parte de

estos. También se debe considerar que el hígado fetal posee capacidad de metabolizar fármacos a partir de la semana 6, pero los hepatocitos están maduros recién a partir de la semana 12. Sin embargo, considerando el pequeño tamaño de este, la cuantificación de este fenómeno es muy limitada.

Excreción

El flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular aumentan al 50 % aproximadamente durante la primera mitad de la gestación y luego lo hacen progresivamente hasta el término. El aumento de la filtración glomerular se acompaña de un incremento del aclaramiento de creatinina y de los fármacos que se excretan por el riñón, como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, litio o digoxina (**CUADRO 3**). La consecuencia de esta circunstancia es que aumenta la cantidad excretada de estos, con la consiguiente disminución de su concentración plasmática y de sus semividas.

No hay información disponible en cuanto al efecto del embarazo normal sobre la excreción hepática de los fármacos. Sin embargo, la colestasis puede interferir en su eliminación por la bilis, con prolongación en la vida media de alguno de ellos.

Cambios farmacodinámicos

Durante el embarazo disminuye la acción de la heparina, por lo que se requieren dosis más altas. Hay mayor sensibilidad a la acción hepatotóxica de las tetraciclinas y la eritromicina, así como a la acción de la insulina.

Paso de los fármacos a través de la placenta

La barrera denominada placentaria no constituye una auténtica barrera de protección, puesto que los factores que determinan el paso de los fármacos a través de ella son similares a los principios que se aplican al paso de las barreras celulares en otras parte del organismo. La mayoría de los fármacos atraviesan esta barrera por un mecanismo de difusión simple, cuyo grado depende de diversos factores.⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Peso molecular: los fármacos con pesos moleculares inferiores a 500 daltons atraviesan la barrera placentaria muy fácilmente. Aquellos que superan los 1.000 daltons difícilmente lo puedan hacer. Esta es la razón por la que la insulina, con un elevado peso molecular, no alcanza los tejidos fetales.

Afinidad a las proteínas plasmáticas: la fracción del fármaco unida a las proteínas plasmáticas no es susceptible de difundirse, solo pasa con facilidad la fracción libre no unida a las proteínas.

Grado de disociación: solo la atraviesan las moléculas que están en estado no ionizado.

Liposolubilidad: cuanto más liposoluble sea el fármaco más fácilmente pasará la barrera.

Gradiente de concentración: los fármacos cruzan desde la zona de alta concentración a la de baja.

Espesor de las membranas: varía según la edad gestacional (más ancha al principio), siendo la transferencia farmacológica mayor al finalizar la gestación.

Superficie del área de transferencia: aumenta al avanzar el embarazo, por lo cual cabe esperar que el paso sea mayor en esta etapa; sin

embargo, se encuentra influenciada por factores hemodinámicas que afectan tanto la circulación fetal como la materna.

Criterios de utilización de los fármacos

Valoración del riesgo

Como regla general, durante el embarazo se debe evitar cualquier fármaco innecesario. Cuando lo sea, debe valorarse en cada caso el binomio beneficio-riesgo, teniendo en cuenta el diagnóstico, la necesidad de tratamiento, el beneficio que representa para la madre, el riesgo de efectos teratógenos y otras reacciones adversas para el feto, así como la existencia de otros fármacos que puedan tener mejor binomio beneficio-riesgo. También es importante que la embarazada lo conozca. Un miedo irracional al efecto teratógeno de los fármacos puede llevar a la madre a no tomar la medicación y al médico a no prescribir fármacos necesarios o hacerlo a dosis insuficientes. Ambas actitudes, además de perjudicar a la madre, pueden perjudicar al feto y pueden conducir a interrupciones innecesarias de embarazos deseados.

Con base en los efectos teratógenos descritos en animales y en el hombre, los fármacos se clasifican, de acuerdo con la Food and Drug Administration (FDA)⁽⁹⁾ norteamericana, en cinco clases de mayor a menor seguridad en el embarazo (**CUADRO 4**). Según esta clasificación, hay muy pocos fármacos cuya utilización se pueda considerar segura, ya que para la mayor parte de los fármacos no hay datos suficientes que permitan valorar su potencial teratógeno, especialmente el de los fármacos de reciente comercialización.

CLASIFICACIÓN DE LA FDA

Categoría A	Los estudios controlados no han demostrado riesgos Estudios adecuados y bien controlados en la mujer embarazada no han podido demostrar riesgos para el feto por la utilización del fármaco en el primer trimestre de la gestación, ni en trimestres sucesivos. La posibilidad de peligro para el feto es remota
Categoría B	No existen pruebas de riesgo para la especie humana Los estudios en animales no han demostrado riesgos para el feto aunque no existen estudios controlados en la mujer embarazada o los estudios de reproducción en animales han demostrado efectos adversos (diferentes a una disminución de la fertilidad), que no han sido confirmados en estudios controlados en la mujer tanto en el primer como en los sucesivos trimestres de la gestación
Categoría C	No se puede descartar la existencia de riesgo No existen estudios en el ser humano, y los estudios en animales indican riesgo fetal o no han podido demostrar su inocuidad. Los fármacos incluidos en esta categoría sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto
Categoría D	Existen pruebas de riesgo Los estudios de investigación o los informes tras la comercialización del producto han demostrado la existencia de riesgos para el feto. Los beneficios de su utilización a pesar del riesgo, como en situaciones que amenazan la vida de la mujer o cuando existe una enfermedad grave en que fármacos más seguros no pueden ser utilizados o son ineficaces
Categoría X	Contraindicados para el embarazo Los estudios en animales, o en humanos, o los informes tras la comercialización del fármaco han demostrado la existencia de un riesgo fetal que supera con claridad cualquier posible beneficio para la madre. El fármaco está contraindicado en la mujer que está o que puede estar embarazada

CUADRO 4. CLASIFICACIÓN DE LA FDA SOBRE LA UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO

Cabe destacar que esta y otras clasificaciones similares, como la australiana, implican una simplificación del problema de cada fármaco y

aportan datos insuficientes. Se considera, en general, que constituyen una vía poco útil, y en ocasiones no adecuada, para la valoración real del riesgo teratogénico, pero tendrían al menos un valor orientativo, como se detalla en el **CUADRO 5** para algunos fármacos.

Grupo farmacológico	Nombre	FDA	Nombre	FDA
Antihistamínicos	Astemizol	C	Cetirizina	B
	Cinризина	C	Clorfenamina	B
	Desloratadina	C	Loratadina	B
Analgésicos	Paracetamol	B	Tramadol	C
	Codeína	CD	Dextropropoxifeno	CD
Analgésicos y antiespasmódicos urinarios	Fenazopiridina	B	Flavoxato	B
	Oxibutinina	B	Tolterodina	C
Antibióticos	Ac. Nalidixico	C	Amikacina	CD
	Amoxicilina	B	Ampicilina	B
	Azitromicina	B	Cefaclor	B
	Cefalexina	B	Cefixima	B
	Cefotaxima	B	Ceftriaxona	B
	Ciprofloxacino	C	Clindamicina	B
	Doxiciclina	D	Eritromicina	B
	Gentamicina	C	Levofloxacino	C
	Metronidazol	B	Norfloxacino	C
	Piperacilina	B	Tetraciclina	D
	Trimetoprima	C	Vancomicina	B
Anticoagulantes	Acenocumarol	D	Dicumarol	D
	Enoxaparina sódica	B	Heparina sódica	C
	Warfarina	DX		
Anticonvulsivantes	Ac. Valproico	D	Carbamazepina	D
	Clonazepan	D	Fenitoína	D
	Fenobarbital	D	Sulfato de Mg	B
Antidepresivos	Amitriptilina	C	Bupropion	B
	Escitalopran	CD	Fluoxetina	CD
	Paroxetina	D	Sertralina	CD
Antidiabéticos	Acarbosa	B	Glibenclamida	C
	Insulina	B	Metformina	B

CUADRO 5. CLASIFICACIÓN DE LA FDA PARA ALGUNOS FÁRMACOS^(10,11)

Pautas generales para la utilización de los fármacos en el embarazo

La identificación y el control de los efectos teratogénos de los fármacos requieren la colección de los datos necesarios para establecer una relación causal: a) antecedentes familiares de malformaciones, profesión, ocupación y hábitos (tabaco, alcohol y drogas); b) los medicamentos ingeridos durante el embarazo, prescritos o no, y el momento en que se

tomaron, y c) las incidencias de los embarazos anteriores (abortos, partos prematuros, muerte perinatal y malformaciones). Debe calcularse con la mayor precisión la fecha de concepción para estimar si los fármacos se administraron en el período de organogénesis. Si el fármaco es teratógeno, se debe vigilar el desarrollo del feto mediante ecografía. Finalmente, se debe examinar al neonato y notificar con detalle cualquier malformación.

Hay dos aspectos básicos que se deben tener en cuenta: **a)** el mayor riesgo de embriotoxicidad se produce antes de que la mujer embarazada advierta que lo está y acuda a la visita médica, por lo que son importantes las medidas educativas y preventivas, y **b)** el miedo infundado o «supersticioso» a la acción teratógena de los fármacos no debe impedir el tratamiento adecuado de la embarazada, por lo que se debe valorar individualmente el beneficio del tratamiento frente a sus riesgos.

Finalmente, se destaca un decálogo para la prescripción de fármacos:

- 1.** Indicar sólo lo absolutamente necesario.
- 2.** Elegir el fármaco con relación al riesgo-beneficio.
- 3.** Restringir la prescripción en el primer trimestre.
- 4.** Informar sobre los peligros de la automedicación.
- 5.** Evitar fármacos de reciente aparición.
- 6.** Utilizar la menor dosis eficaz.
- 7.** Utilizar el menor tiempo posible.
- 8.** Evitar la politerapia y/o la polifarmacia.
- 9.** Revalorar los posibles tratamientos cuando se conozca un nuevo embarazo.
- 10.** Considerar a toda mujer en edad reproductiva una gestante potencial.

Bibliografía

- (1) BRENT RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics*. 2004;113:957-68.
- (2) FORFAR JO, NELSON MN. Epidemiology of drugs by pregnant women. Drugs that may affect the fetus adversely. *Clin Pharmacol Therap*. 1973;14(4):632-642. <<https://doi.org/10.1002/cpt1973144part2632>>
- (3) MIKOU S, BUIRE AC, TRENQUE T. Over the counter medication in pregnant women. *Therapie*. 2008;63(6):415-418. <<https://doi.org/10.2515/therapie/2008064>>
- (4) McELHATION PR. The principles of teratogenicity. *Current Obstet Gynaecol*. 1999;9(3):163-169. <[https://doi.org/10.1016/S0957-5847\(99\)90060-4](https://doi.org/10.1016/S0957-5847(99)90060-4)>
- (5) RODRÍGUEZ PINILLA E, MARTÍNEZ FRÍAS ML. Principios básicos de teratología: identificación de teratógenos en el ser humano. En *Fármacos y Embarazo*. Madrid: Ed. Asociación Española de Derecho Farmacéutico; 2001; pp. 5-14.
- (6) RENNERT OM. Drug-induced somatic alterations. *Clin Obstet Gynecol*. 1975;18(4):185-198.
- (7) ARMIJO JA, BENÍTEZ J. Factores fisiológicos que condicionan la respuesta a los fármacos. En: Flórez J, Armijo JA y Mediavilla A. *Farmacología Humana 3ª edición*. Barcelona: Mason; 1997. pp. 107-129.
- (8) MATEO VIC J. La atención farmacéutica en la embarazada. En: *Fármacos y Embarazo*. Madrid: Ed. Asociación Española de Derecho Farmacéutico; 2001. pp. 53-59.
- (9) Pregnancy and labeling: Prescription drugs categories. *FDA Drug Bull*. 1979;9:23-24.
- (10) RUOTI COSP M Y COLS. *Guía práctica Uso de fármacos en el embarazo*. Miguel Ruoti Cosp, Antonio Ruoti, Enrique Calabrese Moro, Editores. Asunción: Ed. EFACIN; 2008.
- (11) BRIGGS GG, FREEMAN RK, YAFFE SJ (EDS.). *Fármacos durante el embarazo y Guía de referencia sobre el riesgo fetal y neonatal*. 8ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

