

Riesgo en la administración de fármacos en el embarazo

Nicolle Contardo
 Natalia Gilbert
 Melissa Latorre
 Jorge Lillo
 Julio Miranda

FDA

- La **FDA** o **Food and Drug Administration** (*Administración de Drogas y Alimentos*) es la agencia del gobierno de los EE.UU responsable de la regulación de alimentos (tanto para seres humanos como para animales), suplementos alimenticios, medicamentos, cosméticos, aparatos médicos, productos biológicos y productos hemáticos.



CLASIFICACIÓN SEGÚN EL RIESGO

* Categoría A

Estudios controlados en gestantes han demostrado que no existe riesgo para el feto en el primer trimestre y no existe evidencia de riesgo en los otros dos trimestres. Por consiguiente, deben utilizarse cuando sean necesarios.

* Categoría B

Estudios realizados en animales no han demostrado un riesgo teratogénico para el feto, pero no existen estudios controlados en mujeres embarazadas ni en animales de experimentación que confirmen que no hay riesgo fetal durante el primer trimestre.



* Categoría C

Los estudios realizados en experimentación han revelado efectos adversos en el feto (embriotóxicos o teratogénicos), pero no hay estudios controlados en gestantes. Sólomente deberían prescribirse fármacos de este grupo si los beneficios que se presuponen justifican los riesgos fetales que se corren.



* Categoría D

Hay evidencia positiva de riesgo teratogénico o embriotóxico fetal humano, basados en datos obtenidos de experiencias o estudios en humanos, realizados durante la investigación o comercialización.

En cualquier caso, habrá que sopesar los beneficios de uso en la gestante a pesar de los riesgos fetales. (enfermedades graves en las que no hay otro tratamiento eficaz).



* Categoría X

Estudios en animales o en humanos han demostrado anomalías fetales, o hay evidencia de riesgo fetal, basado en la experiencia clínica humana. Por tanto, el riesgo de usar el fármaco en la gestante pesa más que sus posibles beneficios y estarán contraindicados en el embarazo.



- Por ejemplo, de 750 fármacos de uso habitual sólo el 2 %, en su mayor parte vitaminas, se consideran A y el 18 % B; la mayor parte se consideran C (49 %), siendo el 22 % D y el 6% X.

Fármaco	Acción	Clasificación
Lidocaina	Anestésico	C
Clorfenamina	Antihistamínico	B
Estreptomicina	Antibiótico	D
Tetraciclina	"	D
Amoxicilina	"	B
Eritromicina	"	B
Yodo	Antinfecioso	D
Povidona yodada	"	D
Aciclovir	Antiviral	C
Heparina	Anticoagulante	C
Propanolol	Antihipertensivos	C
Cortisona	Adrenérgicos	D
Prednisona	"	B
Tiroglobulina	Hormonas tiroideas	A

Fármaco	Acción	Clasificación
Insulina	Antidiabéticos	B
Anticonceptivos orales	Estrógenos	X
Estradiol	"	X
Sacarina	Misceláneos	C
Cafena	Estimulantes	B
Anfetamina	"	C
Diazepam	Sedantes hipnóticos	D
Etanol	"	X
Marihuana	Alucinógeno	C
Ibuprofeno	AINE	B/D
Salbutamol	Adrenérgicos	C
Efedrina	"	C
Epinefrina	"	C
Omeprazol	Antilcerosos	C
Famotidina	"	B

Las normas básicas para la utilización de los fármacos en la embarazada son

- Considerar la posibilidad de embarazo en toda mujer en edad fértil en la que se insta un tratamiento.
- Prescribir medicamentos sólo si son necesarios.
- Luchar contra la autoprescripción y los hábitos tóxicos.
- No considerar inocuo ningún fármaco.
- Valorar el binomio beneficio-riesgo.
- Elegir los fármacos mejor conocidos y más seguros.

- Evitar fármacos recién comercializados.
- Utilizar las menores dosis eficaces.
- Tener en cuenta los cambios farmacocinéticos que se producen durante el embarazo y su desaparición después del parto.
- Tener en cuenta que las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del feto no tienen que ser iguales a las de la madre.
- También es importante que la embarazada lo conozca, ya que el miedo infundado o «supersticioso» a la acción teratogénica de los fármacos no debe impedir el tratamiento adecuado de la embarazada.

• EMBARAZADA CON FIEBRE (uso de antipiréticos)



- Durante el embarazo se ha implicado a la fiebre como causa de malformaciones fetales y abortos espontáneos tanto en animales como en el hombre, sobre todo en el primer trimestre de la gestación. Como antipirético se prefiere el paracetamol a la aspirina.
- La FDA recomienda que las mujeres embarazadas no utilicen aspirina durante los últimos tres meses del embarazo. Incluso en niveles terapéuticos la aspirina se ha asociado con una mayor incidencia de embarazos prolongados, hemorragias posparto y trabajo de parto prolongado. A pesar de todos estos efectos adversos no ha sido posible demostrar que este fármaco sea teratogénico en sentido estricto.



• EMBARAZADA CON DOLOR (analgésicos y antiinflamatorios)

- Los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos que inhiben la síntesis de las prostaglandinas también pueden prolongar la gestación y el trabajo de parto, e incrementar la hemorragia posparto.
- Un trabajo con ibuprofeno mostró que no incide en aparición de anomalías congénitas, bajo peso o pretérmino; pero sí está asociado a abortos. Es prudente en pacientes con abortos recurrentes no utilizar AINE.



- **EMBARAZADA CON INFECCIÓN BACTERIANA (antibióticos)**



- Es frecuente que tanto la embarazada como la madre que amamanta reciba antibióticos; como medida profiláctica por una ruptura prematura de membranas, endometritis, infección urinaria o por complicaciones infecciosas de la cesárea.
- Penicilina (Categoría B)
Es la droga para el tratamiento de la sífilis en el embarazo pues es la única capaz de prevenir los efectos sobre el feto de la sífilis congénita. Para algunos autores incluso si la madre es alérgica a la penicilina se la debe desensibilizar rápidamente para poder tratarla con penicilina y así prevenir la injuria del feto.

- Tetraciclinas (Categoría D)
Atraviesan la barrera placentaria y se concentran y depositan en huesos y dientes fetales, el mayor riesgo es entre la mitad y el final del embarazo. Los niños expuestos intraútero tienen coloración amarillenta de dientes, menor resistencia a las caries, hipoplasia del esmalte y retraso del crecimiento óseo.
Ya que existen otras alternativas terapéuticas más seguras, las tetraciclinas deben evitarse durante la gestación.



- Cloranfenicol
Este fármaco no lo puede metabolizar el neonato ("síndrome del niño gris"); sin embargo no se han reportado efectos tóxicos en recién nacidos de madres tratadas con cloranfenicol. De todas maneras teniendo en cuenta que atraviesa la placenta y que también aparece en la leche materna no se aconseja su uso inmediatamente antes del parto ni durante la lactancia.



- **ANTIRRETROVIRALES EN LA EMBARAZADA**



- Si no se administran antirretrovirales durante el embarazo, 15 a 20 % de los niños expuestos a la infección materna por VIH serán infectados con dicho virus. Las mujeres embarazadas deben ser tratadas con antirretrovirales con el objetivo de reducir la carga viral al mínimo nivel posible.
- Durante el primer trimestre la seguridad de estos agentes ha sido cuestionada dado que este es el período de organogénesis, se recomienda retrasar el inicio del tratamiento o suspenderlo cuando la mujer lo venía recibiendo.
- Todas las embarazadas VIH positivo deben recibir terapia antirretroviral con zidovudina.

- **EMBARAZADA CON ALERGIA**

- Se cuenta con estudios en animales donde no muestran efectos adversos pero en humanos los datos son mínimos. De todos modos se prefiere diferir su uso hasta después del primer trimestre de ser posible.
- La pseudoefedrina se ha utilizado como descongestionante oral; sin embargo en estudios controlados, durante el primer trimestre se ha asociado con un mayor riesgo de gastrosquisis infantil. Este fármaco debería ser evitado durante el embarazo, sobre todo en el primer trimestre.



- **EMBARAZADA TRATADA CON ANTICOAGULANTES**

- La exposición durante el segundo o el tercer trimestre se ha relacionado con atrofia óptica, cataratas, retraso mental, microcefalia y microftalmia.
- La heparina es el anticoagulante de elección en el embarazo. Trabajos describen un pronóstico fetal adverso del 13%, pero debemos considerar que la indicación de anticoagulantes se realiza siempre frente a enfermedades que de no realizarse la anticoagulación el riesgo tanto de complicaciones maternas como de óbito fetal sería mucho más alto.



- **EMBARAZADA TRATADA CON CORTICOIDES**

- La prednisona, que no atraviesa fácilmente la barrera placentaria, es segura para usar durante el embarazo, incluso en altas dosis. No obstante estudios en animales han sugerido que puede haber una mayor incidencia de paladar hendido, envejecimiento placentario prematuro y retardo del crecimiento severo en fetos expuestos a los corticoides.



- **Narcóticos y antiesicóticos:** Los hijos de madres en tratamiento con narcóticos pueden desarrollar adicción y presentar síntomas de privación a los 6 a 8 días del nacimiento.
- El diazepam cuando se administra poco antes del final del embarazo, se han comunicado casos de depresión, irritabilidad, temblor e hiperreflexia en el recién nacido.
- Las dosis elevadas de diazepam administradas a la madre antes del parto producen hipotonía, hipotermia, baja puntuación en el test de Apgar, alteración de la respuesta metabólica al estrés por frío y depresión del SNC en el recién nacido.
- **Antidepresivos:** Su uso no incrementa el riesgo de teratogenia. Sin embargo se debe ser cauto con esta medicación que sí podría provocar aumento de la tasa de prematuridad y mala adaptación neonatal.



• EMBARAZADA CON PATOLOGÍA ENDOCRINOLÓGICA

- **Diabetes mellitus:** Se estima que la diabetes complica aproximadamente al 3% del total de embarazos.
- El uso de hipoglucemiantes orales durante el embarazo se ha de evitar por el riesgo de teratogenicidad e hipoglicemia neonatal.
- **Hormonas sexuales:** Los andrógenos y los progestágenos sintéticos administrados durante las 12 primeras semanas del embarazo pueden producir masculinización de los genitales externos en fetos del sexo femenino.



Fármaco	Motivo
1. Deben evitarse	
Aminoglucósidos	Ototoxicidad
Tetraciclinas	Coloración e hipoplasia dentarias
Sulfamidas	Riesgo de kernicterus
Anticoagulantes orales	Hemorragias fetales y neonatales
Ácido acetilsalicílico	Alteraciones de la coagulación, retraso en el cierre del ductus e inhibición del parto
Yodo radiactivo	Hipotiroidismo grave
Yoduros	Bocio
Antitiroideos	Bocio e hipotiroidismo
Nitrofurantoína	Anemia hemolítica si hay déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
Sulfonilureas	Hipoglucemia prolongada
Quinina	Trombocitopenia
Cloroquina	Retinopatía y ototoxicidad
Reserpina	Bradicardia, congestión nasal y somnolencia

2. Deben utilizarse con precaución

Anestésicos generales	Sufrimiento fetal cuando hay hipotensión materna
Anestésicos locales	Bradicardia fetal, hipotensión materna y sufrimiento fetal
Opioides	Depresión del SNC y síndrome de abstinencia
Fenobarbital	Depresión del SNC, síndrome de abstinencia y síndrome hemorrágico
Benzodiazepinas	Hipotonía, hipotermia, depresión del SNC y síndrome de abstinencia
Fenitoína	Síndrome hemorrágico
β-bloqueantes	Bradicardia, hipoglucemia
β-adrenérgicos	Taquicardia y arritmias, e hipotensión materna
Sulfato magnésico	Debilidad neuromuscular y somnolencia
Tiazidas	Alteraciones electrolíticas y trombocitopenia
Diazóxido	Disminución del tono uterino e hiperglucemia
Litio	Hipotonía e hiporreflexia, ¿bocio?
Fenotiazinas	Sedación, hipotermia y alteraciones extrapiramidales
Corticoides	¿Insuficiencia suprarrenal?

Fármacos que se deben utilizar con precaución

- **Anestésicos generales:** Sufrimiento fetal cuando hay hipotensión materna
- **Anestésicos locales:** Bradicardia fetal, hipotensión materna y sufrimiento fetal
- **Benzodiazepinas :** Hipotonía, hipotermia, depresión del SNC y síndrome de abstinencia



Efectos terapéuticos

- Fármacos que llegan al feto a través de la madre, también pueden tener efectos terapéuticos por ejemplo se puede utilizar betametazona intramuscular a la madre cuando haya riesgo de parto prematuro en fetos de 24 a 34 semanas ya que reduce la morbilidad y la mortalidad al inducir la maduración pulmonar aumentando la síntesis de surfactante pulmonar.
- También se ha recomendado la administración de vitamina K a la madre tratada con antiepilépticos inductores, como la fenitoína, para reducir el riesgo de síndrome hemorrágico del recién nacido, y la administración de ácido fólico para prevenir los defectos del desarrollo del tubo neural

Efectos Teratogénos

• Definición: Según la OMS los efectos teratogénos son “efectos adversos morfológicos, bioquímicos o de la conducta; causados durante la vida fetal y detectados en el momento del parto o más tardíamente”



Consecuencias

- Infertilidad
- Muerte por aborto espontáneo
- Alteraciones del crecimiento fetal
- Alteraciones genéticas, carcinogénesis, efectos sobre conductas y capacidad reproductiva



- Ejemplos: Talidomida

Cambios Farmacocinéticos y Farmacodinámicos en el Embarazo

FARMACOCINÉTICA:

Durante el embarazo ocurren cambios fisiológicos sustanciales en la madre, necesarios para el éxito del embarazo, pero que alteran la farmacocinética de muchos fármacos.

ALTERACIONES FARMACOCINÉTICAS

ABSORCIÓN

DISTRIBUCIÓN

BIOTRANSFORMACIÓN

EXCRECIÓN

Influencia del embarazo en la farmacocinética de los fármacos

DRUGA	NIVEL SÉRICO	VD	CL	T _{1/2}
ANTIINFECIOSOS				
AMPICILINA	-	0	-	0
CEFODIXIMA	-	0	-	-
MOXALACTAM	-	?	?	?
CEFTAZIDIMA	-	+	?	?
CEFAZOLINA	0	+	0	+
CEFACETILO	-	?	?	-
AMIKACINA	-	?	?	-
CERTAMICINA	-	+	?	0
CLINDAMICINA	0	?	?	-
CARDIOVASCULAR				
METOPROLOL	-	+	-	0
SOTALOL	-	0	-	-
DILTIZEM	-	?	-	?
FUROSEMIDA	-	+	-	0

Influencia del embarazo en la farmacocinética de los fármacos

DRUGA	NIVEL SÉRICO	VD	CL	T _{1/2}
BENZODIAZEPINAS				
DIASEPAM	+	+	0	+
CLONIDIAZEPÓXIDO	-	+	0	+
ANTIÉPILEPTICOS				
FENITOÍNA	-	?	+	?
FENOBARBITAL	-	?	+	?
PRIMIDONA	-	?	+	?
VALPROATO	-	+	+	0
OTROS				
BETAMETASONA	?	+	+	0
CAFEÍNA	+	0	-	+
LITIO	-	?	+	?
TEOFILINA	?	+	0,-	+



FIN