

Farmacología y atención farmacéutica en la mujer embarazada

Victoria Villagrasa Sebastián

Departamento de Fisiología, Farmacología y Toxicología. Universidad CEU Cardenal Herrera

La exposición a medicamentos durante el embarazo es elevada. Según diversos estudios, entre un 44,2 y un 99,5% de las mujeres embarazadas toman algún medicamento durante la gestación. El número medio de fármacos durante el embarazo varía entre 2,6 y 13,6 fármacos por mujer gestante.

Los fármacos pueden afectar al embrión o al feto y provocar malformaciones congénitas u otros efectos adversos. Es importante tener en cuenta que cuando se comercializa un fármaco no se sabe con certeza si puede tener efectos adversos sobre el desarrollo embrionario o fetal. Los resultados de los efectos sobre el embrión/feto en animales de experimentación no son del todo extrapolables y no pueden hacerse ensayos clínicos en embarazadas cuyo objetivo sea estudiar los efectos teratógenos u otros efectos adversos. Por ello, en los prospectos se incluye siempre una advertencia de uso en embarazadas que puede provocar cierta alarma, aunque no se basa en evidencias de riesgo, sino en la falta de datos en humanos.

© JOKMEDIA/ISTOCKPHOTO



La información actual sobre el uso de fármacos durante el embarazo y sus riesgos incluye datos procedentes de tres tipos de estudios:

- Comunicaciones en la bibliografía científica de casos únicos aislados o esporádicos.
- Estudios de casos-controles.
- Estudios de cohortes.

En la actualidad, la escasez de estos estudios realizados para observar el efecto de los fármacos sobre el embrión/feto dificulta a su vez la prescripción. Se estima que el riesgo de malformaciones congénitas de cualquier tipo está en torno al 5%. La etiología de estas malformaciones se desconoce en la mayoría de los casos, aunque se sabe que la exposición durante el embarazo a factores ambientales y a fármacos está claramente implicada.

El peso molecular de la gran mayoría de los fármacos es inferior a 600 Da, y prácticamente nunca superan los 800 Da; por ello, en la práctica clínica hay que asumir que el tratamiento materno conlleva casi siempre, inevitablemente, la exposición fetal. Hay que tener en cuenta que, en el tercer mes de gestación, el hígado fetal ya está capacitado para activar/inactivar sustancias químicas a través de procesos de oxidación, si bien la detoxificación de los fármacos y de sus metabolitos se produce más lentamente. Este hecho, junto con la eliminación por vía renal de la mayoría de los fármacos y la consiguiente reabsorción por deglución fetal del líquido amniótico, hace que con frecuencia se acumulen en el feto sustancias farmacológicamente activas. Por estos motivos, la instauración de cualquier tratamiento durante el embara-

módulo 1

Embarazo y lactancia

1. Cambios fisiológicos durante el embarazo y la lactancia
2. Patologías asociadas al embarazo y la lactancia
3. Farmacología y atención farmacéutica en la mujer embarazada
4. Manejo del dolor en el parto. Anestesia epidural
5. Utilización de fármacos en la mujer lactante y atención farmacéutica en la lactancia
6. Fitoterapia en el embarazo y la lactancia
7. Formulación magistral para la mujer embarazada y el lactante
8. Cuidados en el embarazo y la lactancia
9. Fisioterapia para los problemas del suelo pélvico
10. Alimentación saludable para la mujer en la gestación y la lactancia
11. Depresión posparto
12. Cordón umbilical

zo debe plantearse con cautela, utilizando siempre las dosis menores con las que se obtenga el beneficio terapéutico materno deseado. No obstante, es importante también valorar si el efecto sobre el embrión/feto de cada fármaco se circunscribe a un determinado momento de la gestación, ya que si la mujer que lo requiere no se encuentra en esa fase del embarazo, la evaluación beneficio/riesgo se modifica sustancialmente.

Debido a todas estas circunstancias que concurren en el tratamiento farmacológico de una embarazada, y a la gran cantidad de información y de conocimientos que se necesitan a la hora de evaluar cada medicación en cada paciente concreto, se pusieron en marcha los Servicios de Información Telefónica (SIT). El objetivo de estos servicios es que los profesionales dedicados a la investigación y los expertos en la evaluación de riesgos pudieran asesorar a los profesionales sanitarios que participan en la cadena sanitaria que atiende a una paciente embarazada que recibe un tratamiento farmacológico: el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE), dirigido a los médicos y a otros profesionales sanitarios, y el Servicio de Información para la Embarazada (SITE), dirigido a la población general. Las llamadas a ambos servicios son atendidas por médicos especializados en la evaluación del riesgo reproductivo de los diferentes factores ambientales, incluyendo los fármacos, así como en la transmisión de la información.

Por último, actualmente existen dos redes internacionales que agrupan los servicios de información sobre teratógenos existentes. Una europea, denominada Network of Teratology Information Services (ENTIS), de la que el SITTE es miembro fundador, y otra de EE.UU. y Canadá, denominada Organization of Teratology Specialists

(OTIS), accesible en <http://www.otis-pregnancy.org/en-español-s13050>.

Clasificación del riesgo fetal de la FDA

La Food and Drug Administration (FDA) es la agencia reguladora del uso de medicamentos en EE.UU. Dicha agencia estableció un sistema de clasificación por primera vez en septiembre de 1979, que se publicó en el *FDA Drug Bulletin*, y se va renovando periódicamente. La clasificación se basa en los datos obtenidos en estudios humanos y animales, agrupando los fármacos en cinco grupos de riesgo:

- Clase A. Fármacos de uso seguro en el embarazo. Estudios controlados en mujeres no demuestran riesgo para el feto en el primer trimestre y no existe riesgo evidente en los trimestres posteriores.
- Clase B. Estudios de reproducción realizados en animales no indican riesgo para el feto, pero no existen estudios controlados sobre mujeres embarazadas; además, estudios de reproducción en animales han mostrado efectos adversos no confirmados en gestantes en el primer trimestre, así como que no existe riesgo evidente en los trimestres posteriores.
- Clase C. Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratógeno, en el embrión u otros). No existen estudios controlados en mujeres o no se dispone de estudios en mujeres y animales.
- Clase D. Existe evidencia positiva de riesgo para el feto humano, pero se acepta el empleo en mujeres embarazadas a pesar del riesgo.
- Clase X. Son fármacos contraindicados durante el embarazo por su comprobada teratogenicidad. Estudios en animales o humanos han demostrado alteraciones fetales o evidencia de riesgo fetal basándose en la experiencia humana, o ambas. El riesgo de su uso en embarazadas sobrepasa claramente cualquier posible beneficio.

En el siguiente enlace puede encontrarse más información al respecto y un listado de principios activos en que se indica su factor de riesgo según la FDA: http://biblioteca.sp-san.gva.es/biblioteca/publicaciones/MATERIAL/PUBLICACIONES/INFAN_MUJER/PERINATAL/EMBARAZO/MEDICAMENTOS_EMBARAZO.PDF

Es importante destacar que los fármacos de la Clase A no solo no suponen un riesgo para el embrión/feto en desarrollo, sino que previenen la aparición de defectos congénitos. El ácido fólico o el yodo, en las dosis adecuadas y en el momento adecuado, o el tratamiento con hormona tiroidea en madres con hipotiroidismo, son ejemplos claros de fármacos que disminuyen el riesgo de defectos congénitos, tanto morfológicos como neurológicos.

Por otra parte, cuando se vaya a instaurar un tratamiento con alguno de los fármacos de la clase X a toda mujer en edad fértil, es preciso comprobar que no está embarazada. Para ello es importante insistir en que una prueba de embarazo negativa no es suficiente para que la paciente comience el tratamiento con el medicamento contraindicado. Aparte de una prueba negativa de embarazo, debe indicarse a la paciente que el tratamiento ha de iniciarse tras el primer o el segundo día de la menstruación. Además, deberemos informarle de los riesgos relacionados con los posibles defectos congénitos que conlleva la medicación si se quedara embarazada.

Alteraciones farmacocinéticas durante el embarazo

La administración de fármacos durante el embarazo presenta unas características particulares debido a los cambios fisiológicos que acompañan a la gestación, que pueden obligar al reajuste de la dosificación de los medicamentos. Estos cambios

influyen en la farmacocinética de los fármacos administrados, alterando los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

Absorción

Durante el embarazo disminuyen los valores del pH en la saliva, sobre todo si hay hiperemesis, lo que puede afectar a la absorción de fármacos administrados por vía sublingual. En los primeros meses del embarazo, se eleva el pH en el estómago y se reduce la acidez, lo que puede reducir la absorción de los fármacos de naturaleza ácida, al aumentar la proporción de fármaco ionizado.

La absorción pulmonar puede aumentar por la hiperventilación y la elevación del flujo sanguíneo pulmonar, por lo que también se ve incrementada la absorción de los anestésicos y principios activos que se administren con aerosoles.

El incremento de los niveles de progesterona puede producir una reducción de la motilidad intestinal durante el embarazo, lo que provoca que los fármacos permanezcan más tiempo en contacto con la superficie de absorción y se favorezca esta.

Distribución

Teniendo en cuenta que existe una disminución gradual de las proteínas plasmáticas y un aumento del agua orgánica total, es posible que se modifique la distribución de los fármacos durante el embarazo y el resultado neto sea un aumento del volumen de distribución de los fármacos; esto puede provocar una reducción de la concentración plasmática máxima del fármaco, que habría que considerar especialmente en los casos de administración de dosis únicas para procesos agudos.

La disminución de proteínas plasmáticas da lugar a un aumento del fármaco libre, lo que puede ocasionar un efecto farmacológico más intenso, y la disminución de albúmina

afectará sobre todo a los fármacos ácidos, que se unen en gran proporción a las proteínas. Se ha demostrado menos fijación a las proteínas plasmáticas para algunos fármacos como los salicilatos, la fenitoína o el diazepam.

Metabolismo

Durante el embarazo, el metabolismo hepático de los fármacos puede estar modificado, lo que se debe, principalmente, a la inducción enzimática producida por la progesterona. Por ejemplo, las concentraciones de fenitoína están disminuidas durante la gestación, y esto se asocia a un aumento de la frecuencia de las convulsiones en el embarazo. Con el fenobarbital y la carbamacepina se produce la misma situación, pero de forma menos notable. Por ello, conviene monitorizar los anticonvulsivos de forma mensual durante todo el embarazo.

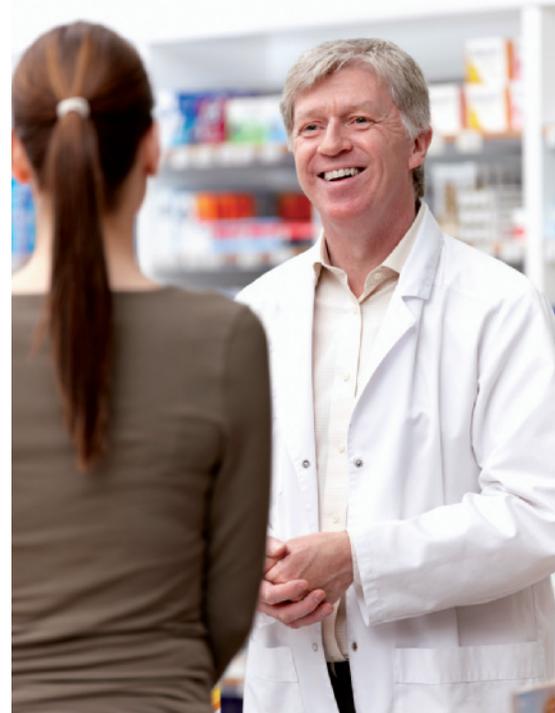
Eliminación

La filtración glomerular aumenta a medida que avanza el embarazo, por lo que el aclaramiento de los fármacos que se excretan por la orina se incrementará. Por lo tanto, pueden necesitarse dosis mayores o intervalos de tiempo menores para el control de la afección que se vaya a tratar. Un ejemplo de ello sería el litio, la digoxina, la ampicilina, la cefazolina, y otras cefalosporinas, que requerirán un aumento de la dosis durante el embarazo.

Durante la gestación, el pH urinario se acerca a valores básicos, por lo que existirá una marcada excreción de fármacos ácidos (barbitúricos, sulfonamidas, ácido acetilsalicílico, etc.).

Atención farmacéutica en la mujer embarazada

El seguimiento que puede llevarse a cabo desde la oficina de farmacia a la mujer embarazada es el siguiente:



1. Asesorar sobre los riesgos teratógenos del embarazo, informar a la paciente sobre los medicamentos permitidos y los contraindicados.
2. Hacer un seguimiento personalizado en las mujeres embarazadas con patologías preexistentes.
3. Asesorar sobre patologías y síntomas típicos del embarazo.
4. Informar sobre los cuidados generales que deben realizarse durante el embarazo.

A continuación, se citan los grupos terapéuticos más frecuentemente utilizados y los aspectos que deben tenerse en cuenta sobre los distintos fármacos con respecto al asesoramiento del farmacéutico con los tratamientos que se prescriban a la mujer embarazada.

Analgésicos opiáceos

Los niños nacidos de madres con dependencia a los opiáceos tienen un mayor riesgo de prematuridad, retraso de crecimiento intrauterino, sufrimiento fetal y mortalidad perinatal,

y posiblemente de padecer infecciones maternofetales. Se considera que la petidina es uno de los opiáceos que provoca menos efectos depresores de los utilizados en obstetricia.

Analgésicos menores y antiinflamatorios no esteroideos

El paracetamol es el fármaco de elección y el más seguro durante la gestación. Los efectos teratogénicos de los salicilatos observados en animales de experimentación y sugeridos por algunos estudios no se han confirmado en la especie humana, por ello puede administrarse ácido acetilsalicílico (AAS) en los primeros meses, pero no en las últimas semanas, pues tanto el AAS como otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden prolongar la gestación y el parto por la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas. Los derivados arilpropiónicos y arilacéticos (ibuprofeno, fenoprofeno, sulindaco, ketoprofeno, naproxeno, diclofecano...) pertenecen a la categoría B. La indometacina pertenece a la categoría C y se ha empleado con éxito para evitar el parto prematuro, pero en ocasiones tiene efectos perjudiciales y potencialmente graves en el feto y el recién nacido, por lo que debe evitarse.

Antibióticos

Durante el embarazo está desaconsejado el uso de tetraciclinas, cloranfenicol, aminoglucósidos y fluoroquinolonas, ya que pertenecen a la categoría D. Las penicilinas son los antibióticos de primera elección (categoría B). En caso de alergia o aparición de resistencias, las cefalosporinas (cefalexina, cefotaxima, etc.), lincosaminas (clindamicina) o los macrólidos (eritromicina) serían una alternativa (también pertenecen a la categoría B). La fosfomicina, antibiótico específico para infecciones urinarias, se considera de categoría

B. Como antituberculosos, la rifampicina solo se utiliza cuando existe una resistencia a la asociación etambutol-isoniacida, que son de la categoría B. La combinación de amoxicilina y ácido clavulánico, aunque también pertenecen a la categoría B, no se utiliza si no está específicamente indicada.

Anticoagulantes

La heparina, al no atravesar la placenta, puede ser utilizada. Por el contrario, la administración de anticoagulantes orales (warfarina, dicumarol y sus análogos) no es recomendable por su teratogenicidad; además, en la última fase del embarazo producen hemorragias fetales y placentarias.

Antieméticos

El antiemético más evaluado en diversos estudios ha sido la asociación de dicitolmina, doxilamina y piridoxina; en general, no se han observado efectos teratogénicos. No se han descrito efectos adversos en el recién nacido tras el uso de metoclopramida o de cleboprida.

Antifúngicos

La anfotericina pertenece a la categoría B y se usa con seguridad. La griseofulvina pertenece a la categoría C, ya que es teratogénica en animales de experimentación. No se recomienda el metronidazol, pese a pertenecer a la categoría B. Miconazol y nistatina pueden utilizarse por vía vaginal.

Antihipertensivos

No deben administrarse fármacos del grupo de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), ya que pertenecen a la categoría D. Los diuréticos y los bloqueadores betaadrenérgicos tampoco deben utilizarse, pues la mayoría pertenece a la categoría C. La metildopa es el medicamento de elección por los informes de estabilidad del

© UCHAR/STOCKPHOTO



flujo uteroplacentario y la hemodinámica del feto.

Antihistamínicos

La FDA ha autorizado el uso de clorfenamina y de tripelenamina durante el embarazo; son antihistamínicos de primera generación. En cuanto a los de segunda generación, la FDA ha clasificado la cetirizina y la loratadina en la categoría B, por tanto, la recomendación es que se le administren a la embarazada después del primer trimestre.

Antineoplásicos

Son teratogénicos de categoría X. Están contraindicados en pacientes gestantes.

Antitiroideos

Están clasificados en la categoría C, ya que pueden producir bocio fetal. Se considera que el fármaco de elección es el propiltiouracilo.

Antivirales

Pertenecen a la categoría X, por lo que no deben emplearse en mujeres embarazadas.

Corticoides

Son de categoría B (hidrocortisona, prednisolona, prednisona). Se han utilizado ampliamente en mujeres embarazadas.

CASO PRÁCTICO

Mujer embarazada que padece infección de orina. Para tratarla, su médico le prescribe amoxicilina. Tras las primeras administraciones, la mujer presenta fiebre y erupción cutánea. Su marido acude a la oficina de farmacia y comenta lo ocurrido al farmacéutico. Este le informa sobre la posibilidad de que su mujer haya sufrido una reacción alérgica a la penicilina y le dispensa un medicamento para que pueda administrárselo de inmediato con el fin de reducir la fiebre. Asimismo, le aconseja acudir al médico en cuanto mejore para que le cambie el antibiótico y le prescriba un medicamento para reducir la reacción alérgica.

1. ¿Qué principio activo contiene el medicamento que le dispensa el farmacéutico para reducir la fiebre?

Paracetamol, que es antipirético y de categoría B, de primera elección frente a los AINE.

2. ¿Qué antibiótico, específico para infecciones urinarias, podría ser la alternativa para sustituir a la amoxicilina?

La fosfomicina, específica para infecciones urinarias y de categoría B.

3. ¿Qué fármaco le podría prescribir el médico para tratar la reacción alérgica?

La clorfenamina o la tripelenamina, que son los antihistamínicos de primera elección durante el embarazo.

Hipoglucemiantes

El tratamiento de la diabetes en la embarazada debe realizarse principalmente con insulina y, en general, no deben utilizarse hipoglucemiantes orales.

Depresores del sistema nervioso central

- Antiepilépticos. Pertenecen a la categoría D, aunque el riesgo de malformaciones congénitas en pacientes que reciben estos fármacos puede considerarse aceptable cuando se compara con los riesgos de una epilepsia mal controlada. Será, por tanto, preciso ajustar la dosis al mínimo.
- Antidepresivos. No deben utilizarse, ya que se han descrito diversos efectos como taquicardia, taquiapnea, irritabilidad, temblor y convulsiones en los recién nacidos.

- Benzodiacepinas. Las benzodiacepinas pueden provocar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada; el diazepam pertenece a la categoría D.

- Antipsicóticos. El litio debe evitarse durante el embarazo (categoría D), especialmente en el primer trimestre. En aquellos casos en los que su utilización sea inevitable, deben realizarse las pruebas de ultrasonidos de nivel II y una ecocardiografía fetal. Aunque los datos son escasos, se indica un pequeño incremento de teratogenia asociado al uso de fenotiazinas; los fármacos antipsicóticos «típicos» se consideran relativamente seguros durante el embarazo, por lo que pueden administrarse cuando la enfermedad materna lo requiera. Actualmente, la información dispo-

nible sobre los fármacos antipsicóticos «atípicos» durante el embarazo es escasa, pero hasta ahora no ha podido establecerse un riesgo teratógeno importante, por lo que pueden considerarse como alternativa en las pacientes que no responden o no toleran los antipsicóticos «típicos». ■

Bibliografía

- Cardo E. Atención farmacéutica a mujeres embarazadas (I). Medicación y teratogenicidad. *Offarm*. 2002; 21: 112-120. Disponible en: http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?_f=1. Consultado el 01/11/2011.
- FDA Consumer magazine Volume 35, Number 3 May-June 2001. Disponible en: <http://www.perinatology.com/Archive/FDA.CAT.htm> (Consultada octubre-2011).
- <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/ucm134848.htm>
- Laredo, LM. Utilización de fármacos en el embarazo y la lactancia. Uso de fármacos en niños. En: Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, et al. *Farmacología básica y clínica*. 17.ª ed. Madrid: Médica Panamericana, 2005; 1.101-1.114.
- Medicamentos y embarazo. Consellería de sanitat. Generalitat Valenciana (2007). Disponible en: http://biblioteca.sp.san.gva.es/biblioteca/publicaciones/MATERIAL/PUBLICACIONES/INFAN_MUJER/PERINATAL/EMBARAZO/MEDICAMENTOS_EMBAZAZO.PDF (Consultada octubre-2011).
- Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. Tratamiento farmacológico de la mujer embarazada: fármacos contraindicados durante la gestación. *Semergen*. 2010; 36 (10): 579-585. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/semergen-medicina-familia-40/tratamiento-farmacologico-mujer-embarazada-farmacos-contraindicados-durante-13188228-formacion-continuada-2010> (Consultado en octubre-2011)

¡Acceda a www.aulamayo.com para responder a las preguntas del test de evaluación!