

Uso de medicamentos en la mujer embarazada



Pediatra. Neonatóloga.

Dra. Rosebel de OLIVEIRA

- Debido a que la mayoría de los medicamentos administrados a la mujer embarazada pueden cruzar la placenta durante todo el período de gestación, y tener efectos adversos sobre el producto de la concepción, es necesario que el clínico actualice en forma permanente el tema.^{(1, 2, 3, 4, 5).}
- Entre el 3 y el 5% de los recién nacidos vivos tienen al nacer algún defecto congénito (anatómico o funcional) y de ellos un 3% (0.8 por mil nacimientos) se considera que son ocasionados por medicamentos recibidos por la mujer durante el curso de la gestación.

Introducción

El uso de medicamentos en la mujer embarazada ha aumentado en los últimos años. Los datos a nivel mundial informan que el 86% de las mujeres embarazadas reciben un promedio de 3 fármacos diferentes durante la gestación.⁽¹⁾

Las causas son múltiples señalándose:

- el aumento de la edad de concepción,
- el tratamiento de la esterilidad y las técnicas de fertilización que han logrado gestaciones en mujeres portadoras de patología crónica,
- la mayor supervivencia,
- el mejor control de las enfermedades,
- el trasplante exitoso de órganos sólidos en mujeres jóvenes,
- el tratamiento de patología materna asociada a la gestación,
- el diagnóstico de patología fetal factible de recibir tratamiento farmacológico,
- el mejor manejo médico prácticamente garantizando la supervivencia de la madre y del feto.

Investigación de fármacos en el embarazo

La importancia de evaluar el uso de medicamentos durante el embarazo surge en la década del 60 con el llamado “*desastre de la talidomida y del dietilestilbestrol*”.

En los primeros años de la década del 60 ocurrió en Europa una epidemia de focomelia en

tre hijos de mujeres que habían consumido durante el embarazo talidomida. Fue necesario el uso de la talidomida por muchos años y el nacimiento de miles de niños con graves malformaciones antes que se vinculara el uso de la talidomida con las malformaciones.

La *talidomida* es el teratógeno más potente conocido, aproximadamente 1/3 de las mujeres que usaron este medicamento durante el primer trimestre del embarazo tuvieron recién nacidos con malformaciones congénitas.⁽¹⁾

El uso del *dietilestilbestrol* por la mujer embarazada aumentó el riesgo en los fetos mujeres de adenocarcinoma de vagina, que se manifiesta luego de la pubertad y en los varones se observaron efectos adversos en el aparato reproductor.^(1, 6)

Luego del “*desastre de la talidomida*” surge la preocupación de la importancia de la seguridad de los fármacos usados en la mujer gestante, regulándose el mecanismo para autorizar el uso de fármacos para las mujeres embarazadas.

El lanzamiento de un nuevo fármaco al mercado tiene la obligatoriedad para ser aprobado de tener ensayos en dos especies animales en reproducción. Este requisito ha aportado importante información, pero estos ensayos no pueden ser extrapolados de una especie a otra y mucho menos a los humanos.

Los ensayos clínicos realizados con nuevos medicamentos no incluyen por razones éticas mu-

eres embarazadas, por lo que para evaluar el riesgo en ellas, se realizan estudios no clínicos, estudios de casos-controles, los que muchas veces no son adecuados para predecir riesgo en humanos.

También es necesario evaluar los productos en hombres, la administración de fármacos a los hombres en el período próximo a la concepción puede inducir defectos en los espermatozoides, en el DNA o en los cromosomas, o la presencia del fármaco en el fluido seminal, teniendo potenciales efectos mutagénicos o teratogénicos en el feto.

Actualmente se llevan estudios (EUA, Europa, Australia) de farmacovigilancia con protocolos específicos para monitorear los efectos adversos ocurridos en las mujeres que han recibido fármacos durante el embarazo.⁽⁴⁾

Mecanismos de la teratogénesis

La teratogénesis se define por la OMS como las alteraciones morfológicas, bioquímicas o de la conducta inducidas durante el embarazo que son detectadas durante la gestación, en el nacimiento o posteriormente.

Esta definición incluyen no sólo las alteraciones macroscópicas del desarrollo sino también las alteraciones microscópicas y las funcionales que pueden detectarse más tardíamente.

El mecanismo por el cual los fármacos son teratogénos no es totalmente conocido, especialmente en humanos.

Los fármacos pueden alterar los receptores maternos con efectos en el producto de la concepción, o pueden tener efectos directos en el feto causando mutaciones en sus células somáticas o germinales, alteraciones cromosómicas o efectos indirectos alterando el pasaje de nutrientes a través de la placenta, o el metabolismo placentario, lo que provocará alteraciones en el crecimiento y desarrollo fetal.^(1, 3, 5, 6)

Los efectos adversos van a depender de aspectos vinculados al período del embarazo, al propio medicamento, (peso molecular, dosis, intervalo) y a cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo que alteran los parámetros farmacocinéticos.

Los efectos de los fármacos administrados a la mujer sobre el feto son efectos teratogénicos, fundamentalmente en el primer trimestre. En este período de organogénesis el fármaco

administrado puede inducir malformaciones mayores, retardo de crecimiento o la muerte, mientras que el mismo fármaco recibido durante el 2^{do} o 3^{er} trimestre puede inducir retardo de crecimiento, trastornos neurológicos, efectos en el desarrollo incluyendo el intelecto, lo social y funcional a largo plazo. Si la medicación se realiza próximo al nacimiento los efectos se observarán en el neonato, dependiendo de su edad gestacional, de los procesos metabólicos y de la excreción urinaria, con mayor impacto en un recién nacido prematuro, dependiendo también de la patología que pueda presentar.

Pasaje de fármacos a través de la placenta

La mayoría de los fármacos cruzan la placenta por un mecanismo de difusión pasiva, dependiendo de:

1. Las características del fármaco:

- **Liposolubilidad:** a mayor liposolubilidad mayor difusión al feto.
- **Grado de ionización:** moléculas ionizadas difunden más al feto.
- **Peso molecular:** difunden más las moléculas de bajo peso molecular.
- **Unión a proteínas plasmáticas:** difunden menos a mayor afinidad a proteínas plasmáticas.

2. Las características fisiológicas y patológicas maternas y fetales:

- **Edad gestacional:** a mayor edad gestacional menor espesor de la placenta lo que facilita la difusión de los fármacos.
- **Farmacocinética fetal:** el feto tiene menor concentración de proteínas plasmáticas que la materna en el 1^{er} y 2^{do} trimestre y menor afinidad de los fármacos por las proteínas por lo que hay aumento de la concentración del fármaco libre.
- **Ph sanguíneo fetal:** la sangre fetal es más ácida (0.1 menor) que la materna, pudiendo quedar retenidos en el feto los fármacos ácidos.

Fisiología de la mujer embarazada

En la mujer embarazada hay aumento de:

- **Peso**
- **Contenido lipídico:** el colesterol y otros lípidos séricos están aumentados lo que in-

crementa la liposolubilidad o el transporte del fármaco a través de las membranas tisulares.

- **Contenido acuoso de los tejidos y volumen plasmático:** en general el aumento del volumen de distribución requiere dosis de ataque mayor y dosis de mantenimiento mayor.
- **Función renal:** los fármacos de excreción renal prevalente necesitarán ajuste de dosis pues aumenta significativamente su eliminación.
- **Niveles hormonales:** esteroides.
- **Volumen corriente pulmonar y flujo pulmonar:** aumento de la biodisponibilidad por la vía inhalatoria.
- **Flujo sanguíneo en piel y mucosas:** aumento de la absorción de fármacos por vía tópica.

Mientras que en la mujer embarazada hay descenso de:

- **Albuminemia:** fármacos con alta unión a proteínas plasmáticas tendrán aumentada su fracción libre.
- **Motilidad gastrointestinal.**
- **Velocidad de vaciamiento gástrico:** puede disminuir la biodisponibilidad oral.

En la mujer embarazada que requiere el uso de fármacos, es necesario un balance adecuado para realizar una indicación en dosis e intervalos teniendo en cuenta los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo, que son capaces como señalamos de modificar la absorción, excreción, metabolismo y transferencia placentaria de los fármacos administrados.

Se recomienda en la mujer embarazada monitoreo de fármacos como medida de seguridad.⁽³⁾

Categorización de los fármacos en niveles de riesgo

Para usar los medicamentos en forma prudente durante el embarazo, y comprender las limitaciones de su uso, la FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos, a partir de 1979, ha propuesto una clasificación basada en los riesgos potenciales para el feto, clasificando los fármacos en 5 categorías:^(1, 5)

Categoría A:

Integran esta categoría los fármacos que presentan estudios clínicos adecuados y controlados en mujeres embarazadas que no han demos-

trado aumento del riesgo de anomalías fetales en cualquier trimestre del embarazo. Su uso es seguro durante todo el embarazo avalado por estudios clínicos en humanos.

Categoría B:

Los fármacos que integran este grupo presentan dos posibilidades:

- Estudios en animales en reproducción no han demostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas.
- Estudios en animales en reproducción han demostrado efectos adversos los cuales no fueron confirmados en ensayos adecuados y controlados en mujeres embarazadas.

Se acepta su uso durante el embarazo.

Categoría C:

Los fármacos que integran este grupo presentan dos posibilidades:

- Estudios en animales preñados, usando dosis superiores a la humanas, han registrado efectos embriotóxicos o teratogénicos en algunas o varias especies, pero no hay estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas.
- No hay estudios disponibles en animales ni en mujeres embarazadas.

Se acepta su uso sólo si su eventual beneficio justifica su potencial riesgo, debiendo ser indicado bajo riguroso control médico.

- Recomendaciones para el uso de fármacos en el embarazo

- Indicar la menor dosis efectiva y por el menor tiempo.
- Prescribir fármacos conocidos, evitar fármacos de reciente comercialización.
- Evitar politerapia.
- Usar fármacos de eficacia probada, de indicación precisa y de probada utilidad.
- Realizar seguimiento de los efectos adversos en conjunto con el pediatra, seguimiento a largo plazo neonatal y del niño pesquizando trastornos del desarrollo.
- Desaconsejar la automedicación.
- Restringir al máximo la medicación en el primer trimestre.
- Prescribir racionalmente en toda mujer en edad genital activa, (embarazada potencial).
- Evaluar eventual ajuste de la medicación al conocer el embarazo de la mujer.

Cuadro 1



Argocian (HEXOPRENALINA)

Primer Uterorrelajante específico

En Tocolisis aguda, masiva y prolongada

Argocian 10µg./2ml (5 ampollas)
Argocian 25µg./2ml (5 ampollas)

Argocian 0,5 mg (20 comprimidos)

Representa y distribuye en Paraguay:
33 Orientales 785 casi Celsa Speratti
Tel.: 229 910/11 - Asunción, Paraguay
E-mail: vytfarma@vytfarma.com
Web: http://www.vytfarma.com

VyT Farma

100 Centenario 1908 - 2008

Categoría D:

Hay evidencia de riesgo para el feto humano. Existen ensayos en humanos que evidenciaron riesgo. En ciertos casos sus beneficios podrían ser superiores a su potencial teratogéno. Deben ser usados bajo estricto control médico.

Categoría X:

Son teratogénos. Ensayos en animales y humanos demostraron anomalías fetales y evidencia positiva de riesgo para el feto humano. Los riesgos implicados de su uso superan los beneficios potenciales.

Contraindicados en mujeres embarazadas o que se van a embarazar.

La mayoría de los fármacos entran en las categorías B (18%) y C (49%), sólo el 2% de los fármacos de uso habitual se encuentran en la categoría A.⁽⁴⁾

Los fármacos teratogénos se encuentran en las categorías D y X.

Esta clasificación propuesta por la FDA resulta muchas veces ambigua y de difícil interpretación, debido fundamentalmente a la mayoría de los fármacos que están ubicados en la categoría C, muchos de los cuales no hay información disponible, integrando este grupo muchos de los nuevos fármacos lanzados al mercado.

La TGA de Australia (Therapeutic Goods Administration) a partir de 1989, complementa dicha categorización, agrupando en la categoría B, 3 subgrupos B1, B2 y B3, ofreciendo más herramientas para tomar una decisión más segura.⁽⁶⁾

La FDA⁽⁵⁾ actualmente está realizando una revisión de las designaciones por categorías rea-

lizando una propuesta de presentar una descripción más detallada de la evidencia e informando con mayor precisión el riesgo.

El Comité Australiano de Evaluación del Medicamento⁽⁶⁾ distingue las siguientes categorías:

Categoría A:

Fármacos usados por un gran número de mujeres embarazadas que no probaron aumento del riesgo de efectos adversos sobre el feto.

Categoría B:

Fármacos usados por un número limitado de mujeres embarazadas sin aumento del riesgo de efectos sobre el feto, dividiéndose en 3 subcategorías:

- **Categoría B1:** estudios en animales no demuestran daño.
- **Categoría B2:** estudios en animales no adecuados o escasos pero en los que no hay evidencia de daño.
- **Categoría B3:** estudios en animales demostraron aumento de la incidencia de daño fetal, pero el resultado de estos estudios en la mujer embarazada son inciertos.

Categoría C:

Fármacos que provocaron o pueden ser capaces de producir efectos adversos en el feto, pero de carácter reversible. Recomendar su uso si el beneficio justifica el riesgo potencial sobre el feto.

Categoría D:

Fármacos con riesgo de daño, malformaciones o efectos adversos. Podrían usarse sólo en casos graves y que no tengan otra alternativa más segura, los beneficios pueden superar los riesgos potenciales.

Fármacos con efectos teratogénos demostrados que deben evitarse ^{3, 17)}	En 3 ^{er} trimestre deben evitarse	Debe valorarse riesgo/beneficio
<ul style="list-style-type: none"> * Andrógenos, gestágenos * Talidomida * Retinoides * Dietilestilbestrol * Warfarina * Trimetadiona * Tetraciclinas * Alcohol 	<ul style="list-style-type: none"> * Aminoglucósidos * Sulfas * AAS * Yodo radiactivo * Yoduros * Antitiroideos * Reserpina * Anticoagulantes orales 	<ul style="list-style-type: none"> * Agentes alquilantes * Antimetabolitos * Antiepilepticos * Litio

Cuadro 2

Categoría X:

Fármacos que producen daño permanente, riesgo superior a beneficios.

En la Guía Farmacológica y Terapéutica "Farmuario" se publica una actualización permanente de los fármacos de acuerdo a la clasificación de la FDA.⁽¹⁷⁾

Conclusión

Se debe minimizar al máximo el uso de fármacos en la mujer embarazada, pero hay situaciones de enfermedad grave materna: asma, enfermedades autoinmunes, epilepsia, diabetes, hipertensión arterial, enfermedades malignas, patología tiroidea, intoxicaciones, infecciones, SIDA, patología psiquiátrica severa, eventos tromboembólicos, necesidad de usar anestesia y medicación en trasplantados y patología fe-

tal: medicación para realizar maduración pulmonar, taquiarritmias fetales, polihidramnios, etc., que requiere el uso de medicamentos, donde la no medicación puede ser más riesgosa para la madre y para el niño.^(7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16)

Siempre realizar un balance riesgo/beneficio: valorando el diagnóstico, la necesidad de tratamiento, el beneficio que representa para la madre, el riesgo de efectos teratogénicos y otras reacciones adversas para el feto, valorar el uso de otros fármacos con mejor relación riesgo/beneficio para el binomio madre/niño.

El clínico no está solo ante la decisión de indicar un fármaco a una mujer embarazada, debe asesorarse adecuadamente, informar a la mujer de los riesgos del uso del medicamento y decidir en forma conjunta realizando un adecuado balance de la ecuación riesgo/beneficio.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2005.
- Berdaguer P. Medicamentos, embarazo y lactancia. Edit Ascune Hnos. Bs. As. Argentina. 2008.
- Factores fisiológicos que condicionan la respuesta a fármacos. Cap 7. Armijo JA, Benítez J. En Farmacología clínica. J Flores. 2005
- www.emea.europa.eu/pdfs
- www.fda.gov/
- Medicines in Pregnancy Working Party of the Australian drug Evaluation Comité. Prescribing medicines in pregnancy. An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy. Available at: www.health.gov.au/tga/docs/html/mip
- Menon SJ. Psychotropic medication during pregnancy and lactation. Arch Gynec Obstet 2008;277(1):1-13.
- Chambers CD, Polifka JE, et al. Drug safety in pregnant women and their babies: Ignorance not bliss. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2008;83(1):181-183.
- Raebel, M.A.; Carroll, N.M.; Kelleher, J.A.; Chester, E.A.; Berga, S.; Magid, D.J. Randomized trial to improve prescribing safety during pregnancy. Journal of the American Medical Informatics Association 2007;14(4):440-450.
- Kyle, P.M. Drugs and the fetus. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology. 2006;18(2):93-99.
- Kjaer D, et al. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. Intern Journ Obstet and Gynaec. 2008;115(1):98-103.
- Maschi S, Clavenna A, et al. Neonatal outcome following pregnancy exposure to antidepressants: a prospective controlled cohort study. Int Journ Obstet and Gynaec. 2008;115(2):283-289.
- Vajda FJ, Hitchcock A, et al. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. Epilepsia. 2008;49(1):172-175
- Berard A, Ramos E. Antidepressants and pregnancy: risks and benefits for the mother and child. Medecina Sciences. 2007;23(11):957-960.
- Mahadevan U. Gastrointestinal medications in pregnancy. Clinical Gastroenterology. 2007;21(5):849-877.
- Cuevas CD, de la Rosa A, et al. Are psychotropic drugs used in pregnancy? Pharmacoeconomics and Drug Safety. 2007;16(9):1018-1023.
- Farmuario 2008. Guía farmacológica y terapéutica. Montevideo. 18 ed. Informédica. 2008.