



# Administración de Medicamentos en Circunstancias Especiales:

Embarazo

Lactancia

Niños

Ancianos

Santiago Cuéllar Rodríguez

Manuel Núñez Parrilla

Carlos Raposo Simón



# Uso de Medicamentos en el Embarazo

Santiago Cuéllar Rodríguez  
Manuel Núñez Parrilla  
Carlos Raposo Simón

## Uso de Medicamentos en el Embarazo (I)

**A**nte la administración de medicamentos a una mujer embarazada hay que tener en cuenta:

- Existencia de dos pacientes (madre y feto) simultáneamente; y posibilidad de aparición de efectos teratógenos en el feto (dismorfogénicos o no).
- El embarazo tiende por sí mismo a agravar o empeorar las patologías que concurren en el mismo. De manera análoga, las patologías que padezca la mujer embarazada tienden a empeorar las condiciones de viabilidad del embarazo.
- Existencia de notables variaciones en la fisiología materna para adaptarse a los requerimientos impuestos por el embarazo; tales variaciones pueden afectar a la patología que se pretende tratar.
- Posible variación del comportamiento farmacocinético y farmacodinámico esperado de muchos medicamentos como consecuencia de los cambios fisiológicos de la embarazada.

### **CAMBIOS FISIOLÓGICOS Y FARMACOCINÉTICOS EN EL EMBARAZO**

En el embarazo se producen una serie de modificaciones fisiológicas, anatómicas, farmacocinéticas y psicológicas que es conveniente conocer y no confundir con estados patológicos que cursan con síntomas similares. Estas modificaciones o adaptaciones del cuerpo de la madre tienen como misión principal favorecer la nutrición y la difusión de nutrientes desde la madre al niño.

Habrá que establecer una frontera en el punto en el que la intensidad de la alteración es tal que comienza a manifestarse como un estado patológico, o lo que es más frecuente, que las alteraciones fisiológicas incidan sobre unas patologías de base previas que van a condicionar su estado y evolución (**Tabla I**).

### **AUMENTO DE PESO**

Es uno de los cambios más evidentes durante el embarazo. El aumento de peso viene determinado por los condicionantes genéticos, raza, clima... Considerando que, al final del embarazo, al feto le co-

Tabla I

**CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL EMBARAZO**

**Aumento de peso**

**Fisiología cardiovascular**

- Volumen sanguíneo: ↑
- Masa eritrocitaria: ↑
- Resistencia vascular: ↓
- Presión arterial: ↓↑
- Sistema Renina-Angiotensina-  
Aldosterona: ↑
- Frecuencia cardíaca: ↑
- Volumen minuto: ↑
- Presión venosa femoral: ↑

**Fisiología pulmonar**

- Circunferencia torácica: ↑
- Volumen corriente: ↑
- Ventilación minuto: ↑
- Consumo de oxígeno: ↑
- Frecuencia respiratoria: ↑

**Fisiología renal**

- Riñón: agrandamiento y ↑ peso.
- Sistema colector: dilatación.
- Flujo sanguíneo renal: ↑ (40%).
- Glucosa: glucosuria.
- Aminoácidos: aminoaciduria.
- Proteínas: proteinuria.
- Acido úrico: uricosuria.
- pH: ↑

**Fisiología digestiva**

- Boca: caries.
- Esófago: pirosis.
- Estómago: ↓ CIH.
- Intestino delgado: ↑ absorción Ca y Fe.
- Intestino grueso: estreñimiento.
- Hígado: colelitiasis.

**Fisiología endocrina**

- Función tiroidea: ↑
- Función suprarrenal: ↑
- Hormonas de la placenta: ↑

**Piel**

- Cloasma gravídico
- ↑ pigmentación aréola mamaria

**Cambios hematológicos**

- Volumen sanguíneo: ↑
- Masa eritrocítica: ↑
- Factores de coagulación: ↑
- Leucocitosis
- Trombocitosis

responden 3,5 kg más o menos, el resto (hasta 11-12 kg) es debido a la hiperplasia de ciertos tejidos y órganos, al aumento del volumen sanguíneo circulante, al incremento de la grasa corporal y al líquido intersticial.

Es importante conocer que la tendencia lógica es que las embarazadas más jóvenes sean las que ganen más peso, y que ese aumento dentro del embarazo no suela estar relacionado con el peso que la mujer tiene fuera del mismo (**Tabla II**).

**FISIOLOGÍA CARDIOVASCULAR**

**Volumen sanguíneo:** experimenta un notable incremento. Puede alcanzar un aumento de 1.600 ml, lo que representa el 50% del volumen sanguíneo en estado no grávido. Esta es una de las modifica-

Tabla II

**COMPONENTES QUE CONTRIBUYEN AL AUMENTO DE PESO DURANTE EL EMBARAZO (EN Kg)**

Feto	3,4
Placenta	0,6
Líquido amniótico	0,8
Utero	1,0
Aumento en el volumen sanguíneo	1,5
Depósitos lipídicos	3,3
Líquido intersticial	1,5
Tejido mamario	0,5
<b>TOTAL</b>	<b>12,6</b>

ciones fisiológicas más importantes que ocurren en el embarazo y es, además, una de las causas que más pueden afectar al comportamiento de los medicamentos que se administren durante la gestación. Esto es fácilmente comprensible si tenemos en cuenta que el volumen plasmático es un factor farmacocinético determinante para establecer las concentraciones plasmáticas de fármaco.

Cuanto mayor sea el volumen plasmático, tanto menor será la concentración de medicamento, necesitándose mayores cantidades de éste para obtener las concentraciones plasmáticas que se conseguían fuera del embarazo. Si sólo interviniera este factor (cosa que no es así, tal y como iremos viendo), necesitaríamos aumentar las dosis de medicamentos que se administran durante el embarazo.

**Masa eritrocitaria:** también aumenta durante la gestación, es decir, se produce una poliglobulia fisiológica. El incremento se sitúa alrededor de un 25% más que la masa eritrocitaria fuera del embarazo. Al conjugar los dos aumentos citados (volumen plasmático y masa eritrocitaria), observamos que existe una desproporción a favor del volumen plasmático; esto trae como consecuencia una disminución de la concentración de hemoglobina por unidad de volumen. Este fenómeno es conocido como “anemia dilucional o anemia fisiológica del embarazo”.

**Resistencia vascular:** de forma paralela al incremento de volumen, se produce una disminución de la resistencia vascular, como mecanismo de defensa que el organismo emplea para protegerse de la hipertensión que se produciría por la hipervolemia.

**Presión arterial:** la modificación de la presión arterial puede ser el síntoma capital de una serie de patologías típicas del embarazo (preeclampsia, eclampsia). Desde el punto de vista fisiológico, la tendencia normal es que la presión disminuya ligeramente durante el primer y segundo trimestre del embarazo. En el tercer trimestre la tensión se normaliza e incluso llega a aumentar ligeramente. La disminución fisiológica que puede tener la tensión durante los dos primeros trimestres del embarazo enmascaran una posible hipertensión crónica preexistente, de ahí que sea conveniente conocer este fenómeno fisiológico y sus posibles consecuencias.

**Sistema renina-angiotensina-aldosterona-prostaglandinas:** paradójicamente, este sistema se encuentra estimulado en el embarazo, es decir, habrá un aumento de renina, angiotensina I y II, aldosterona y prostaglandinas. La paradoja consiste en que fuera de la gestación, el principal estímulo para la producción de renina es la disminución del flujo sanguíneo renal, mientras que en el embarazo con un flujo sanguíneo renal aumentado se activa el sistema. También es cierto que para protegerse de esta circunstancia, el organismo de la mujer embarazada experimenta una disminución de la sensibilidad a la aldosterona y prostaglandinas.

**Frecuencia cardíaca:** en el embarazo se produce un ligero aumento de la frecuencia cardíaca, factor que condiciona el aumento del volumen minuto que también se observa.

**Volumen minuto:** aumenta el volumen de sangre que el corazón es capaz de bombear en cada minuto, como consecuencia del aumento de la frecuencia cardíaca y del volumen de eyección o cantidad de sangre que el corazón impulsa en cada embolada.

**Presión venosa femoral:** mientras que en las extremidades superiores la presión venosa no sufre modificaciones, en las inferiores se observa un aumento de la presión venosa femoral, debida probablemente a la presión mecánica del feto y del útero sobre la vena cava inferior y la íliaca. Como consecuencia, se va a producir una mayor incidencia en la aparición de varices tanto en las piernas como en la vulva, así como un aumento en la incidencia de hemorroides.

**Corazón:** va a existir una sobrecarga, poniéndose de manifiesto cardiopatías previas que se agravan por la modificación de la localización del corazón motivada por la elevación del diafragma, y porque la fibra miocárdica se va a ver menos nutrida (sobre todo, en avitaminosis B). También existe torsión de la punta del corazón. El corazón sufre hipertrofia, aumenta el área cardíaca y aparece un soplo sistólico.

**Vasos:** los grandes vasos, sobre todo en el lado arterial, aumentan de calibre (especialmente en la zona genital). También se observa un aumento de la permeabilidad capilar.

### FISIOLOGÍA PULMONAR

**Circunferencia torácica:** se produce un aumento de la circunferencia torácica de casi 10 cm; esto puede estar motivado por el aumento de la presión intraabdominal que repercute sobre la torácica, haciendo que aumente su diámetro en cerca de 2 cm.

**Volumen corriente, ventilación minuto, consumo de oxígeno y frecuencia respiratoria:** todas estas funciones experimentan un aumento durante el embarazo; el resultado esperado será, por consiguiente, una tendencia a la alcalosis de origen respiratorio. Se produce una congestión e hiperemia de la mucosa nasal. Además, es frecuente observar un ligero edema laríngeo que conduce a la aparición de ronquera. La mucosa de los bronquios se vuelve tumefacta y edematosa, favoreciendo la aparición de infecciones.

### FISIOLOGÍA RENAL

**Riñón:** hay un aumento de peso y agrandamiento renal.

**Sistema colector:** está muy alterado; existe paresia de los elementos musculares del uréter, edematización de la mucosa, dilatación, alargamiento y formación de codos que facilitan la infección. La vejiga sufre hipertrofia de la capa muscular y congestión de la mucosa, disminución de su capacidad por el aumento del útero, dando lugar a incontinencia y polaquiuria.

La uretra presenta hipotonía, se encuentra distendida y se hace más permeable, lo que aumenta el acceso de gérmenes a la vejiga. Aumenta la diuresis (1.400-1.500 ml/día) y disminuye la densidad.

**Flujo sanguíneo renal:** hay un aumento de hasta un 40% del flujo sanguíneo renal, motivado por el aumento del volumen minuto cardíaco; esto va a provocar un aumento de la diuresis. Desde el punto de vista farmacocinético, el aumento del flujo sanguíneo renal tiene una importancia capital, ya que se producirá un aumento de la filtración de aquellos medicamentos susceptibles de utilizar la vía renal para su eliminación (hidrosolubilidad y fracción no unida a proteínas plasmáticas). Como consecuencia, se producirá una mejor y mayor eliminación de fármacos por vía renal, con la consiguiente disminución de su concentración plasmática y de su semivida.

**Glucosa:** se produce una disminución de la reabsorción tubular de glucosa, dando lugar a una glucosuria. Hay que tener presente que la glucosuria también puede ser debida a la existencia de una pre-diabetes latente o a una diabetes ya establecida.

**Aminoácidos:** aminoaciduria.

**Proteínas:** se produce una proteinuria y, más concretamente, una albuminuria. La mayor eliminación de albúmina por la orina dará como resultado una menor cantidad de ella en el plasma (hipoalbuminemia). La disminución de albúmina plasmática, desde el punto de vista farmacocinético, va a suponer una menor tasa de proteínas con las que pueda conjugarse el fármaco administrado, aumentando la fracción libre de éste que, como sabemos, es la farmacológica y toxicológicamente activa (también la única que puede filtrarse por el riñón).

Este hecho adquiere dimensiones importantes cuando se trata de medicamentos que habitualmente tienen un gran índice de unión a proteínas plasmáticas (anticoagulantes, ansiolíticos...). Por este factor, si sólo dependiera de él, habría que disminuir la dosis de los medicamentos administrados a mujeres embarazadas, tanto más cuanto más se una el medicamento a proteínas plasmáticas que estarán disminuidas. Pero, por otra parte, esto hay que conjugarlo con el aumento de volumen plasmático que se produce en la mujer embarazada y que recomienda aumentar la dosis. Además, no hemos de olvidar que la hipoproteinemia reinante produce una disminución de la presión oncótica plasmática, lo que origina una tendencia a la extravasación de plasma fuera del lecho vascular, provocando edemas.

**Acido úrico:** el embarazo favorece la excreción de ácido úrico del organismo, se comporta, por tanto, como uricosúrico.



**pH:** ya se ha indicado en el apartado de fisiología respiratoria la tendencia de la mujer embarazada a presentar alcalosis. De ahí el intento del riñón de paliarla aumentando la eliminación de bicarbonato. Por tanto, estaremos en presencia de una orina alcalina; sabemos que ésta favorece la reabsorción de medicamentos de carácter básico (quinidina, anfetamina...) a la circulación general, aumentando su semivida. Razonamiento contrario debemos hacer con los medicamentos de carácter ácido (ácido ascórbico, ácido acetilsalicílico...).

### FISIOLOGÍA DIGESTIVA

**Boca:** se produce un aumento en la incidencia de caries. También es frecuente el incremento de la secreción salivar (sialorrea), así como una hiperemia y congestión de las encías, que sangran con facilidad.

**Esófago:** es típico en la embarazada la sensación de pirosis o “ardor de estómago”. Esto está motivado por la disminución de la presión a nivel del esfínter esofágico inferior, permitiendo el reflujo de ácidos a través del esófago.

**Estómago:** también es característico de la embarazada la disminución de la secreción de ácido clorhídrico, de forma que se han llegado a detectar curaciones de úlceras preexistentes que cursaban con hiperproducción ácida.

En el estómago se produce una alteración estática por elevación del mismo, además y como norma general para todo el tubo digestivo, se produce una hipomotilidad y enlentecimiento en el tránsito intestinal que puede conducir, en algunas ocasiones, a un retardo en el vaciado del estómago o, lo que es lo mismo, a un aumento del tiempo de contacto de las sustancias (alimentos, medicamentos...) con el estómago.

**Intestino delgado:** también debido a la hipomotilidad e hipotonía que experimenta el tubo digestivo, los alimentos y los medicamentos van a estar durante más tiempo en contacto con la mucosa intestinal, aumentándose su absorción. Así es típico comprobar cómo se produce un aumento de la absorción de Ca y Fe, por citar algunos ejemplos.

**Intestino grueso:** por el mismo motivo indicado, se tiene tendencia al estreñimiento y a la aparición de hemorroides, esto último coadyuvado por el éstasis venoso ya comentado.

**Hígado:** se produce un déficit funcional con insuficiencia de la función glucogenética, disminuyendo la reserva de glucógeno. Aunque no existe alteración de la función hepática, sí se produce una mayor eliminación de bilis por un exceso de pigmentos debidos al aumento de la hemólisis (la vida media de los eritrocitos en la embarazada es la mitad de lo normal: 60 días), también se elimina más por el aumento de sales biliares debido al metabolismo de los estrógenos y de otras hormonas esteroideas y por una hiperquinesia biliar. Consecuencia de todo esto es la aparición de prurito, aumento de la fosfatasa alcalina y un notable incremento de los lípidos (sobre todo, colesterol).

Todos estos ingredientes hacen de la vesícula biliar de la embarazada una gran candidata a padecer colelitiasis, si además tenemos en cuenta que en ella se produce:

- Aumento del tamaño hasta el doble.
- Aumento de su volumen.
- Precipitación de colesterol por aumento de su concentración.
- Disminución de la motilidad.

### FISIOLOGÍA ENDOCRINA

**Función tiroidea:** se produce un aumento de la función tiroidea, poniéndose de manifiesto con síntomas como taquicardia, palpitaciones, inestabilidad emocional, etc.

**Función suprarrenal:** siguiendo la tónica que ocurre en toda la función endocrina, en el embarazo hay un aumento notable de la función suprarrenal. Este aumento afecta a todas las hormonas producidas en la corteza suprarrenal, a nivel de sus tres capas: fascicular, glomerular y reticular.

Se produce un aumento de la producción de aldosterona; recuérdese que la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona estimula su secreción. La producción de aldosterona va a producir una mayor retención de Na a nivel renal. La hiperproducción de corticosteroides (glucocorticoides) va a dar lugar a una innumerable cantidad de manifestaciones asociadas. Así se producirá o habrá tendencia hacia la hiperglucemia, lo que es de especial importancia en las embarazadas que ya son diabéticas o que presenten una diabetes gestacional.

Conviene no olvidar, por tanto, que el embarazo es “diabetógeno”. Además, aparecerán otros síntomas relacionados con la mayor tasa de cortisol en plasma, como es la tendencia a padecer edemas y la aparición de estrías. Desde un punto de vista teórico, es conveniente recordar que el potencial inmunosupresor de los glucocorticoides podría predisponer a padecer una mayor proporción de infecciones, con el imprevisible resultado que eso pudiera tener para el feto. Del resto de hormonas suprarrenales, hay que citar, aunque resulte obvio, la mayor producción de estrógenos.

**Hormonas de la placenta:** la placenta es un órgano con gran actividad endocrina durante la gestación, incluso se le pueden atribuir propiedades metabólicas que pueden llegar a producir manifestaciones evidentes. Por ejemplo, en la placenta se considera que se metaboliza parte de la insulina del organismo, con lo que se pone de manifiesto, aún más si cabe, el potencial diabetógeno que acompaña al embarazo.

**Otras:**

- Disminución de las proteínas (hipoalbuminemia).
- Disminución del Na plasmático (edemas).
- Aumento del Na tisular.
- Hiperetonemia y cetonuria.
- Aumento de los lípidos y fosfolípidos.
- Aumento de las necesidades de Fe.
- Aumento del agua intersticial, lo que provoca un edema latente de 2 o 3 litros que, a veces, puede llegar hasta los 5 litros debido a la plétora plasmática.

**PIEL**

Hay una serie de manifestaciones a nivel de la piel que son típicas del embarazo y que no presuponen una patología asociada, por ejemplo, el cloasma gravídico o las manchas en la piel de la frente y mejillas (región malar). También hay un aumento en la coloración de la aréola mamaria y un oscurecimiento de la línea media del abdomen, así como un aumento del número de angiomas “en araña” por encima de la cintura.

### CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS DURANTE EL EMBARAZO

- **Absorción oral:**
  - ↓ Motilidad gastrointestinal.
  - ↓ Secreción CIH: ↑ pH.
  - ↓ Velocidad vaciado gástrico.
- **Absorción pulmonar:**
  - ↑ Flujo sanguíneo pulmonar.
  - Hiperventilación.
- **Distribución:**
  - ↑ Volumen plasmático.
  - ↓ Proteínas.
- **Eliminación:**
  - Metabolismo.
  - No aumento de metabolismo de primer paso.
  - ↑ Progesterona: inductor enzimático.
  - ↑ Glucocorticoides.
  - Excreción:
    - ↑ ritmo filtración glomerular.
    - ↑ flujo sanguíneo renal.

Tabla III

### CAMBIOS HEMATOLÓGICOS

**Volumen sanguíneo:** la mujer gestante tiene mayor tolerancia hacia las pérdidas hematólogicas (sobre todo en el parto) y hacia la hipotensión. El aumento del volumen del plasma, sin aumentar en igual medida la masa eritrocitaria, es lo que conduce a la anemia dilucional o “falsa anemia del embarazo”. Por tanto, es muy importante no confundir esta anemia dilucional con una verdadera anemia que, por otra parte, es muy frecuente en las embarazadas.

**Masa eritrocitaria:** ya se ha comentado que experimenta un aumento pero que, por contra, disminuye la vida media del eritrocito hasta la mitad.

**Factores de coagulación:** hay un aumento de fibrinógeno (hace que aumente la velocidad de sedimentación globular), así como de factor VIII (antihemofílico), IX (Christmas) y XII (Hageman). Todo ello conduce a una mayor propensión a padecer accidentes de tipo trombótico por un aumento de la coagulabilidad.

**Leucocitosis:** es normal hasta 13.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>.

**Plaquetas:** las plaquetas también aumentan, alrededor de un 25% (trombocitosis).

### CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS DURANTE EL EMBARAZO

Una vez que hemos visto los cambios fisiológicos que tienen lugar durante el embarazo, es fácil asociarlos con las manifestaciones y cambios que podemos esperar del comportamiento de un medicamento cuando se administra a una mujer gestante (**Tabla III**).

### FACTORES DEPENDIENTES DE LA MADRE

**Absorción oral:** la disminución de la motilidad gastrointestinal va a favorecer que exista un contacto durante más tiempo entre el medicamento y la mucosa gastrointestinal, lográndose una mayor tasa de absorción del fármaco, sobre todo en aquellas formas farmacéuticas de lenta disolución o liberación del principio activo. Así, en la

mujer gestante se produce un aumento en la absorción de Ca y Fe por este mecanismo. Además, en la embarazada existe una disminución de la producción de CIH, lo que va a producir un incremento relativo del pH (se hará más alcalino), con lo que los medicamentos ácidos se encontrarán principalmente ionizados y tendrán dificultad para atravesar la barrera intestinal (dificultad de absorción). Por el contrario, en pH alcalino, las bases se encontrarán no ionizadas y, por tanto, difundirán con mayor facilidad a través de la barrera intestinal (mayor absorción). Otro aspecto que interviene en la absorción oral de medicamentos en la embarazada es el ligero retraso en la velocidad de vaciado gástrico que experimentan éstas.

**Absorción pulmonar:** en administración pulmonar (inhaladores...) hay que esperar un aumento de la absorción del fármaco, motivado en parte por el aumento del flujo sanguíneo pulmonar y en otra por el estado de hiperventilación provocado por la taquipnea fisiológica.

**Distribución:** la distribución del medicamento en el organismo de una mujer embarazada se ve influido por dos factores que van a producir efectos opuestos:

- Aumento del volumen plasmático circulante: al haber una mayor cantidad de plasma, habrá una menor concentración de fármaco por unidad de volumen tras la administración de una dosis fija de medicamento.

- Proteinuria fisiológica que conduce a una hipoproteinemia o disminución de la tasa de proteínas en plasma (principalmente albúmina). La disminución de los niveles de albúmina va a hacer que se incremente la fracción libre de los medicamentos, siendo especialmente importante en aquéllos con una elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas. Ya sabemos que la fracción de fármaco libre es la farmacológica y toxicológicamente activa, por ser la única que puede atravesar membranas, ya sea para acceder a sus puntos de acción o para ser eliminada.

**Metabolismo:** el metabolismo hepático de primer paso no experimenta grandes cambios en la embarazada y salvo excepciones, no va a ser un factor que modifique el comportamiento previsto de un medicamento. Lo que sí se puede esperar es que se produzca un aumento de los fenómenos de inducción enzimática de forma endógena, motivados fundamentalmente, por el incremento de la tasa de progesterona en la gestante. La progesterona, comportándose como inductor en-

zimático, va a aumentar la tasa y la velocidad del metabolismo de otros fármacos (sobre todo, los que tienen un elevado índice de metabolismo hepático), conduciendo a una disminución de su semivida y, por consiguiente, de su acción.

También hay que tener presente que se pueden producir otras interferencias que vienen a distorsionar en sentido contrario lo comentado. Así, el aumento de los niveles de glucocorticoides que ocurren en la embarazada (ver cambios fisiológicos endocrinos) va a producir un aumento en el metabolismo de éstos, con lo que, de forma competitiva, los glucocorticoides van a “robar” recursos de metabolización a otros medicamentos, incrementándose la concentración de éstos en el organismo.

**Excreción:** en la embarazada, los cambios en la función renal van a condicionar el ritmo y la cantidad de fármaco excretado. El aumento de volumen minuto va a conducir a un notable incremento del flujo sanguíneo renal, elevando, por consiguiente, el ritmo de filtración glomerular.

La consecuencia lógica va a ser un aumento de la cantidad de medicamento excretado, con la consiguiente disminución de su concentración plasmática y de su semivida. Este aspecto es muy importante para aquellos medicamentos que tienen un elevado porcentaje de eliminación renal, sirviendo de ejemplos característicos los digitálicos y los antibióticos.

Hay que recordar que la excreción renal se va a ver, además, favorecida por el aumento de la fracción libre de fármaco que ocurre por la hipoproteinemia fisiológica. Si además nos encontramos en presencia de un medicamento hidrosoluble y con bajo peso molecular, las condiciones serán las óptimas para un aclaramiento eficaz y rápido del fármaco.

### FACTORES NO DEPENDIENTES DE LA MADRE

Hasta ahora, hemos comprobado cómo los cambios que experimenta una mujer embarazada en su organismo son capaces de modificar la respuesta o el comportamiento de un medicamento. Ahora bien, de igual importancia son aquellos otros factores que no dependen de la madre directamente, sino de circunstancias ajenas a ella.

Por ejemplo, la placenta, que es el “intermediario” entre la madre y el feto en el intercambio de sustancias, va a jugar un papel primordial en el paso de medicamentos a través suyo. Dicho de otra forma, del comportamiento y las propiedades de la placenta va a depender, en gran medida, que un medicamento alcance la circulación fetal y allí pueda ejercer sus efectos (terapéuticos, secundarios, teratógenos...). Como norma general, podemos establecer que cuanto mayor superficie y menor grosor tenga la placenta, mejor se producirá la difusión de medicamentos a través suyo, y viceversa.

El pH del cordón umbilical también va a contribuir a conformar la respuesta, o bien, el comportamiento de un medicamento. El pH de la sangre del cordón es ligeramente más ácido que el de la sangre materna, por consiguiente, se producirá un mayor atrapamiento de los medicamentos básicos en el cordón, donde se encontrarán más ionizados. Por tanto, es también bastante seguro que los medicamentos básicos accedan antes, y de forma más eficaz que los ácidos, a la circulación fetal.

Otros factores no menos importantes son los debidos a las propiedades físico-químicas del fármaco administrado:

- Liposolubilidad: a mayor liposolubilidad, mayor difusión a través de membranas y mayor distribución hacia los tejidos con alto contenido lipídico (recordar que en la embarazada está aumentada la tasa de lípidos corporales).

- Grado de ionización: los medicamentos ionizados están atrapados y no difunden a través de membranas (ácidos en medio básico y bases en medio ácido).

- Peso molecular: cuanto menor sea el  $P_m$  tanto mejor difundirá y se filtrará el fármaco, y viceversa. Esta es la razón por la que la insulina, con un elevado peso molecular, no es capaz de atravesar la barrera placentaria y no alcanza al feto, convirtiéndose en el tratamiento de elección de la embarazada diabética.

- Unión a proteínas plasmáticas: la fracción de fármaco unida a las proteínas plasmáticas no es susceptible de difundir, actuar ni eliminarse del organismo. Sólo la fracción libre es la farmacológica y toxicológicamente útil; por tanto, habrá que prestar gran atención a los desplazamientos de sus puntos de unión con proteínas plasmáticas o a estados de hipoproteinemias.

## PATOLOGÍA OBSTÉTRICA

Nos referimos a patología obstétrica para indicar todas aquellas manifestaciones patológicas que ocurren en la mujer embarazada como consecuencia de su estado de gravidez. Son unas patologías que ocurren como consecuencia del embarazo y que, presumiblemente, también deben desaparecer con él.

Estamos dentro de lo que podemos llamar “gestosis” del embarazo, para diferenciarlo de las “pseudogestosis” o patologías ajenas al embarazo (ya existían antes de él) o que sobrevienen durante el embarazo sin que éste sea su causa etiológica, aunque indudablemente al superponerse las dos situaciones, se van a afectar mutuamente. De la gran variedad de patologías que pueden aparecer como consecuencia del embarazo, sólo se van a indicar las más frecuentes y/o importantes:

### ANEMIA DEL EMBARAZO

La anemia dentro del embarazo constituye una alteración muy frecuente, tanto es así que se puede observar hasta en el 80% de las mujeres embarazadas. Ahora bien, hay que distinguir entre la anemia franca, con sus síntomas característicos, y la anemia dilucional o falsa anemia del embarazo, a la que nos hemos referido al examinar los cambios fisiológicos cardiovasculares que ocurren durante este estado.

El diagnóstico de anemia del embarazo es fácil de realizar, y estará basado en una disminución de la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g/dl.

El tipo de anemia que encontraremos será, por lo general, de tipo microcítico (eritrocitos de menor tamaño que lo normal) e hipocrómica (disminución de la cantidad de hemoglobina eritrocitaria), característica típica de las anemias por falta o deficiencia de hierro.

Efectivamente, durante el embarazo se produce un aumento de las necesidades de hierro, exacerbado por una mayor tendencia a la pérdida del mismo. Esta situación convierte a la mujer gestante en un blanco perfecto para la instauración de un estado deficitario de Fe, con la consiguiente aparición de anemia ferropénica.



Algunas de las causas responsables del déficit de hierro son:

- La placenta y el feto requieren hierro para su metabolismo y eritropoyesis; este hierro lo extraen del Fe materno.
- Las anemias anteriores al embarazo que cursaban de forma latente, se van a poner de manifiesto durante la gestación de una forma contundente.
- El aporte exógeno defectuoso de Fe es una causa muy frecuente de deficiencia de hierro. Este aporte defectuoso suele acontecer, de forma prioritaria, durante el primer trimestre del embarazo o cuando aún no se ha instaurado un tratamiento farmacológico suplementario.
- El consumo excesivo de Fe (por placenta, feto, etc.) es una causa fundamental de la instauración de la deficiencia de hierro.

El tratamiento, tanto preventivo como curativo, de este tipo de anemias será la administración oral de sales de hierro, a una dosis media de 300 mg 2 veces al día. Hay que tener en cuenta que la administración oral de sales de hierro puede dar lugar a fenómenos de intolerancia digestiva, pirosis y dolor de estómago; asimismo, conviene no confundir estas manifestaciones con la pirosis que suele aparecer en la embarazada por la relajación fisiológica que experimenta el esfínter esofágico inferior. La administración parenteral de Fe se reservará para los casos de intolerancia digestiva manifiesta.

### HEMORRAGIAS DEL TERCER TRIMESTRE

Son las hemorragias que se producen antes del parto. Se trata de una patología muy frecuente en el embarazo, ya que se sitúa en una incidencia entre el 0,4 y el 3,5% de todos los partos. Podemos definirla como una separación prematura de una placenta normalmente implantada, dando lugar a la aparición de pérdidas de sangre, con el consiguiente riesgo asociado para la supervivencia fetal.

La gravedad de esta patología estará directamente relacionada con el grado de separación de la placenta de su punto de unión. Las separaciones parciales y pequeñas tendrán un pronóstico mucho más favorable que las de mayor magnitud.

La hemorragia producida por el desprendimiento de la placenta puede salir al exterior del cuerpo por la vagina, originando una he-

morragia externa; pero también puede quedar retenida en el interior, originando una hemorragia interna oculta.

En los casos más graves, la hemorragia es capaz de producir:

- Utero doloroso.
- Trastornos cardíacos o muerte fetal.
- *Shock* materno.

El tratamiento de elección es el reposo para facilitar la reimplantación de la placenta y el cese de la hemorragia. Este tratamiento se practicará siempre que no haya un riesgo asociado para el feto o la madre (sufimiento fetal, tonos cardíacos anormales...), en cuyo caso habría que evaluar la conveniencia de provocar el parto (normalmente cesárea).

Las hemorragias del tercer trimestre pueden complicarse y, con frecuencia, asociarse a “placenta previa” y *abruptio placentae*.

### ERITROBLASTOSIS FETAL

La eritroblastosis fetal consiste en una anemia hemolítica producida en la sangre del feto o del recién nacido, motivada por la transmisión transplacentaria de anticuerpos maternos, originados por una incompatibilidad de grupo sanguíneo o de Rh entre madre e hijo.

Durante el período de gestación no hay comunicación entre los hematíes de la sangre fetal y materna, ya que la placenta actúa como una barrera que lo impide. El resto de las sustancias que circulan en el plasma sí son susceptibles de cruzar la placenta en ambos sentidos, según el gradiente de concentración, peso molecular, etc. Sin embargo, en el momento del parto se pueden poner en contacto momentáneo las sangres fetal y materna, lo que desencadena el origen del problema.

Si pensamos en una incompatibilidad de Rh, la secuencia de acontecimientos podría ocurrir de la siguiente forma:

- En el momento del parto, los hematíes Rh-positivos del feto se ponen en contacto con la sangre materna que es Rh-negativo. El niño nace sin ningún problema, pero la madre queda “contaminada” por los hematíes Rh-positivos de su hijo, de forma que se pone en marcha su sistema inmune y fabrica anticuerpos anti-Rh que destruyen los hematíes intrusos. Estos anticuerpos anti-Rh perduran en la madre para siempre.

En el siguiente embarazo, los anticuerpos anti-Rh de la madre (generados en el embarazo anterior) atravesarán la placenta sin dificultad y accederán a la sangre del nuevo feto. Si el feto es Rh-positivo sus hematíes serán destruidos, produciéndose un cuadro grave de hiperbilirrubinemia fetal o *kernicterus* (por aumento de los productos de la hemólisis); además, la médula ósea fetal intentará compensar la destrucción de hematíes produciendo gran cantidad de eritroblastos (precursor inmaduro del eritrocito).

Como se ha indicado, el riesgo vendrá después del primer embarazo que cumpla la condición de hijo Rh-positivo en madre Rh-negativa. En embarazos sucesivos, el riesgo se va incrementando, ya que cada vez será mayor la tasa de anticuerpos anti-Rh maternos.

Hay que tener en cuenta que la contaminación (sensibilización) materna por hematíes Rh-positivos puede ocurrir por una transfusión sanguínea, en cuyo caso, ni tan siquiera el primer embarazo estará exento de riesgo.

El tratamiento consistirá en administrar gammaglobulina anti-Rh a la madre inmediatamente después del parto (aborto) para, de esta forma, destruir los hematíes fetales “intrusos” antes de que éstos estimulen el sistema inmunitario materno, y se creen los anticuerpos anti-Rh.

Esta incompatibilidad puede manifestarse también con el sistema ABO de grupos.

### **HIPEREMESIS GRAVÍDICA**

Constituye una manifestación patológica bastante grave, caracterizada por la producción de náuseas y vómitos abundantes en la mujer embarazada, hasta el punto de llegar a causar deshidratación, acidosis y pérdida de peso.

No hay que confundir la hiperemesis gravídica con las náuseas y vómitos típicos del embarazo que se producen por las mañanas (“enfermedad matutina”), pero que no cursan con pérdida de peso.

La clínica que caracteriza a la hiperemesis gravídica está constituida por la tríada citada:

- Pérdida de peso: como causa de los vómitos y la inanición.
- Deshidratación.

- Acidosis.

Además, la hiperemesis gravídica se puede complicar con unas manifestaciones que agravan, aún más si cabe, el pronóstico de la enfermedad:

- Lesión hepática grave (necrosis).
- Retinitis hemorrágica.

El tratamiento de esta grave patología consiste en la administración de agua, glucosa y electrolitos que corrijan la acidosis y la deshidratación, la administración de antieméticos y sedantes para tratar de evitar las náuseas y vómitos abundantes, y el reposo absoluto de la enferma, casi siempre en régimen de hospitalización, para llevar una monitorización constante. Cuando ceden los vómitos, se comienza poco a poco con una dieta blanda.

### HIPERTENSIÓN GESTACIONAL

La hipertensión gestacional es aquélla que aparece en el embarazo, parto o puerperio inmediato, sin ningún otro síntoma asociado (edema, proteinuria...), y regresa a los valores normales en un corto espacio de tiempo (no después de 10 días después del parto).

La hipertensión gestacional será, por tanto, una patología de naturaleza relativamente benigna, ya que es limitada en el tiempo. Normalmente, ocurre en la última fase del embarazo y parto, de forma que cualquier manifestación hipertensiva que ocurra antes de la vigésima semana de gestación tiene pocas posibilidades de ser una hipertensión gestacional.

Un dato importante a tener en cuenta es el límite o valor que se establece para poder diagnosticar una hipertensión. Aunque disponer de unos límites rígidos puede conducir a veces a equivocaciones, se acepta que una presión sistólica de 140 mm Hg o más, diastólica de 90 mm Hg o más, incremento de 30 mm Hg o más en la sistólica aunque no alcance los 140 mm Hg, incremento de 15 mm Hg o más en la diastólica aunque no alcance los 90 mm Hg, son todos signos claros de proceso hipertensivo (**Tabla IV**).

Conviene no olvidar que la disminución fisiológica que experimenta la presión arterial durante los primeros meses del embarazo puede enmascarar un proceso hipertensivo subyacente. De todas for-

Tabla IV

**PATOLOGÍA OBSTÉTRICA**

**Anemia del embarazo:**

Concentración de Hb <10g/dl.  
Se puede observar hasta en el 80% de embarazadas.  
La mayoría son ferropénicas.  
Tratamiento: sulfato ferroso 300 mg 2 veces/día.

**Hemorragias del tercer trimestre:**

Frecuencia: 0,4-3,5% de todos los partos.

**Eritroblastosis fetal:**

Anemia hemolítica por incompatibilidad de Rh.

**Hiperemesis gravídica:**

Náuseas, vómitos → deshidratación, acidosis.  
Pérdida de peso.

**Hipertensión gestacional:**

Diagnóstico  
↑ 30 mm Hg sobre presión sistólica habitual  
o  
↑ 15 mm Hg sobre presión diastólica habitual  
o  
Presión diastólica ≥90 mm Hg  
o  
Presión sistólica ≥140 mm Hg

**Preeclampsia:**

Frecuencia: 5% de embarazadas.  
Principalmente en primigrávidas.  
Progresión a eclampsia.  
Diagnóstico  
↑ 30 mm Hg sobre presión sistólica habitual  
o  
↑ 15 mm Hg sobre presión diastólica habitual  
o  
Presión diastólica ≥90 mm Hg  
o  
Presión sistólica ≥140 mm Hg más  
Edema (habitualmente de cara y manos) y/o  
Albuminuria 1g‰  
Tratamiento: reposo, parto.

**Eclampsia:**

"Coma y/o crisis convulsivas durante el período comprendido entre la 20ª semana de gestación y el final de la primera semana después del parto, sin otra etiología".  
Frecuencia: 1/200 preeclámpticas.  
Tratamiento: parto.

**Diabetes y embarazo:**

El embarazo es diabetógeno.  
La diabetes es nociva, sobre todo para el feto:  
↑ Abortos  
↑ Partos prematuros  
↑ Muerte fetal  
↑ Hidramnios  
↑ Toxemias  
↑ Malformaciones fetales: 3/1.  
Fetos macrosómicos  
Tratamiento:  
Consejo  
Dieta  
Medicamentos (insulina humana)

mas, y en el caso de la hipertensión gestacional, este enmascaramiento es difícil, ya que ésta suele ocurrir a partir de la semana vigésima del embarazo.

**PREECLAMPSIA**

La preeclampsia es una gestosis que se caracteriza por el desarrollo de hipertensión, proteinuria y/o edema de cara, manos o generalizado. Estos síntomas, para considerarlos como preeclampsia, han de aparecer en el período comprendido entre la vigésima semana de gestación y el final de la primera semana después del parto.

- La hipertensión es el síntoma principal, y el criterio diagnóstico de la misma es el indicado anteriormente (hipertensión gestacional).

- El edema de cara y manos puede llegar a representar un aumento de peso de hasta 2 kg al mes. Es el signo más precoz y más constante.

- La proteinuria (albuminuria) debe de ser igual o mayor a 1 g por mil y mantenerse, al menos, durante dos días. Es un signo tardío, inconstante y de pronóstico grave.

La preeclampsia puede llegar a afectar en sus formas más leves hasta al 5% de las embarazadas, sobre todo primíparas y con mayor probabilidad si además se trata de mujeres obesas.

**Patogenia de la preeclampsia:** cuando se produce una disminución del flujo sanguíneo en el aparato genital, se origina una isquemia útero-placentaria que da lugar a la secreción de sustancias presoras (del tipo de la serotonina), que motivan una vasoconstricción generalizada; la vasoconstricción renal puede que active el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La vasoconstricción generalizada, sobre todo en arteriolas y capilares, es la que da origen a la gestosis.

**Profilaxis:** está basada, sobre todo, en la vigilancia y el control de la mujer embarazada:

- a) Se recomiendan 10 visitas médicas prenatales.
- b) Reposo de 8-10 horas por la noche (el reposo facilitará la circulación útero-placentaria).
- c) Si los edemas no remiten con el reposo se hará:
  - Dieta ligera (2.500 calorías).
  - No suspender el aporte de proteínas.
  - Reducir ingesta de líquidos (1.000-1.500 ml/día).

**Tratamiento:** estará dirigido a conservar la vida y la salud de la madre, de esta forma, el feto también sobrevivirá.

Si tras el reposo en cama no mejora la sintomatología, el tratamiento principal será el parto, ya que retrasarlo no mejora en absoluto la supervivencia neonatal.

Para el tratamiento de la hipertensión y del edema no se deben utilizar los diuréticos, puesto que alteran el equilibrio electrolítico, de por sí ya afectado, además, reducen la perfusión renal y útero-placentaria.

## ECLAMPSIA

La eclampsia es una manifestación grave originada en el embarazo y suele ser el último escalón de otras patologías obstétricas asociadas. Es un cuadro comatoso, con ataques o crisis convulsivas, que aparece durante el período comprendido entre la vigésima semana de gestación y el final de la primera semana después del parto, sin otra etiología asociada; es pues una toxemia convulsiva.

La frecuencia de aparición de la eclampsia en mujeres embarazadas ha ido disminuyendo con el paso del tiempo; en los años 30 tenía una incidencia del 0,5% en los partos, en los años 50 del 0,1% y, actualmente, se sitúa en el 0,03%.

Hay una serie de características que se asocian con la eclampsia:

- El 95% de las veces aparece en las primíparas.
- El 70% de las ocasiones lo hace en el momento del parto.
- El 7% ocurre en el postparto, siendo aún más peligrosa.
- Siempre está precedida de una gestosis (enfermedad producida por el embarazo) o pseudogestosis (enfermedad común asociada a la gestación).

## DIABETES Y EMBARAZO

El embarazo es un fenómeno diabetógeno que favorece la hiperglucemia y agrava la diabetes preexistente, entre otros, por los siguientes factores:

a) En el embarazo se produce, de forma fisiológica, una hiperfunción de las glándulas suprarrenales, con el consiguiente incremento de hormonas corticales (corticosteroides, etc.) que, como sabemos, tienen marcadas propiedades hiperglucemiantes.

b) La placenta comportándose como si fuese el hígado desde un punto de vista metabólico, produce un aumento del catabolismo de la insulina, lo que va a conducir a un aumento de la glucemia.

c) La placenta forma hormonas antagonistas de la insulina, como el lactógeno placentario, corticoides y estrógenos, dando lugar a una hiperglucemia.

Este estado de hiperglucemia fisiológica va a agravar el estado hiperglucémico patológico, siendo el feto especialmente sensible a este incremento de la cantidad de glucosa en la sangre disponible.

La diabetes es una enfermedad particularmente negativa para el feto. Por tanto, y a pesar de la importancia que tiene el control de la diabetes desde un punto de vista materno, será el feto sobre el que recaiga el mayor peligro de esta endocrinopatía.

La diabetes no tratada puede producir en la mujer embarazada:

- Aumento de los abortos.
- Aumento de partos prematuros.
- Aumento de muertes fetales.
- Aumento del número de hidramnios.
- Aumento del número de toxemias (esto afecta a la madre).
- Aumento de malformaciones fetales: tienen tres veces más posibilidades de padecer malformaciones los hijos de madre diabética que los de no diabética. Se ven afectados, principalmente, el tubo neural (espina bífida), esqueleto, aparato genitourinario, aparato gastroduodenal y aparato cardiovascular.
- Se producen fetos macrosómicos (grandes) debido a la gran cantidad de glucosa que el feto recibe de la madre, y que metaboliza transformándola en grasa.
- Hipoglucemia neonatal.

Hay que estar alerta a la aparición de la llamada “diabetes gestacional”, que es una manifestación consistente en un estado de hiperglucemia que aparece durante el embarazo y que desaparece después de él. Para controlar las hiperglucemias del embarazo es necesario establecer un protocolo diagnóstico sobre todas las embarazadas (curva de glucemia), tendente a investigar los posibles estados diabéticos, prediabéticos, diabetes subclínicas, etc.

La conducta a seguir ante una mujer diabética que pretende quedarse embarazada sería:

- Informarle del riesgo que corre su hijo si se queda embarazada sin un control adecuado de la glucemia.
- El objetivo es conseguir un control adecuado de la glucemia antes del embarazo. Este control ha de efectuarse con la terapia habitual



que hay disponible para el tratamiento de la diabetes, con la condición de que, en caso de tener que recurrir al empleo de medicamentos, éste será exclusivamente la insulina. Por tanto, una mujer diabética que esté siendo tratada y controlada con sulfonilureas o biguanidas y que pretenda quedarse embarazada, se ha de cambiar la medicación a insulina y recomendar que no se quede embarazada hasta que no se haya controlado de nuevo la glucemia con la insulina.

- La razón es lógica, además de los posibles efectos teratogénos que pudieran tener los antidiabéticos orales, éstos atraviesan la placenta y estimulan la producción de insulina en el feto, lo que va a originar en el nacimiento un estado grave de hipoglucemia. Por tanto, la insulina -que no atraviesa la placenta debido a su elevado peso molecular- será el medicamento de elección para este tipo de pacientes.

## USO DE MEDICAMENTOS EN EL EMBARAZO

Como introducción previa, citaremos la absoluta necesidad de llevar a cabo una evaluación de los efectos positivos esperados al administrar un medicamento a una mujer embarazada frente a los posibles efectos secundarios que se pueden producir tanto en la madre como en el feto. La posible repercusión de la administración de un medicamento a una mujer embarazada y al feto va a estar sujeta a un gran número de variables:

- Naturaleza del fármaco administrado: potencial intrínseco de un medicamento de ser o no perjudicial para la madre y el feto (ver categorías de la FDA).

- Frecuencia de administración: ante un mismo medicamento, no son idénticos los efectos esperables si se administra el fármaco de forma esporádica, periódica o continua.

- Momento de la administración: según se realice la administración del medicamento en el primer, segundo o tercer trimestre, las consecuencias pueden ser cualitativa y cuantitativamente diferentes.

- Fase en la que se encuentra el embarazo: el momento concreto en el que se encuentra la gestación va a conferir un teórico potencial de riesgo a la mujer embarazada. Así y durante el primer trimestre, que es cuando se desarrollan y diferencian la mayoría de los órga-

nos y sistemas fetales, habrá una exacerbación de los fenómenos proliferativos, siendo especialmente susceptible de alteración en este período. La consecuencia de una acción negativa en esta fase va a producir la paralización y/o deformidad del órgano o sistema que se esté formando en ese momento. Con este razonamiento entendemos cómo son particularmente peligrosos para el feto los antimetabólicos, ya que actuarán preferentemente evitando la “proliferación celular fisiológica” que supone el crecimiento intraútero de un nuevo ser.

- Estado nutricional, inmune y metabólico materno: un mismo medicamento puede comportarse de forma distinta según el estado orgánico y funcional de la embarazada. Habrá que prestar, por tanto, especial atención a las patologías asociadas en el transcurso del embarazo.

Aunque la máxima de “no utilizar medicamentos durante el embarazo” sigue estando vigente, también se ha de estar atento y examinar aquellos trastornos que, si no se medican, pueden tener peores consecuencias sobre la madre y/o feto. Por tanto, sopesar el binomio riesgo-beneficio cuando se administra un medicamento alcanza toda su dimensión en la mujer embarazada.

Como se ha indicado, un factor determinante del efecto teratogénico que puede ocurrir en el feto es la naturaleza del medicamento administrado. Una de las tareas más difíciles que ocurren en el período de postcomercialización de un principio activo es determinar sus posibles efectos secundarios sobre el feto cuando se administra a una mujer embarazada.

Aunque se exige legalmente (y realmente se cumple), la normativa de ensayar todo nuevo principio activo que va a ser comercializado, sobre sus efectos teratogénicos en animales de experimentación, lamentablemente los resultados obtenidos no siempre pueden ser extrapolados a la mujer. Esto ocurrió con la dramática historia de la talidomida, un principio activo que superó satisfactoriamente todos los estudios en animales de experimentación sin mostrar efectos secundarios sobre los fetos y, sin embargo, sobre la raza humana sus efectos fueron y siguen siendo triste noticia.

Quizá resulte aún más difícil demostrar que un principio activo es inocuo para el feto cuando se administra a una mujer embarazada, que demostrar que tiene riesgo comprobado para el feto. Demostrar

que un principio activo conlleva un riesgo para el feto, puede quedar claro con un número relativamente escaso de estudios clínicos y epidemiológicos. Sin embargo, demostrar que un principio activo es inocuo requiere una exhaustiva investigación, no solamente en número de estudios clínicos, sino también en el tiempo, ya que los efectos teratogénos puede que no se manifiesten en el momento del nacimiento, sino meses o años después.

Un ejemplo de esto es el empleo de dietilestilbestrol para tratar la amenaza de aborto y toxemias de la embarazada; los efectos teratogénos del dietilestilbestrol aparecían 12 o 14 años después, y la manifestación clínica era una mayor incidencia de adenomas y cánceres de vagina en las niñas cuyas madres fueron tratadas con este medicamento durante su embarazo.

Para poder establecer un marco de actuación en cuanto a la teratogenicidad o no de un medicamento, nos basamos en la clasificación que la Food and Drugs Administration (FDA) hace para tal fin. La FDA clasifica los medicamentos dentro de cinco categorías según su potencial teratogénico (A, B, C, D, X) (**Tabla V**).

**Categoría A:** estudios adecuados y bien controlados no han logrado demostrar riesgo para el feto en el primer trimestre de embarazo (y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores).

**Categoría B.** Indica una de las siguientes posibilidades:

- a) En estudios sobre animales no ha existido manifestación teratogénica, pero esto no ha sido confirmado en mujeres.
- b) En estudios sobre animales se ha detectado un cierto potencial teratogénico, pero no ha podido ser confirmado en la mujer.

**Categoría C.** Indica una de las siguientes posibilidades:

- a) En estudios sobre animales se ha detectado efecto teratogénico, pero aún no se ha ensayado en la mujer.
- b) Aún no se han efectuado estudios (ni en animales ni en mujeres).

**Categoría D:** se han efectuado estudios que demuestran efectos teratogénos sobre el feto humano pero, en ocasiones, el beneficio obtenido con el empleo de estos medicamentos puede superar el riesgo esperado (uso en situaciones límite de posible muerte materna...).

**Categoría X:** medicamentos que han mostrado, indudablemente, poseer efectos teratogénos manifiestos y cuyos riesgos superan con creces el posible beneficio a obtener.

Tabla V

**CLASIFICACIÓN DE TERATOGENICIDAD SEGÚN LA FDA**

Acarbosa	C	Buspirona	B	Colestipol	C
Aceclofenac	D	Busulfán	D	Colestiramina	C
Acenocumarol	D	Butilescopolamina	C	Cortisona	D
Acetazolamida	C	Calcifediol	A D*	Cotrimoxazol	C
Acetilsalicílico ácido	C D (3)	Calcitonina	B	Cromoglicato	B
Acetohexamida	D	Captoprilo	D	Cumarina	D
Aciclovir	C	Carbamazepina	C	Dalteparina	B
Adrenalina	C	Carbasona	D	Daunorrubicina	D
Alcohol	D	Carbimazol	D	Desmopresina	B
Alizaprida	C	Carteolol	C	Detaxtrano	D
Almagato	A	Cefaclor	B	Dexametasona	C
Alopurinol	C	Cefadroxilo	B	Dexbromfeniramina	C
Alprazolam	D	Cefalexina	B	Dexclorfeniramina	B
Alufibrato	D	Cefixima	B	Dexfenfluramina	C
Aluminio hidróxido	A	Cefonicida	B	Dextrometorfano	C
Aminocaproico ácido	C D (3)	Cefotaxima	B	Diazepam	D
Aminofilina	C	Cefpodoxima	B	Diazóxido	D
Aminoglutetimida	D	Ceftibuteno	B	Diclofenac	B D (3)
Aminopterina	X	Ceftriaxona	B	Dietilestilbestrol	X
Amiodarona	C	Cefuroxima-axetilo	B	Difenhidramina	C
Amitriptilina	D	Ciclofosfamida	D	Diffunisal	C D (3)
Amobarbital	D	Ciclosporina	C	Digoxina	C
Amoxapina	C	Cimetidina	B	Dihidrocodeína	B D* (3)
Amoxicilina	B	Cinarizina	C	Dihidroergotamina	D
Amox.-Clavulánico	B	Ciproheptadina	B	Diltiazem	C
Ampicilina	B	Cisaprida	C	Dimenhidrinato	B
Anfetamina	C	Cisplatino	D	Dimeticona	C
Anfepramona	B	Claritromicina	C	Dipiridamol	B
Anfotericina B	X	Cleboprida	C	Dipirona	C
Anticonceptivos orales	X	Clindamicina	B	Diprofilina	C
Arabinósido de citosina	D	Clofibrato	C	Disopiramida	C
Ascorbato ferroso	B	Clomipramina	D	Disulfiram	X
Atenolol	C	Clonazepam	C	Domperidona	B
Atropina	C	Clorambucil	D	Doxazosina	B
Azatioprina	D	Cloranfenicol	C	Doxepina	C
Azitromicina	B	Clorazepato	D	Doxiciclina	D
Beclometasona	C	Clordiazepóxido	D	Enalaprilo	D
Bencilpenicilina	B	Clorhexidina	B	Enoxaparina	B
Betametasona	C	Cloroquina	C	Ergotamina	D
Betaxolol	C	Cloroquinina	D	Eritromicina	B
Bezafibrato	D	Clorotiazida	D	Espectinomocina	B
Binifibrato	D	Clorpromazina	C	Espiramicina	C
Biperideno	C	Clorpropamida	D	Espironolactona	D
Bisacodilo	B	Clortalidona	D	Estanozolol	X
Bismuto subcitrato	C	Clortetraciclina	D	Estradiol	X
Bretilio	C	Clotrimazol	B	Estreptomocina	D
Bromocriptina	C	Cloxacilina	B	Estreptoquinasa	C
Bromoprida	C	Codeína	C D* (3)	Estrógenos	X
Bromuros	D	Colchicina	C	Etacrínico ácido	D
Buprenorfina	C	Colcalciferol	A D*	Etambutol	B

Tabla V

**CLASIFICACIÓN DE TERATOGENICIDAD SEGUN LA FDA**

Etidronato	C	Hierro	B	Metotrexato	D
Etotoína	D	Ibuprofeno	B D (3)	Metronidazol	B
Etofibrato	D	Imipramina	D	Mexiletina	C
Etosuximida	C	Indometacina	B D* (3)	Miconazol	C
Famotidina	B	Insulina	B	Midazolam	D
Fenfluramina	C	Ipratropio bromuro	B	Misoprostol	X
Fenilbutazona	D	Isoniazida	C	Morfina	B D* (3)
Fenilefrina	C	Isosorbida dinitrato	C	Mupirocina	B
Fenilpropanolamina	C	Isosorbida mononitrato	C	Nabumetona	C
Fenitoína	D	Isotretinoína	X	Nadriparina	B
Fenobarbital	D	Kanamicina	D	Nalorfina	D
Fenofibrato	D	Ketazolam	D	Nandrolona	X
Fenprocumona	D	Ketoconazol	C	Naproxeno	B D (3)
Fenproporex	C	Ketoprofeno	B D (3)	Nedocromilo	B
Finasteride	X	Ketorolaco	C	Niclosamida	D
Ferritina	B	Lactitol	C	Nicofibrato	D
Fitomenadiona	C	Lactulosa	C	Nifedipino	C
Flecainida	C	Lamotrigina	C	Nimodipino	C
Fluconazol	C	Lansoprazol	C	Nistatina	B
Fludrocortisona	C	Levodopa	C	Nitrazepam	D
Flufenazina	C	Levomepromazina	C	Nitroglicerina	C
Flunarizina	C	Levotiroxina	A	Nitrofurazona	B
Flunitrazepam	D	Lidocaína	C	Norfloxacina	C
Fluorouracilo	D	Lipresina	C	Nortriptilina	D
Fluoxetina	B	Litio	D	Octreótido	B
Flurazepam	X	Loperamida	B	Ofloxacina	C
Flurbiprofeno	B	Loprazolam	D	Omeprazol	C
Flutamida	D	Lorazepam	D	Orciprenalina	C
Fólico ácido	A C*	Lormetazepam	D	Oxazepam	D
Furosemida	C	Lovastatina	X	Oximetazolina	C
Fusídico ácido	B	Magnesio hidróxido	A	Paracetamol	B
Gemfibrozilo	B	Maprotilina	B	Parafina aceite	C
Gentamicina	C	Mebendazol	C	Parametadiona	X
Glibenclamida	C	Meclozina	B	Paromomicina	C
Gliclacida	C	Medroxiprogesterona	D	Paroxetina	B
Glipentida	C	Mefenámico ácido	C	Penicilina	B
Glipizida	C	Mefloquina	C	Penicilina G procaina	B
Gliquidona	C	Megestrol	D	Penicilina V	B
Glucagón	B	Meperidina	B D* (3)	Pentazocina	B D* (3)
Gonadorelina	B	Meprobamato	D	Perfenazina	C
Goserelina	X	Mercaptopurina	D	Petidina	B D* (3)
Griseofulvina	C	Mesalazina	B	Pilocarpina	C
Haloperidol	C	Mestranol	D	Pimozida	C
Heparina	D	Metformina	D	Pinazepam	D
Hidralazina	C	Metildopa	C	Piperazina	B
Hidroclorotiazida	D	Metilergometrina	X	Pirantel	C
Hidrocortisona	B	Metilprednisolona	C	Pirifibrato	D
Hidroxiprogesterona	D	Metocarbamol	C	Piridoxina	A C*
Heparina	C	Metoclopramida	B	Pirimetamina	C
Hidantoína	D	Metoprolol	B	Piroxicam	B D (3)

Tabla V

**CLASIFICACIÓN DE TERATOGENICIDAD SEGUN LA FDA**

Pirvinio	C	Salvado de trigo	A	Tioridazina	C
Plántago ovata	A	Senósidos	C	Tocainida	C
Potasio	A	Sermorelina	C	Tolbutamida	D
Potasio cloruro	A	Sertralina	B	Trazodona	C
Potasio gluconato	A	Simvastatina	X	Triamcinolona	C
Povidona yodada	D	Somatotropina	C	Triazolam	X
Pravastatina	X	Sucralfato	B	Trifluoperazina	C
Praziquantel	B	Sulfadiazina argéntica	B D (3)	Triflusal	D
Prazosina	C	Sulfamidas	B	Trihexifenidilo	C
Prednisolona	B	Sulfasalazina	B D*	Trimetadiona	X
Prednisona	B	Sulfinpirazona	C	Trimetoprim	C
Primidona	D	Sulindaco	B D (3)	Tripolidina	C
Probucof	D	Sumatriptan	C	Ursodesoxicólico ácido	B
Procainamida	C	Tamoxifeno	D	Valproico ácido	D
Progestágenos	X	Temazepam	X	Verapamilo	C
Propafenona	C	Teofilina	C	Vinblastina	D
Propranolol	C	Terazosina	C	Vitamina A	A X*
Pseudoefedrina	C	Terbinafina	B	Vitamina B12	A C*
Quazepam	D	Terbutalina	B	Vitamina D	A D*
Quenodesoxicólico ácido	X	Terfenadina	C	Warfarina	D
Quinidina	C	Tetraciclina	D	Zidovudina	C
Quinina	D	Tetrazepam	D	Zolpidem	B
Ranitidina	B	Tiabendazol	C		
Reserpina	D	Tiamazol	D		
Retinol	A X*	Tiamina	A C*		
Rifampicina	C	Ticlopidina	C		
Salbutamol	C	Tietilperazina	C		
Selegilina	C	Timolol	C		

(\*): Categoría otorgada por otras causas (Vía de administración, dosis elevadas o tratamiento prolongado).  
 (3): Categoría en el 3er trimestre de gestación, o en embarazo a término.

## Uso de Medicamentos en el Embarazo (II)

### APARATO DIGESTIVO Y METABOLISMO

**Antiácidos:** algunos estudios preliminares habían observado un posible aumento de la incidencia de diversos tipos de anomalías congénitas en niños nacidos de madres que habían utilizado antiácidos aluminicos, magnésicos y cálcicos durante el embarazo; estudios posteriores no han confirmado estas observaciones. Aún así, se han descrito algunos casos aislados de hipercalcemia e hiper e hipomagnesemia asociados al consumo crónico de antiácidos durante el embarazo.

También se han descrito casos aislados de aumento de los reflejos tendinosos en los fetos y en recién nacidos. Por ello, se recomienda evitar el empleo abusivo de antiácidos, siendo preferibles los derivados aluminicos y magnésicos sobre los cálcicos. No se recomienda el empleo de bicarbonato sódico, ya que su uso excesivo puede producir alcalosis metabólica, edema y aumento de peso en la madre.

**Antiulcerosos:** existe una abundante casuística -sobre todo con cimetidina- aunque no sistemática, que apoya la inocuidad de los anti-H<sub>2</sub> durante el embarazo (Categoría B). La mayoría de estos fármacos atraviesan la placenta.

**Antiespasmódicos:** los anticolinérgicos cuaternarios (sales de amonio), como el glicopirrolato, son incapaces de atravesar la barrera placentaria en cantidades significativas, por lo que, en general, son de uso relativamente seguro en embarazadas (Categoría B). Por contra, los de estructura terciaria (atropina, escopolamina, propanetelina, etc.) sí la atraviesan, pudiendo provocar taquicardia fetal y enmascarando así las variaciones del ritmo cardíaco y los efectos de una estimulación vagal fetal.

**Antieméticos:** aunque algunos antihistamínicos, como meclizina y ciclizina, pueden provocar malformaciones fetales en algunas especies animales, no se han observado en estudios realizados en humanos. Es más, se estima que el empleo de antieméticos durante el embarazo puede reducir la incidencia de malformaciones fetales graves, presumiblemente achacables a estados nutricionales deficientes de la madre.

Son considerados como relativamente seguros (Categoría B): clorfenamina, ciclizina, dexclorfeniramina, dimenhidrinato, doxilamina, meclizina y metoclopramida. La difenhidramina y la prometazina (Ca-

tegoría C) han sido asociadas aisladamente con la aparición de hendidura labial y dislocación de cadera, respectivamente.

**Laxantes:** para controlar el estreñimiento, la mejor fórmula es una dieta rica en fibra. Son considerados como relativamente seguros (Categoría B) metilcelulosa, el *psillium* (llantén) y las sales de magnesio, estas últimas están contraindicadas en pacientes con alteraciones cardiovasculares o renales. No son aconsejables (Categoría C): bisacodilo, Cáscara sagrada, Sen, dantrona, fenoltaleína, lactulosa ni docusato sódico.

**Antidiabéticos:** la diabetes no tratada es un factor importante de dismorfogénesis fetal. El tratamiento de elección es la insulina (Categoría B). Los hipoglucemiantes orales (sulfonilureas y biguanidas) no son aconsejables, debido a que se han asociado a efectos teratogénicos en algunas especies animales.

Además, atraviesan fácilmente la barrera placentaria y pueden producir estados de hipoglucemia fetal prolongada. Asimismo, se debe recordar que la diabetes de tipo I (mayoritaria en personas jóvenes) sólo responde a la insulina, y ésta apenas atraviesa la placenta (debido a su elevado tamaño molecular) y su efecto es más fácilmente dosificable.

**Vitaminas y sales minerales:** debido a las peculiaridades metabólicas del embarazo, es preciso el aporte suplementario de vitaminas y de sales minerales. En algunos casos, se han establecido relaciones de causalidad entre determinados déficits vitamínicos y la aparición de malformaciones congénitas, como las anomalías del tubo neural (espina bífida, etc.) encontradas, con más frecuencia, en niños nacidos de madres con bajo consumo de ácido fólico. No se aconseja el empleo de dosis masivas de vitaminas, especialmente de las liposolubles (A, D y E), ya que se han observado eventualmente efectos teratogénicos.

**Anabolizantes hormonales:** no está recomendado el empleo de hormonas anabólico-andrógenas en pacientes embarazadas, debido al riesgo evidente de masculinización de los genitales externos de los fetos femeninos. El riesgo es tanto mayor cuanto más elevada es la dosis, sobre todo durante el primer trimestre del embarazo. Estanazolol, nandrolona, testosterona... están catalogados dentro de la Categoría X.



## SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS

**Antiagregantes:** el ácido acetilsalicílico, administrado en dosis antiagregantes (hasta 360 mg/día), ha demostrado ser eficaz y seguro en los tratamientos preventivos del infarto placentario.

**Anticoagulantes:** existe una abundante casuística acerca de los efectos teratógenos de los anticoagulantes cumarínicos (warfarina, acenocumarol). Empleados durante el primer trimestre del embarazo, se ha asociado con muerte fetal, hemorragias y defectos en el sistema nervioso central. En el caso de la warfarina se ha descrito un síndrome fetal específico, caracterizado por hipoplasia nasal, deslizamiento epifisario, retraso del crecimiento, escoliosis y diversos tipos de cardiopatías. También son capaces de provocar malformaciones durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, especialmente en el sistema nervioso central y en los ojos.

La heparina es considerada como incapaz de atravesar la placenta, debido a su tamaño molecular y a su carga electronegativa. Sin embargo, algunos autores han descrito, de forma aislada, casos de aborto y muerte fetal intrauterina, aunque no necesariamente achacables a la heparina. En cualquier caso, la heparina constituye una alternativa terapéutica preferible a los derivados cumarínicos cuando sea imprescindible un anticoagulante durante el embarazo.

**Antianémicos:** en general, no es imprescindible el empleo de sales de hierro durante el primer trimestre del embarazo debido a que, durante este período, no aumentan las necesidades fisiológicas del mismo. Las formas orales son preferibles a las parenterales. El empleo de eritropoyetina (epoetina) no ha sido asociado a ninguna efecto dismorfogénico fetal en animales de experimentación, habiendo sido empleada con eficacia y seguridad en mujeres embarazadas.

## APARATO CARDIOVASCULAR

**Cardiotónicos digitálicos:** atraviesan fácilmente la barrera placentaria, pudiéndose concentrar en el corazón fetal. No obstante, éste suele tolerar niveles relativamente altos de digitálicos, muy por encima de lo que es capaz el corazón adulto. En general, se les considera como de uso seguro durante el embarazo, aunque es obligado un

estricto control clínico. Los niveles de digoxina (y probablemente de otros digitálicos) suelen ser inferiores en las mujeres embarazadas, especialmente en el último trimestre de gestación, debido a un aumento de la distribución del cardiotónico hacia el feto. Es importante valorar periódica y frecuentemente los niveles séricos maternos, ajustando la dosis de forma correspondiente.

**Antianginosos:** en general, los antagonistas del calcio (verapamilo, diltiazem, nifedipina) pueden ser considerados como eficaces antianginosos en situaciones cardiovasculares de emergencia en embarazadas, aunque algunos han mostrado embrio y fetotoxicidad en algunas especies animales (Categoría C). Pueden retrasar el parto al reducir la contractilidad uterina. Los nitratos orgánicos son admitidos en el tratamiento de la angina de pecho en embarazadas, en especial la nitroglicerina, ya que aunque esta última difunde rápidamente a través de la placenta, es también rápidamente metabolizada.

**Antiarrítmicos:** el uso de lidocaína es generalmente aceptado (Categoría B) durante el embarazo. Es capaz de atravesar la placenta y, si se emplea en dosis muy elevadas, puede provocar una depresión cardiorrespiratoria neonatal, así como algunos efectos neurológicos.

**Antihipertensivos:** el tratamiento antihipertensivo de elección en mujeres embarazadas es la metildopa, aunque puede provocar hipotensión neonatal. En aquellos casos asociados a feocromocitoma, el tratamiento preferible es la fenoxibenzamina, mientras que en las formas asociadas a preeclampsia y toxemia del embarazo, el fármaco de elección suele ser la hidralazina.

Los antagonistas de la angiotensina-convertasa (captoprilo, enalaprilo, etc.) no son recomendables durante el embarazo, ya que en la placenta humana existen grandes cantidades de angiotensina-convertasa (enzima convertidora de angiotensina o ECA), que juega un papel importante en el mantenimiento del suministro sanguíneo al feto. De hecho, algunos derivados como el captoprilo han mostrado ser embriofetales, además de provocar retrasos en el crecimiento intrauterino y otras alteraciones dismorfogénicas y/o funcionales.

**Diuréticos:** el uso de diuréticos durante el embarazo no es aconsejable, ya que no son eficaces en la prevención ni en el tratamiento de la toxemia gravídica y, además, pueden provocar oligohidramnios e importantes alteraciones hidroelectrolíticas maternas y/o

fetales. Su uso eventual sólo es aceptable en tratamientos cortos de estados edematosos graves.

**Beta-bloqueantes:** aunque no constituyen el tratamiento de elección para ninguna forma de hipertensión durante el embarazo, no parece que su utilización (en especial, atenolol y propranolol, los más experimentados clínicamente en embarazadas) presente riesgos especiales para la madre y/o el feto. A pesar de ello, se deben tener presentes los riesgos cardíacos (bradicardia) y respiratorios (dificultad para establecer la respiración pulmonar en el recién nacido), que hacen que estos fármacos sean considerados sólo como tratamientos alternativos en las embarazadas.

## TERAPIA DERMATOLÓGICA

**Antipsoriásicos:** se ignoran los potenciales efectos del metoxaleno sobre el feto, pero se estima que su utilidad terapéutica no justifica el potencial riesgo, en especial si se asocia a radiación ultravioleta (terapia PUVA). Por su parte, los retinoides (etretinato, etc.) han demostrado ser unos potentes agentes dismorfogénicos en animales de experimentación, siendo capaces de producir un síndrome fetal específico, caracterizado por la presencia de malformaciones neurológicas y cardíacas.

Por ello, su uso en embarazadas está absolutamente contraindicado (Categoría X) y, dada su elevada permanencia en los tejidos humanos, las pacientes tratadas con estos fármacos deberían mantener medidas anticonceptivas eficaces durante dos años tras la suspensión del tratamiento.

**Antiacneicos:** como retinoide que es la isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico), ha demostrado desarrollar un potente efecto teratógeno en animales de experimentación. Por ello, su uso en embarazadas está absolutamente contraindicado (Categoría X). Se ha cuantificado en un 20% el riesgo de malformaciones congénitas en relación con la talidomida, siendo la etapa crítica para la teratogénesis el primer mes de embarazo. De hecho, exposiciones posteriores al día 28 de la gestación no parece que afecten de forma decisiva al desarrollo fetal. Se recomienda mantener medidas anticonceptivas eficaces un mes antes y después del tratamiento.

## TERAPIA GENITOURINARIA

**Tricomonicidas:** el metronidazol es usado con frecuencia en tricomoniasis vaginal en embarazadas, sin que se hayan detectado efectos tóxicos sobre el feto (Categoría B). Sin embargo, debido a sus efectos mutagénicos sobre procariontes, es preferible evitar su uso durante el primer trimestre del embarazo.

**Antifúngicos vaginales:** tanto miconazol como nistatina, administrados por vía vaginal, son aceptados en embarazadas, siempre que éstas presenten intactas las membranas.

**Inhibidores del parto:** la ritodrina está contraindicada (Categoría X) durante la primera mitad del embarazo. Su eficacia como preventivo del parto prematuro es muy controvertida. Se la considera contraindicada en casos complicados por corioamnionitis, muerte fetal, preeclampsia o hemorragia materna. Debido a sus efectos agonistas beta-adrenérgicos, su utilización en pacientes diabéticas o cardiopatas no es recomendable. Parece que puede acelerar la maduración pulmonar del feto.

**Anticonceptivos hormonales:** varios estudios epidemiológicos del tipo caso-control no han encontrado ninguna asociación entre el uso inadvertido de anticonceptivos hormonales por embarazadas y la aparición de malformaciones congénitas. Algunos autores han apuntado un incremento del riesgo en asociación a tabaquismo materno.

**Estrógenos:** no está demostrado que los estrógenos tengan utilidad en mujeres embarazadas (como antiabortivos), mientras que sí está plenamente demostrado su potencial teratógeno (Categoría X). Se ha descrito un síndrome, conocido como VACTERL, nombre que agrupa las iniciales de los tipos de malformaciones a que puede dar lugar: vertebrales, anales, cardíacas, traqueales, esofágicas, radiales, renales... Asimismo, pueden provocar feminización de los fetos masculinos. El dietilestilbestrol ha sido asociado (prevalencia de 0,14 a 1,4 casos por cada 100 exposiciones fetales) con cáncer vaginal de células claras en las niñas, cuando éstas alcanzan la menarquía.

**Progestágenos:** la incidencia de anomalías congénitas asociadas al uso de progestágenos durante el embarazo es sólo marginalmente superior a la incidencia natural. Probablemente, la progesterona esté incluso exenta por completo de este riesgo. Sin embargo, la cada vez más cuestionada utilidad terapéutica de los progestágenos

como antiabortivos sugiere la inconveniencia de su uso en pacientes embarazadas.

**Antiinfecciosos urinarios:** en general, se prefiere el uso de antibacterianos por vía sistémica, en especial beta-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas) y de macrólidos en pacientes alérgicos a los primeros. También suele aceptarse el uso de ácido nalidíxico y cinoxacina (Categoría B). La nitrofurantoína es concentrada en el feto, aunque no se han observado efectos teratogénicos. En general, se admite su uso en embarazadas, aunque no al final de la gestación, debido al mayor riesgo de anemia hemolítica en fetos con deficiencia congénita de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

**Otros medicamentos urológicos:** el ácido acetohidroxiácido es un potente teratógeno (Categoría X), tal como ha sido constatado en animales de experimentación.

## TERAPIA HORMONAL (NO SEXUAL)

**Corticosteroides:** aunque algunos estudios preliminares habían sugerido que el uso de corticosteroides durante el embarazo estaba asociado con una incidencia del 1% de hendiduras en el paladar de los recién nacidos, estudios posteriores y mejor elaborados, no han podido establecer ese tipo de asociación. Por contra, existe una amplia casuística clínica que apoya el uso de corticosteroides durante la gestación, siempre y cuando sean indispensables a nivel terapéutico (tratamientos de restauración hormonal, etc.). En general, se prefieren los derivados de baja o media potencia: hidrocortisona, prednisona, prednisona (Categoría B), sobre los de alta potencia: betametasona, dexametasona (Categoría C) y sobre la cortisona (Categoría D).

**Hormonas tiroideas:** atraviesan la barrera placentaria de forma limitada. No obstante, se las considera como fármacos de uso seguro durante el embarazo (Categoría A).

**Antitiroideos:** todos ellos (carbimazol, metimazol, propiltiouracilo) presentan riesgo de producir bocio fetal. Sin embargo, y de forma inevitable, se admite su uso (Categoría D) con el objetivo de prevenir el desarrollo de hipertiroidismo fetal, mucho más peligroso que los propios medicamentos. En general, se debe reducir la dosis en el último trimestre del embarazo, a fin de moderar al mínimo el riesgo de

hipotiroidismo neonatal. Algunos datos aislados sugieren que el fármaco más indicado es el propiltiouracilo.

## ANTIINFECCIOSOS, VIA GENERAL.

### ANTIBACTERIANOS

**Tetraciclinas:** en general, están contraindicadas durante el embarazo (Categoría D). Todas ellas son capaces de atravesar la barrera placentaria, depositándose en los huesos y dientes fetales, produciendo una coloración grisácea permanente en los dientes, así como la inhibición del crecimiento óseo, hipospadias, hernia inguinal e hipoplasia de las extremidades.

**Cloranfenicol:** alcanza concentraciones fetales equivalentes al 50% de las maternas. Aunque el feto no está expuesto al riesgo de “síndrome gris” (a diferencia de los niños prematuros), generalmente se prefiere el empleo de otros antibióticos (Categoría C).

**Penicilinas:** presentan un amplio margen de seguridad, tanto para la madre como para el feto (Categoría B). El único riesgo viene determinado por la posible existencia de alergia materna y/o fetal.

**Cefalosporinas:** tienen un margen de seguridad similar al de las penicilinas (Categoría B) y pueden ser utilizadas en el tratamiento de infecciones fetales de origen bacteriano, ya que alcanzan concentraciones fetales significativas (10-130% de las maternas).

**Macrólidos:** aunque difunden a través de la placenta humana, se los considera como de uso relativamente seguro en el embarazo (Categoría B): eritromicina, roxitromicina, etc.

**Lincosánidos:** tanto clindamicina como lincomicina presentan un margen de seguridad aceptable en el embarazo (Categoría B), alcanzando concentraciones fetales equivalentes a un 50% de las maternas. Algunos autores recomiendan restringir su uso exclusivamente para procesos graves, debido al riesgo materno de colitis pseudomembranosa.

**Aminoglucósidos:** atraviesan la placenta, pudiendo acumularse en los tejidos fetales. Con ello se puede prevenir cierto riesgo de nefro y ototoxicidad, sin embargo, el riesgo real es menor, especialmente

para alguno de los antibióticos, como amikacina y gentamicina (Categoría C).

**Sulfamidas:** su uso está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo (Categoría D), debido al riesgo de querníctero en el recién nacido. Este cuadro patológico es debido al desplazamiento de la bilirrubina de su unión con la albúmina plasmática, por parte de la sulfamida. Esto produce niveles sanguíneos elevados de bilirrubina libre, que puede atravesar la barrera hemato-encefálica fetal, uniéndose a estructuras neuronales de los ganglios basales.

**Fluoroquinolonas:** aunque no se han observado efectos teratogénicos en animales para la mayoría de ellas, sí se ha registrado aparición de artropatías en animales en fase de desarrollo, motivo por el que se desaconseja formalmente su uso en mujeres embarazadas.

### ANTITUBERCULOSOS

**Rifampicina:** teratógena en roedores, se han descrito algunos casos aislados en humanos de anancefalia, hidrocefalia y malformaciones en las extremidades. Por ello, su uso durante el embarazo sólo está justificado como agente antituberculoso en caso de resistencia a la combinación etambutol-isoniazida.

**Isoniazida-etambutol:** la asociación no ha sido relacionada con ninguna manifestación tóxica o dismorfogénica fetal (Categoría B). Está considerada como de primera elección en el tratamiento de la tuberculosis en pacientes embarazadas.

### ANTIFÚNGICOS

La anfotericina difunde a través de la placenta, alcanzando concentraciones fetales equivalentes al 33% de las maternas, sin que se hayan registrado efectos teratogénicos en animales (Categoría B). Su uso en seres humanos se debe restringir exclusivamente a situaciones de especial gravedad, habida cuenta de su elevada nefrotoxicidad.

La griseofulvina es teratógena en animales de experimentación (Categoría C) por lo que, considerando su limitada utilidad terapéutica, se considera contraindicada en embarazadas.

### ANTIVIRALES

La mayoría son teratógenos y/o embriotóxicos en animales de experimentación. No se recomienda su uso, salvo en cuadros de extrema gravedad. La utilización de zidovudina en pacientes embarazadas con Sida está sometida a una fuerte controversia ya que, para algunos especialistas es preferible asumir los posibles riesgos fetales, mientras que otros consideran que el fármaco no previene, de forma eficaz, la transmisión materno-fetal del VIH. La ribavirina es especialmente teratógena (Categoría X).

### TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Todos los agentes antineoplásicos se encuentran clasificados en la categoría de teratógenos potenciales, debido a sus efectos citotóxicos directos, con acciones más marcadas sobre los tejidos y con un mayor índice de división celular (como los fetales). En el caso de los antineoplásicos de acción hormonal (o antihormonal), el criterio es similar.

### APARATO LOCOMOTOR

**Antiinflamatorios no esteroideos:** todos estos fármacos actúan como inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Por ello pueden, potencialmente, producir una constricción y cierre prematuro del *ductus* (conducto) arterioso del feto si se mantiene la administración crónica de estos fármacos durante el último trimestre del embarazo. Este efecto podría desembocar en la aparición de hipertensión pulmonar y en el desarrollo de la capa muscular lisa de los vasos precapilares fetales, que se traduciría en hipertensión arterial persistente en el recién nacido. Asimismo, algunos antiinflamatorios pueden desarrollar un efecto antiagregante plaquetario, que podría complicar o prolongar la hemorragia materna y predisponer a la misma al recién nacido.

No parece que su utilización ocasional sea responsable de efectos adversos fetales graves. Sin embargo, la administración próxima al



parto podría reducir, o incluso anular, la contractilidad uterina, provocando un retraso anómalo en el desarrollo del parto y una prolongación de la gestación (riesgo de fetos hipermaduros). Están más indicados los derivados arilpropiónicos y arilacéticos: fenoprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, diclofenac, sulindac (Categoría B). No se recomienda el empleo de pirazolonas (fenilbutazona), indometacina o de inhibidores muy potentes de la síntesis de prostaglandinas, como el flurbiprofeno (Categoría C).

**Antirreumáticos:** las sales de oro han demostrado ser teratógenas en algunas especies animales (Categoría C). Por otro lado, es conocida la tendencia de las sales de oro a acumularse en el feto humano, habiéndose descrito algunos casos aislados de malformaciones fetales, aunque la incidencia general no parece ser sustancialmente superior a la observada de forma natural. En general, sólo se recomienda su uso en embarazadas cuando se produzcan recrudescimientos intensos en el proceso reumático. La penicilamina es también teratógena en animales y se han descrito casos de retraso del crecimiento fetal en seres humanos. Su uso sólo es admitido en embarazadas con la enfermedad de Wilson, y sólo durante las últimas seis semanas de gestación.

**Antigotosos:** el probenecid difunde a través de la placenta humana, aunque existe una amplia experiencia de uso seguro en embarazo (Categoría B). Por su parte, el alopurinol es embriotóxico en algunas especies animales (Categoría C); se desconocen sus potenciales efectos sobre los fetos humanos. La colchicina es embriocida en varias especies animales (Categoría D), aunque se han descrito casos aislados de uso en humanos sin complicaciones aparentes. No obstante, parece incrementar el riesgo de alteraciones cromosómicas e incluso se ha citado, sin confirmar, un potencial riesgo de síndrome de Down.

## SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

**Analgésicos opiáceos:** su uso regular durante el embarazo puede producir dependencia física en el feto, con el consiguiente desarrollo de un síndrome de abstinencia neonatal. Los efectos de los opiáceos sobre el feto son: maduración hepática y pulmonar prematuras, reducción de peso (hasta un 50%), síndrome de abstinencia neonatal

(2-6 días después del parto) hasta en un 90% de los casos, hipermagnesemia e hiperprolactinemia y aumento de mortalidad perinatal (hasta un 40%).

En las terapias de deshabitación opiácea en embarazadas se suele preferir la metadona, porque reduce los riesgos ambientales y permite un mejor control y protección de la adicta. No se han observado aumentos en la incidencia de defectos congénitos, aunque sí el típico síndrome de abstinencia neonatal que debe ser corregido tras el parto. Como analgésicos se consideran relativamente seguros (aunque con los mismos condicionantes que los ya comentados) a la morfina y la petidina (Categoría B), evitando en lo posible los tratamientos prolongados.

**Analgésicos no opiáceos:** tanto el paracetamol como el ácido acetilsalicílico son considerados como relativamente seguros durante el embarazo, siempre que sean empleados en dosis moderadas y de forma eventual. En períodos próximos al parto es preferible el empleo de paracetamol sobre el de ácido acetilsalicílico, dado que este último tiene un efecto inhibitor de la síntesis de prostaglandinas mucho más intenso que el primero.

**Antiepilépticos:** la mayoría de los fármacos han sido asociados, en mayor o menor medida, con un aumento de la incidencia de malformaciones congénitas en animales (Categoría C) o en seres humanos (Categoría D). No obstante, los riesgos asociados a tales tratamientos suelen estar muy por debajo de los que se correrían en una mujer embarazada en caso de crisis epiléptica por falta de tratamiento. En general, se recomienda el tratamiento, ajustando la dosis a la menor recomendable.

**Antipsicóticos:** las fenotiazinas pueden actuar como inductores enzimáticos en el hígado fetal. Existen notables divergencias entre los datos clínicos disponibles. No se recomienda su uso crónico durante el embarazo, especialmente al final del mismo, debido a la posibilidad de ictericia, hiperreflexia y/o síntomas extrapiramidales neonatales. Con haloperidol se han descrito algunos casos aislados de focomelia en recién nacidos, aunque se suele aceptar su uso eventual en crisis psicóticas.

**Ansiolíticos/hipnóticos:** se considera que debería evitarse el uso crónico de benzodiacepinas durante el embarazo debido al riesgo de depresión respiratoria, atonía muscular e incluso síndrome de absti-

nencia neonatal. Con algunos derivados (diazepam) se han descrito casos aislados de malformaciones congénitas múltiples. Los barbitúricos difunden fácilmente a través de la placenta acumulándose en el feto, por lo que están contraindicados (salvo el fenobarbital, cuando es empleado como antiepiléptico). La buspirona no ha sido asociada con efectos teratogénicos en animales (Categoría B), aunque su experiencia en el embarazo es muy limitada.

**Sales de litio:** difunden libremente a través de la placenta humana. Se han asociado con un fuerte incremento de la incidencia (hasta un 11%) de malformaciones congénitas y alteraciones bioquímicas (hipotiroidismo, cardiomegalia, hemorragias, hipotonía muscular, etc.). Su uso sólo es aceptable en los dos últimos trimestres del embarazo, evitando la administración prolongada.

**Antidepresivos:** en general, la tendencia actual es evitar su uso en embarazadas, debido a la potencial embriotoxicidad y/o teratogenicidad de muchos de los fármacos de este grupo.

**Alcoholismo:** el alcohol accede libremente al feto, el cual lo metaboliza de forma limitada, por lo que tiende a acumularse produciendo un síndrome fetal alcohólico, caracterizado por retraso del crecimiento pre y postnatal, microcefalia, fisuras parpebrales, mandíbula prominente, anomalías cardíacas y genitales. El uso de disulfiram está contraindicado por tratarse de un potente teratógeno (Categoría X).

**Tabaquismo:** el único efecto estadísticamente comprobado sobre el desarrollo fetal es un descenso medio de 200 g en el peso del recién nacido, aunque también hay una mayor tendencia a que el parto sea prematuro. La supresión del tabaquismo durante el embarazo anula por completo los efectos antes comentados. Está contraindicado el empleo de nicotina (chicles, parches, etc.) durante el embarazo, ya que una posible absorción masiva del alcaloide podría reducir intensamente la irrigación sanguínea fetal.

## APARATO RESPIRATORIO

**Rinológicos:** hay que considerar el riesgo de absorción sistémica. En el caso de los simpaticomiméticos (fenilpropanolamina, pseudoefedrina, etc.), podría producir taquicardia fetal. Por ello, su uso debería ser muy conservador (una regla aceptada es una aplicación cada 8 h, durante un máximo de 3 días).

**Antiasmáticos:** generalmente se acepta el empleo de cromoglicato (Categoría B), así como el de algunos broncodilatadores beta-adrenérgicos (fenoterol, terbutalina, etc.), aunque estos últimos pueden producir taquicardia e hipoglucemia neonatal, normalmente leve y de forma transitoria. También se suele aceptar el empleo de aerosoles con corticosteroides (beclometasona) o ipratropio. Aunque durante años se sospechó de la potencial toxicidad fetal de la teofilina, actualmente se acepta su uso en embarazadas, a pesar de la potencial taquicardia fetal que puede producir.

**Antitusivos:** se considera al dextrometorfano como relativamente seguro en embarazadas, siendo el antitusivo de elección en este estado.

**Antihistamínicos:** ver el apartado de Antieméticos.

## OTROS PRODUCTOS

**Contrastes radiológicos:** todos los contrastes yodados tienen el riesgo teórico de producir un aumento de las concentraciones de yodo en el feto, lo que podría derivar en hipotiroidismo. En la práctica, esto sólo ha sido puesto en evidencia en casos aislados y con ciertos derivados; lohexol, iopamidol, iotalamato y algunos otros son considerados como relativamente seguros (Categoría B). No obstante, las radiografías de contraste de abdomen están especialmente contraindicadas en las embarazadas, debido a los riesgos embriofetales y teratogénicos de la radiación ionizante (rayos X).

**Edulcorantes:** en general, se acepta el uso de sacarina (Categoría B). El ciclamato es menos aceptado (Categoría C). El empleo de aspartama es controvertido debido al riesgo potencial, aunque mínimo, de acumulación fetal de fenilalanina.