

106 **Fármacos y gestación**

**Protocolo n.º 37
(Actualizado en 2004)**

El descubrimiento en 1961 de que la talidomida era teratógena¹ cambió la utilización de los fármacos durante el embarazo. Se pasó de un período de gran permisividad, pues se suponía que la placenta actuaba como una barrera que protegía al feto de los efectos adversos de los fármacos, a otro de prohibición casi total. Hoy en día se acepta que se debe realizar un uso racional de los fármacos durante el embarazo, individualizando los casos y valorando adecuadamente la relación beneficio-riesgo tanto para la mujer como para el embrión-feto.

La mayoría de los fármacos atraviesan la placenta y pueden actuar sobre el embarazo desde el mismo momento de la concepción hasta el parto. Las concentraciones de fármacos libres son, en muchos casos, iguales o mayores en el suero fetal y en el líquido amniótico que en el plasma materno.

Hay fármacos que se pueden considerar seguros durante el embarazo (tabla 1)², otros son teratógenos (tabla 2)², pero desconocemos el efecto de mu-

chos. Se entiende por teratógeno cualquier factor ambiental capaz de causar anomalías en la forma o en la función cuando actúa sobre el desarrollo embrionario o fetal.

Existe un riesgo basal de la población para el desarrollo de defectos congénitos, que se ha establecido entre el 3 y el 5%. La mayoría de los teratógenos producen una elevación mínima (1-2%) de ese riesgo basal, aunque existen excepciones como la talidomida o los retinoides (isotretinoína, etretinato, tretinoína) que producen una tasa de defectos congénitos del 20-30%^{1,3,4}. También existen fármacos que producen daños sólo en un determinado período del embarazo, y son seguros durante el resto. Así, los antiinflamatorios no esteroideos son seguros hasta la semana 28 y posteriormente se asocian a cierre del ductus arterioso y enterocolitis necrosante en el neonato^{5,6}. Es importante recordar que sólo una pequeña proporción de anomalías congénitas (en torno al 1%) es atribuible a fármacos teratógenos⁷.

En las 2 primeras semanas después de la concepción (3-4 semanas tras la fecha de la última regla) los teratógenos aumentan fundamentalmente el número de abortos. Las semanas tercera y cuarta (5-6 desde la última regla) son muy susceptibles para malformaciones muy severas, pues es cuando se estructuran el corazón, el tubo digestivo y el sistema

Tabla 1 Fármacos que podemos considerar seguros en cualquier momento del embarazo²

Ácido fólico	Cloroquina (profilaxis)	Isoniazida
Ácido nalidixico	Clotrimazol	Levotiroxina
Ácido pantoténico	Codeína	Lincomicina
Amonio	Colecalciferol (vitamina D ₃)	Liotironina (triyodotironina)
Amoxicilina	Dexclorfeniramina	Nitrofurantoína
Ampicilina	Digoxina	Nistatina
Anfotericina B	Difenhidramina	Metildopa
Antiácidos	Dihidrotaquisterol	Miconazol (vía tópica)
Atropina	Doxilamina	Minerales*
Bisacodil	Econazol (vía tópica)	Paracetamol
Bromhexina	Ergocalciferol (vitamina D ₂)	Penicilinas
Cefalosporinas	Eritromicina	Piridoxina
Ciclizina	Etambutol	Riboflavina
Ciproheptadina	Fenoterol	Sulfasalacina
Clindamicina	Folinato cálcico	Tiamina
Clorfeniramina	Hierro	Tiroglobulina
Cloridio de amonio	Inmunoglobulina antitetánica	Vacuna antitetánica
Cloruro	Inmunoglobulina anti-D	Vacuna diftérica
Clorhexidina	Insulina	Vitaminas*

*A las dosis recomendadas durante el embarazo.

Tabla 2 Fármacos teratogénicos²

Fármacos teratogénicos contraindicados durante la gestación

Andrógenos
 Dietilestilbestrol
 Misoprostol
 Retinoides (isotretinoína, etretinato y tretinoína)
 Retinol (vitamina A) a altas dosis (más de 8.000 U),
 excepto en los raros casos de una severa hipovitaminosis A
 Talidomida

Fármacos de uso frecuente, teratogénicos o con efectos adversos, cuyo uso podría estar justificado en el embarazo

Ácido valproico
 Aminoglucósidos
 Aminopterina, metotrexato
 Carbamazepina
 Ciclofosfamida y demás agentes alquilantes
 Cloranfenicol
 Fenobarbital
 Fenitoína
 Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
 (captopril, enalapril, etc.)
 Litio
 Penicilamina
 Progestágenos
 Quinina y clorocina (a altas dosis)
 Tetraciclinas
 Warfarina y acenocumarol

urinario primitivos, el esbozo del sistema nervioso central, los esbozos de los miembros y se cierra el tubo neural. Todo ello puede causar la muerte del embrión o el nacimiento de un niño polimalformado. En este período muchas mujeres tampoco saben que están embarazadas, pues una parte importante de los embarazos no son planificados. En las semanas 5 a 8 (7-10 de amenorrea) se desarrollan todos los órganos, transformándose el embrión en feto en la octava semana de vida intrauterina. Durante el resto de la gestación se produce el crecimiento y maduración del feto pero ya no hay organogénesis^{2,8}.

Los prospectos de la mayoría de los fármacos especifican que no deben ser usados en el embarazo, aunque realmente puedan no estar contraindicados, o no informan acerca de si son seguros durante éste, por lo que no son útiles cuando se prescribe medicación a la embarazada.

Existen diversos sistemas de clasificación de fármacos durante el embarazo, el más conocido en nuestro medio es el de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos (tabla 3)⁹. La mayoría de los fármacos se clasifican como B o C. Un fármaco puede variar su clasificación según el trimestre de gestación.

Algunos autores llegaron a la conclusión de que estas categorías no se correspondían bien con el riesgo de teratogenicidad¹⁰. Además, a este sistema se le achaca que da lugar a afirmaciones ambiguas

que pueden ser difíciles de interpretar a la hora de aconsejar a una mujer que tuvo una exposición y que además tarda mucho en actualizarse¹¹. El Teratology Society Public Affairs Committee propuso en 1994 que se abandonara dicho sistema para utilizar uno basado en pruebas, que en la actualidad está en desarrollo¹². De todos modos, está muy difundido y se puede utilizar como guía elemental de prescripción. Se puede consultar en tratados de obstetricia^{13,14}, en guías de terapéutica farmacológica¹⁵ y en los boletines periódicos de la FDA. Se debe tener en cuenta que aunque un fármaco esté clasificado como A o B, no quiere decir que sea la mejor opción para la patología que presenta la embarazada. Así por ejemplo, la alfa-metildopa es de la categoría C, y sin embargo, es el fármaco de elección para las embarazadas con hipertensión crónica¹³.

En nuestro país funciona desde 1991 el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE) (teléfono: 91 822 24 35), patrocinado por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo. La evaluación la realiza el personal del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Es un servicio gratuito para los profesionales de la salud que funciona de lunes a viernes, de 9 de la mañana a 3 de la tarde y con un contestador automático el resto del tiempo. Tras recoger una serie de datos acerca de la paciente y la

Tabla 3 Clasificación de la FDA de fármacos y embarazo⁹

<i>Categoría A.</i> Estudios controlados en gestantes no han demostrado aumento de riesgo de anomalías fetales
<i>Categoría B.</i> Los estudios realizados en animales no han demostrado riesgos en el feto, pero no existen estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas, o se demostraron efectos adversos en animales, aunque no en trabajos bien controlados en seres humanos
<i>Categoría C.</i> No hay trabajos adecuados, ya sea en animales o en seres humanos, o hay efectos adversos fetales en trabajos en animales pero sin información adecuada disponible en seres humanos
<i>Categoría D.</i> Se ha demostrado riesgo para el feto humano, pero los beneficios de su uso en la gestante podrían ser aceptables a pesar de los riesgos fetales
<i>Categoría X.</i> Los riesgos fetales comprobados superan cualquier beneficio. Están contraindicados

exposición a que ha estado sometida (fármacos, drogas, enfermedades maternas, radiaciones, otros factores físicos, etc.), realizan una evaluación multidisciplinaria y una revisión de las publicaciones sobre el tema, emitiendo una respuesta telefónica en 48 h y enviando un informe escrito la semana siguiente al médico o personal sanitario que hizo la consulta. También envían un protocolo de seguimiento de la embarazada a quien se realizó la consulta^{2,16}.

Algunos fármacos que toman varones sexualmente activos y que se excretan en el semen podrían ser teratógenos para el feto. Dosis bajas de inhibidores de la 5-alfa-reductasa, como el finasteride, pueden causar alteraciones de los genitales externos de los fetos varones expuestos. Las cantidades de fármaco presentes en el semen podrían llegar a producir concentraciones teratogénicas en sus parejas sexuales. La griseofulvina también se excreta en el semen y, como se acumula en el organismo, los varones que la toman deberían ser advertidos de que evitasen el embarazo en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento. Otros fármacos podrían tener efectos más sutiles en el desarrollo fetal. Se debería actuar con prudencia e informar de los riesgos cuando se prescriban fármacos con efecto teratógeno conocido a varones que buscan embarazos¹⁷.

Se debe recordar que los cambios fisiológicos del embarazo pueden cambiar las dosis terapéuticas de los fármacos utilizados. La absorción intestinal está aumentada. Los cambios en el volumen plasmático y en las proteínas transportadoras producen modificaciones farmacocinéticas, como un mayor volumen de distribución, concentraciones plasmáticas más bajas, vida media más corta y depuración más rápida¹⁸.

RECOMENDACIONES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO

– Toda mujer en edad fértil que no utilice un método anticonceptivo seguro, o que lo utilice mal, se debe considerar como si estuviese embarazada cuando se le prescriban fármacos. Muchos embarazos no son programados y las 4 primeras semanas posconcepción son las más susceptibles de teratogenicidad o muerte fetal. Si es imprescindible prescribir un fármaco teratógeno o que lo pueda ser, a una mujer en edad fértil que no usa un método anticonceptivo seguro, iniciaremos su uso durante la regla, si es posible, y le informaremos de la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz, así como de los riesgos que correría el feto en caso de que quedase embarazada. Lo mismo es aplicable a las pruebas diagnósticas complementarias¹⁹.

– Las mujeres que toman fármacos por enfermedades crónicas deben planificar el embarazo con los médicos que las controlan. El objetivo es utilizar los fármacos adecuados para su enfermedad, minimizando los riesgos para el embrión-feto, así como informarles de los riesgos de teratogenicidad propios de su enfermedad (p. ej., diabetes mal controlada, epilepsia, etc.) y de los efectos que el embarazo puede tener sobre ésta.

– Algunos fármacos teratogénicos se acumulan en el organismo, por lo que siguen existiendo concentraciones plasmáticas mucho tiempo después de que se hayan dejado de administrar. Si es imprescindible usarlos en mujeres en edad reproductiva se les debe informar del tiempo que deberían esperar para quedarse embarazadas. Éste es el caso del etretinato, la acitretina y posiblemente del tazaroteno, retinoides que se usan para el tratamiento de la psoriasis y en los que se recomienda esperar 3 años⁸.

– Siempre que se prescriba un fármaco se debe valorar la situación riesgo/beneficio para la madre y

para el embrión-feto. A veces es necesario usar fármacos que podrían suponer algún riesgo para el desarrollo del producto de la concepción, porque la enfermedad materna implica peligro para la vida de la madre o el embrión-feto y el tratamiento podría ser la opción de menor riesgo (p. ej., pacientes epilépticas que necesitan tomar fármacos para controlar su enfermedad).

– Se debe realizar un uso racional de los fármacos en el embarazo, evitando exposiciones innecesarias y tratamientos de complacencia.

– Es preferible emplear fármacos eficaces, que hayan sido usados desde hace mucho tiempo, en lugar de fármacos nuevos.

– Se debe usar la dosis mínima eficaz durante el tiempo más corto posible.

– Se evitará la automedicación y los fármacos de venta sin receta. No se tomarán productos de herboristería sin haber consultado previamente con el médico^{13,20}.

– Se debe tener en cuenta el momento del embarazo, pues algunos fármacos sólo son nocivos en determinados períodos de éste.

– Cuando una mujer embarazada haya estado expuesta a un fármaco, se debe buscar la mejor información para poder asesorarla adecuadamente sobre los riesgos reales. Hay que recordar que en España existe el SITTE (teléfono 91 822 24 35), que nos puede proporcionar información adecuada. En estos casos es muy importante explicarle a la paciente el riesgo basal para defectos congénitos, pues aunque un fármaco no sea teratogénico, ello no quiere decir que el feto no pueda tener una malformación. La información adecuada puede ayudar a evitar muchas interrupciones de embarazo con feto sano.

– Algunos fármacos pueden ser nocivos para la mujer embarazada, como el estolato de eritromicina, que se asocia a un mayor riesgo de colestasis intrahepática. No debe ser usado durante el embarazo. En España existen varias marcas comerciales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lenz W, Knapp K. Die Thalidomid-embryopathie. *Dtsch Med Wochenschr.* 1962;87:1232-42.
2. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E. Fármacos durante la gestación. En: *Fármacos y embarazo*. Madrid: Asociación Española de Derecho Farmacéutico; 2001. p. 33-40.
3. Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet.* 1962;1:45.
4. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med.* 1985;313: 837-41.
5. Csaba I, Sulyok FE, Ertl T. Relationship of maternal treatment with indomethacin to persistence of fetal circulation syndrome. *J Pediatr.* 1978;92:484.
6. Major CA, Lewis DF, Harding JA, Porto MA, Garite TJ. Tocolysis with indomethacin increases the incidence of necrotizing enterocolitis in the low-birthweight neonate. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:102-6.
7. Czeizel AE, Racz J. Evaluation of drug intake during pregnancy in the Hungarian case-control surveillance of congenital anomalies. *Teratology.* 1990;42:502-12.
8. Briggs GG. Drug effects on the fetus and breast-fed infant. *Clin Obstet Gynecol.* 2002;45:6-21.
9. Food and Drug Administration: Drug Bulletin. *Fed Reg.* 1980;44:374-434.
10. Friedman JM, Little BB, Brent RL, Cordero JF, Ean JW, Shepard TH. Potential human teratogenicity of frequently prescribed drugs. *Obstet Gynecol.* 1990;75:594-9.
11. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med.* 1998;338:1128-37.
12. Teratology Society Public Affairs Committee. FDA classification of drugs for teratogenic risk. *Teratology.* 1994;49:446-7.
13. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Glistrap LC. *Williams Obstetricia.* 21.^a ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2002.

- 110**
14. Durán P, Cabero Ll. Fármacos y drogas durante el embarazo. En: Cabero L, editor. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Madrid: Editorial Panamericana; 2003. p. 1117-29.
 15. Villa Alcazar LF, editor. Medimecum. Guía de terapéutica farmacológica. 8.ª ed. Madrid: Adis International; 2003.
 16. Martínez-Frías ML, Rodríguez Pinilla E, Pavón MT, Mejías C. Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE): resultados de los 6 primeros años de funcionamiento. Prog Obstet Ginecol. 1997;40:603-10.
 17. Vallance P. Drugs and the fetus. BMJ. 1996;312:1053-4.
 18. American College of Obstetricians and Gynecologists. Teratology. ACOG Educational Bulletin n.º 236. Int J Gynaecol Obstet. 1997;57:319-26.
 19. Santamaría R, San Frutos L, Campillo F. Fármacos en el período pregestacional. En: Fármacos y embarazo. Madrid: Asociación Española de Derecho Farmacéutico; 2001. p. 15-22.
 20. Conover E. Productos que se expenden sin receta: medicamentos que se expenden sin receta, nutracéuticos y compuestos herbarios. Clin Obstet Gynecol (ed esp). 2002;89-97.

*Los Protocolos Asistenciales en Ginecología y Obstetricia y los Protocolos de Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estos protocolos no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en departamentos y servicios hospitalarios.