



## FICHA DE IDENTIFICACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

<b>Título</b>	LOS FÁRMACOS QUE ATRAVIESAN LA BARRERA PLACENTARIA	
<b>Autor/es</b>	<b>Nombres y Apellidos</b>	<b>Código de estudiantes</b>
	Anabely Valdivia Trujillo	201316008
	Deborah Alice Lopes da Costa	59130
	Emili Raelli Campos dos Santos	58762
	Gabriel Monasterio Pedraza	40319
	Karoliny Silva Ravani	58672
	Livia Mariany Alves da Silveira	59131
	Márcia Bueno do Prado	58729
	Márcio da Silva Miguel	59166
	Patrick de Oliveira Emiliano	58725
	Taas Muniz Fogassa	49476
	Tatiara Sousa Nascimento	58673
Vitricia da Silva Monteiro	49487	

<b>Carrera</b>	Medicina
<b>Asignatura</b>	Farmacología y Terapéutica II
<b>Grupo</b>	G
<b>Docente</b>	Dra. Carmen Judith Bucett Santa Cruz
<b>Periodo Académico</b>	6° Semestre
<b>Subsede</b>	Santa Cruz de la Sierra

Copyright © (2021/2) por (Anabely Valdivia Trujillo, Deborah Alice Lopes da Costa, Emili Raelli Campos dos Santos, Gabriel Monasterio Pedraza, Karoliny Silva Ravani, Livia Mariany Alves da Silveira, Márcia Bueno do Prado, Márcio da Silva Miguel, Patrick de Oliveira Emiliano, Taas Muniz Fogassa, Tatiara Sousa Nascimento, Vitricia da Silva Monteiro). Todos los derechos reservados.

RESUMEN:

El uso de medicamentos en el embarazo sigue siendo controvertido ya que hay poca información al respecto y por cuestiones éticas no tenemos ensayos clínicos que aporten evidencia de calidad en el uso de fármacos durante esta etapa. A pesar de la limitación de información, la utilización de medicamentos en el embarazo es común. El 81,2% de las mujeres embarazadas habían tomado al menos un medicamento durante el embarazo. En esta entrada vamos a revisar de dónde procede la información de seguridad de los fármacos en el embarazo, cómo ha evolucionado la clasificación teratogena de los mismos y las recomendaciones o precauciones a tener en cuenta en el caso de patologías crónicas. Además, la FDA y otras administraciones promueven la creación de registros de exposición de pacientes embarazadas a diferentes medicamentos, con el fin de aumentar el conocimiento sobre la seguridad de estos en el embarazo.

Palabras clave: *Medicamentos, embarazo, Clasificación FDA, Teratogénica.*

ABSTRACT:

The use of drugs in pregnancy remains controversial as there is little information in this regard and for ethical reasons we do not have clinical trials that provide quality evidence on the use of drugs during this stage. Despite limited information, the use of medications in pregnancy is common. 81.2% of pregnant women had taken at least one drug during pregnancy. In this post, we are going to review where the safety information for drugs in pregnancy comes from, how their teratogenic classification has evolved, and the recommendations or precautions to take into account in the case of chronic pathologies. In addition, the FDA and other administrations promote the creation of registries of exposure of pregnant patients to different drugs, in order to increase knowledge about the safety of these in pregnancy.

Key words: *Medications, pregnancy, FDA Classification, Teratogenic.*

### Tabla De Contenidos

Introducción.....	4
Capítulo 1. Planteamiento del Problema.....	6
1.1.    Formulación del Problema.....	6
1.2.    Objetivos.....	6
1.2.1 Objetivo General.....	6
1.2.2 Objetivos Específicos .....	6
1.3.    Justificación.....	6
Capítulo 2. Marco Teórico.....	8
2.1    Desarrollo del marco teórico.....	8
Capítulo 3. Metodología .....	18
3.1    Tipo de Investigación.....	18
Capítulo 4. Resultados y Discusión.....	19
Capítulo 5. Conclusiones .....	33
Referencias.....	34

## Introducción

El uso de medicamentos durante el embarazo es una circunstancia frecuente, lo cual requiere de un correcto conocimiento tanto de las propiedades del fármaco, como de sus indicaciones, así como también de las características de las personas a las que se les prescribe y, las etapas de gestación y de lactancia, cuyas particularidades diferenciales requieren de unas consideraciones especiales, ya que si se comete algún error de administración, puede tener graves consecuencias tanto para la madre como para el feto o el lactante.

Un estudio realizado por la OMS encontró que, el 86% de las gestantes tomaba algún medicamento durante dicho periodo y que el promedio de fármacos consumidos era de 2,9 por gestante. Además, para aumentar la dimensión del problema, un porcentaje de dicho consumo se realiza a través de automedicación sin control profesional. Por otro lado, estimaciones internacionales establecen que un 2-3 % de los recién nacidos poseen anomalías congénitas y de estas un 2-5 % son atribuidas a medicamentos y pueden prevenirse en la mayor parte de los casos.

Durante la etapa gestacional en la mujer se producen una serie de cambios fisiológicos adaptativos importantes (aumento del volumen plasmático, disminución de unión a proteínas, aumento del filtrado glomerular, que, además de influir en el curso y evolución de los procesos padecidos en dicho período, interfieren y modifican la farmacocinética de los medicamentos empleados, pudiendo influir tanto en su eficacia como en su seguridad. Estos cambios fisiológicos pueden también modificar la farmacocinética en las distintas fases de esta, desde la absorción del fármaco hasta la eliminación de tales medicamentos.

Así, el metabolismo de los fármacos en la gestante se ve modificado por los siguientes factores: 1) náuseas y vómitos (muy frecuentes en el primer trimestre); 2) hemodilución: conlleva una disminución de la cantidad del fármaco ligado a proteínas, aumentando la cantidad de fármaco libre; 3) trastornos en la depuración renal y, 4) presencia del feto y la placenta.

Los efectos de los fármacos sobre el feto o neonato varían mucho, dependiendo principalmente del momento del embarazo en el que se administren. Durante el periodo de organogénesis (12 semanas), los fármacos teratogénicos producen abortos o malformaciones congénitas. Administrados después, especialmente en las últimas semanas de embarazo o durante

Título: Los fármacos que atraviesan la barrera placentaria



el parto, pueden alterar la función de órganos o sistemas enzimáticos específicos, afectando así al neonato y no al feto.

## Capítulo 1. Planteamiento del Problema

### 1.1. Formulación del Problema

Más del 50% de las mujeres embarazadas toman medicamentos recetados o de venta libre (de venta libre) o consumen drogas sociales (por ejemplo, tabaco y alcohol) o narcóticos en algún momento durante el embarazo; Además, está aumentando el consumo de drogas durante el embarazo. En general, no se deben tomar medicamentos durante el embarazo, a menos que sea necesario, ya que muchos de ellos pueden dañar al feto. Menos del 2% al 3% de todos los defectos de nacimiento son causados por medicamentos que se tomaron para tratar una enfermedad o síntoma.

### 1.2. Objetivos

#### 1.2.1 Objetivo General

Conocer los efectos de los fármacos que atraviesan la barrera placentaria sobre la madre y el feto.

#### 1.2.2 Objetivos Específicos

- Identificar la clasificación de los medicamentos de acuerdo a FDA e cuales los que pueden ser prescritos;
- Conocer los efectos adversos de los medicamentos sobre el embarazo;
- Determinar las medicaciones que pueden ser utilizadas en el embarazo.

### 1.3. Justificación

. A veces, los medicamentos son esenciales para la salud de la mujer embarazada y del feto. En estos casos, la mujer debe hablar con su médico u otro proveedor de atención médica sobre los riesgos y beneficios de usar el medicamento. Antes de tomar cualquier medicamento (incluidos los de venta libre) o un suplemento dietético (incluidos los medicamentos a base de hierbas), una mujer embarazada debe consultar a su profesional de la salud. Un proveedor de atención médica puede recomendar que una mujer tome ciertas vitaminas y minerales durante el

embarazo. Los medicamentos que toma la gestante llegan al feto principalmente a través de la placenta, la misma ruta que toman el oxígeno y los nutrientes necesarios para el crecimiento y desarrollo del feto. Sin embargo, los medicamentos que no atraviesan la placenta pueden ser dañinos para el feto al afectar el útero o la placenta.

## Capítulo 2. Marco Teórico

### 2.1 Desarrollo del marco teórico

#### El riesgo potencial de teratogénesis

Los defectos congénitos inducidos por fármacos y otras sustancias químicas representan aproximadamente el 1 % de todos los defectos congénitos. Antes de establecer el factor etiológico en un defecto congénito se deben considerar criterios específicos basados en 3 principios:

1. El defecto congénito debe caracterizarse por completo como producido por la droga. Ejemplo, el labio y paladar hendidos se relacionan con la hidantoína pero también con más de 200 causas genéticas.

2. El agente debe cruzar la placenta, y hacerlo de manera suficiente para influir de manera directa en el desarrollo fetal.

3. La exposición a la droga debe ocurrir en un periodo importante del desarrollo:

a. Periodo preimplantacional: El suceso es radical, el embrión se mantiene totalmente íntegro o se produce la muerte y el subsecuente aborto, se le conoce como el periodo de "todo o nada".

b. Periodo de organogénesis: Ocurre entre la segunda y la octava semana de gestación. Es el período embrionario y el más susceptible a sufrir los efectos de un fármaco teratogénico, se pueden originar malformaciones estructurales importantes que pueden ser incompatibles con el desarrollo de la vida fetal y extrauterina.

c. Periodo fetal: Comprende a partir de la novena semana, las alteraciones morfológicas que se pueden producir con la exposición son menos graves que en la organogénesis, pero si se pueden originar alteraciones importantes en el crecimiento y desarrollo funcional del feto.

Es necesario tomar la información sobre el tema, con ponderación. Se han publicado informes no científicos y tendenciosos desfavorables sobre la seguridad de fármacos que son de uso frecuente y muy útiles en la prescripción diaria. La investigación seria sobre los mismos ha logrado reponer en el mercado estos productos con el consiguiente beneficio de los pacientes.

De la misma manera, investigación procedente de estudios con animales no garantiza su inocuidad en el ser humano, el caso más ilustrativo es el de la talidomida, un fármaco sedante e hipnótico que se empezó a comercializar en el año 1958 para contrarrestar las náuseas y vómitos

de las gestantes en los primeros tres meses de embarazo, hasta que en 1962 se publica la relación que tenía el uso de esta droga y la aparición de malformaciones en brazos y antebrazos (focomelia o amelia) en niños expuestos. En estos momentos se dejó de pensar en la placenta como una barrera impenetrable.

Hay sólo un número limitado de medicamentos que han demostrado ser teratogénicos en humanos. De igual manera, hay pocos fármacos que sin duda han sido probados para ser seguros, por lo tanto, es prudente reducir al mínimo el número de medicamentos que se toma y limitar el uso de medicamentos para situaciones en las que el beneficio supere claramente el riesgo; se debe elegir medicamentos con el mejor perfil de seguridad, y utilizarlos en la dosis más baja y durante el menor tiempo que sea eficaz.

### **Clasificación de la FDA**

Con la finalidad de orientar al médico en su decisión de usar los fármacos en una gestante, y en respuesta a la tragedia provocada por la talidomida en el año de 1979, la Food and Drug Administration (FDA) asignó las categorías de riesgo de embarazo (A, B, C, D y X) a todos los fármacos disponibles en los Estados Unidos (Tabla 1).

Tabla 1. Seguridad de fármacos en el embarazo. Clasificación de la FDA

Categoría	Seguridad	Descripción	Fármacos de uso frecuente
Categoría A	Estudios controlados no han demostrado riesgos	Estudios adecuados en embarazadas no han demostrado riesgo para el feto durante el primer trimestre, y tampoco hay evidencia de riesgo en el resto del embarazo. Son remotas las posibilidades de daño fetal.	Ácido fólico, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, sulfato ferroso, Vit. B1, B12, B6, C; (Vit. A es categoría A pero en altas dosis es X).
Categoría B	No hay riesgos descritos para el feto humano	Estudios en animales no han mostrado riesgo teratógeno; no hay estudios controlados en mujeres embarazadas o bien los estudios en animales han mostrado efectos secundarios no confirmados en mujeres embarazadas. Generalmente, se acepta el uso de estos medicamentos.	Amoxicilina/Ac. clavulánico, ampicilina/ sulbactam, cefalosporinas, cimetidina, eritromicina, clindamicina, clotrimazol, metronidazol, nitrofurantoina, insulina, ranitidina, dimenhidrinato, cetirizina, (ketoprofeno, es B 1er y 2do T; D en el 3er T).
Categoría C	No puede descartarse riesgo fetal	Estudios sobre animales han mostrado efectos secundarios fetales (teratógenos, embriocidas u otros), sin que existan estudios controlados en mujeres gestantes; o no se dispone de estudios en animales ni en mujeres. Estos fármacos se utilizarán solo en caso de que los beneficios superen a los potenciales riesgos fetales.	Amikacina, gentamicina, ciprofloxacina, claritromicina, cotrimoxazol, isoniazida, ambroxol, dexametasona, dextrometorfano, (codeína C 1er y 2do T; D 3er T, y en dosis prolongadas); diclofenaco, ketorolaco; (celecoxib y naproxeno C 1er y 2do T; D 3er T); (AAS, es C 1er y 2do T; D 3er T ó altas dosis); (captopril C 1er T; D 2do y 3er T).
Categoría D	Hay indicios de riesgo fetal	A veces los posibles beneficios del fármaco pueden ser aceptables a pesar del riesgo (por ejemplo, si el fármaco se requiere para tratar una enfermedad que amenaza la vida, o una enfermedad grave para la que no pueden usarse otros fármacos más seguros).	Alprazolam, diazepam, carbamazepina, estreptomina, fenitoina, fenobarbital.
Categoría X	Contraindicados en el embarazo	Tanto los estudios en animales como en humanos han puesto de manifiesto evidentes riesgos para el feto que superan claramente cualquier beneficio.	Atorvastatina, clomifeno, anticonceptivos orales combinados y hormonoterapia de reemplazo, desogestrel, etinilestradiol, dihidroergotamina, isotretinoína, warfarina, vitamina A en altas dosis.

Actualmente se considera que el sistema no es ideal porque en lugar de simplificar su asesoría, deja en el médico la responsabilidad de interpretar la información de la categoría con base al momento de la exposición, dosis y vía de administración. Hay algunos errores como el de atribuir a los anticonceptivos orales como de categoría X con base en la falta de beneficio de los ACOs en el embarazo, lo cierto es que estas hormonas no tienen ningún riesgo teratogénico con su exposición inadvertida. En el año 2008 la FDA reconoce las limitaciones y ha propuesto nuevas reglas para etiquetar los fármacos en donde considera, evaluación clínica, exposición inadvertida y riesgo disponible.

En 2015, la FDA continúa eliminando gradualmente las categorías anteriores y exige la información de estudios en humanos y animales disponibles de las reacciones adversas maternas o fetales conocidos o potenciales, y los ajustes necesarios de la dosis durante el embarazo y el puerperio. Desde junio del 2015 exige el etiquetado de los medicamentos con información pormenorizada de los riesgos en la gestación tanto para pacientes como para médicos.

### **Medicación específica en el embarazo**

**Anemia y estados carenciales:** No hay riesgos para el feto con la ingesta de hierro, pero hay que considerar que su administración en el primer trimestre no se hace necesaria debido a que, durante este periodo, no aumentan las necesidades fisiológicas. Luego hay que administrar suplementos en una cantidad de 30 a 60 mg, considerando que, para una absorción de 6 mg diarios, se logra con 30 mg/día de hierro elemental es decir con 250 mg de gluconato ferroso, 150 mg de sulfato ferroso, o 90 mg de fumarato ferroso.

### **Patología digestiva**

**Náuseas y vómitos:** El mecanismo principal de los antihistamínicos, en el tratamiento de las náuseas y los vómitos del embarazo, es la inhibición directa de histamina en el receptor H1. El más recomendado es la doxilamina. Se indica la combinación doxilamina-piridoxina en el tratamiento farmacológico inicial de las náuseas del embarazo. Si persiste se sugiere agregar difenhidramina 25 a 50 mg VO cada seis horas o meclizina 25 mg VO cada seis horas. Si los síntomas no mejoran, se sugiere agregar un antagonista de la dopamina (proclorperazina, metoclopramida). Todos ellos seguros en el primer trimestre del embarazo.

El dimenhidrinato es el antihistamínico más usado en la gestante. Es considerado de categoría B por la FDA, no se han realizado estudios en humanos, no se ha establecido la seguridad de su uso durante la gestación, pero tampoco se reportan alteraciones por su frecuente uso en el primer trimestre de la gestación.

**Reflujo gastrointestinal:** Se recomienda modificar estilos de vida, como ingerir comidas ligeras y frecuentes, evitar grasas, picantes, café, no acostarse inmediatamente tras la ingesta y elevar la cabecera de la cama. Si estas medidas no son eficaces, considerar el tratamiento farmacológico. Los antiácidos como hidróxidos de magnesio y aluminio, sucralfato, y almagato suelen ser la primera alternativa, aun así no se aconseja usarlos en los 3 primeros meses y por tiempo prolongado. La ranitidina y el omeprazol se consideran como seguros. Otro estudio por Pasternak que incluyó lansoprazol, esomeprazol y pantoprazol no demostró incremento el riesgo de defectos congénitos.

**Estreñimiento:** El tratamiento de primera elección es el aumento de fibra dietética y líquidos. El uso de laxantes como hidróxido de magnesio, lactulosa, o bisacodilo tienen un buen perfil de seguridad debido a su absorción mínima.

**Diarrea aguda:** Inicialmente, medidas generales tales como hidratación y dieta apropiada. La loperamida no fue teratogénica en estudios con animales, pero los datos en humanos son contradictorios. La terapia con antibióticos rara vez es necesaria debido a su etiología mayormente viral que suele autolimitarse.

## **Infecciones**

**Uso de antibióticos en gestación:** Tienen un buen perfil de seguridad en mujeres embarazadas las cefalosporinas, penicilinas, eritromicina (excepto estolato), azitromicina y la clindamicina. Los aminoglucósidos son relativamente seguros, pero conllevan el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad fetal y materna. Aunque la eritromicina y azitromicina tienen buenos perfiles de seguridad, la claritromicina, otro macrólido, ha producido resultados adversos del embarazo en estudios con animales. La doxiciclina se evita debido a que otras tetraciclinas se han asociado con la supresión transitoria del crecimiento óseo y con la tinción de los dientes en desarrollo, pero los datos disponibles no muestran efectos teratogénicos de doxiciclina. Las fluoroquinolonas se evitan generalmente durante el embarazo y la lactancia, ya que son tóxicos para el desarrollo del cartílago en estudios experimentales en animales. Sin embargo, ni los

efectos adversos sobre el cartílago ni un aumento de malformaciones congénitas del uso durante el embarazo humano se ha documentado.

Trimetoprim se evita generalmente en el primer trimestre debido a que es un antagonista del ácido fólico, ha provocado el desarrollo anormal de embriones en animales, pero no en seres humanos. Las sulfonamidas no parecen implicar un riesgo significativo, aunque existe una preocupación teórica sobre la hiperbilirrubinemia en el recién nacido prematuro si se administra cerca del parto. Una revisión sistemática no encontró ningún caso de kernicterus asociado con el uso materno de sulfonamidas durante el embarazo o la lactancia.

**Tuberculosis:** El régimen en gestantes se basa en tres fármacos: Isoniacida, rifampicina y etambutol. Hay regiones en donde existe resistencia a la isoniacida, entonces se agrega pirazinamida. Las gestantes que reciben isoniacida deben tomar 25 mg diarios de piridoxina para reducir sus efectos hepatotóxicos y de neuropatía periférica. Están contraindicadas la estreptomycinina y, la kanamicina.

**Resfrío común:** Los medicamentos sintomáticos son inocuos en la gestación si se administran por un corto plazo. El paracetamol es el de primera elección y es carente de riesgos. Si la rinorrea es una molestia considerable podemos usar bromuro de ipratropio y aerosol nasal de cromoglicato. Si se precisa un antitusígeno, utilizar dextrometorfano. El uso de fármacos para la garganta a base de cloruro de cetilpiridinio no tiene riesgo. Los aerosoles anestésicos, lidocaína tópica son de categoría B en el embarazo y la benzocaína tópica es de categoría C. No se ha asociado un mayor riesgo de anomalías con la mayoría de los antihistamínicos comúnmente utilizados, como la clorfeniramina. Sin embargo, la terfenadina, astemizole, fenilpropanolamina y fenilefrina en el primer trimestre se han relacionado en algunos estudios con riesgo de teratogenicidad, por lo que si es necesario descongestionar se deben recurrir a los aerosoles nasales tópicos que representan una dosis más baja para el feto que la medicación sistémica.

El uso de la codeína como antitusígeno no ha reportado aumento del RR de malformaciones, pero en dosis excesiva cerca del parto puede causar adicción y síntomas de abstinencia en el recién nacido. El yoduro de potasio como componente de los expectorantes debe evitarse porque cruza la barrera placentaria y puede producir bocio fetal.

**Infecciones urinarias:** En general se acepta que las penicilinas, cefalosporinas, aztreonam y fosfomicina son seguros en el embarazo. Nitrofurantoína se utiliza mucho, pero existen algunas preocupaciones. En un estudio de Nordeng con 1334 mujeres expuestas en el

primer trimestre no se informaron aumentos en las malformaciones. Los aminoglucósidos se han asociado con ototoxicidad después de la exposición fetal prolongada, y por lo tanto debe evitarse a menos que no haya alternativas de tratamiento. En enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), el meropenem, ertapenem, o doripenem son los carbapenémicos más seguros en el embarazo.

**Tricomoniasis:** El metronidazol es usado con frecuencia sin efectos tóxicos sobre el feto. Aunque algunos podrían cuestionar por sus efectos mutagénicos sobre procariotas. En el metaanálisis de Caro-Patón y en el estudio de Catherine A. Koss no se encontró ninguna relación entre la exposición al metronidazol durante el primer trimestre del embarazo y los defectos de nacimiento. El tinidazol, un derivado imidazólico con actividad antiprotozoica y antianaeróbica, atraviesa la barrera placentaria y no debe ser administrado a pacientes embarazadas en el primer trimestre.

**Vaginosis bacteriana:** Se ha vinculado con aborto espontáneo, parto prematuro, RPM y corioamnionitis por lo que se considera importante el tratamiento cuando es correctamente diagnosticado. El esquema de clindamicina y metronidazol por vía oral durante 7 días que se recomienda en la gestante no tiene efectos nocivos en el feto, con las particularidades del metronidazol mencionados anteriormente.

**Candidiasis vaginal:** Se recomienda fármacos en crema tipo azoles durante 7 días. Clotrimazol al 1 %, miconazol al 2 %, butoconazol al 2 % y terconazol al 0.4 %, no han reportado efectos teratogénicos. El fluconazol e itraconazol están contraindicados en la gestante por los reportes de malformaciones congénitas bien documentados.

### **Patología neurológica y psiquiátrica**

**Epilepsia:** Está comprobado el riesgo teratogéno de las drogas antiepilépticas, aunque también se relacionan con las altas dosis o con el uso combinado de 3 o más drogas. Se conoce el síndrome por difenilhidantoina (anomalías craneofaciales, retraso del crecimiento, retardo mental y defectos en los miembros). El índice de malformaciones mayores es aumentado por el valproato de sodio en 4 a 8 veces, con la difenilhidantoina y el fenobarbital en 2 a 3 veces; la lamotrigina lo reportan con el menor índice de alteraciones. Se recomienda reducir dosis con control clínico estrecho y monitorizar los niveles séricos de anticonvulsivantes.

Para pacientes con epilepsia idiopática que han estado libres de ataques durante 2 años y que tienen un electroencefalograma (EEG) normal, puede ser seguro intentar una prueba de retiro del medicamento antes del embarazo.

**Embarazada con migraña:** El paracetamol, narcóticos y antieméticos son de primera elección. los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son permitidos hasta la semana 30. El sumatriptan se considera seguro en pacientes con síntomas moderado- severos que no responden a otros analgésicos, no se han reportado alteraciones congénitas o aumento de abortos, es un fármaco que actúa estimulando los receptores de la serotonina, de esta manera produce una constricción de los vasos sanguíneos craneales que se encuentran distendidos e inflamados durante el ataque de migraña.

### **Insomnio y ansiedad**

**Uso de benzodiazepinas:** El riesgo teratógeno es pequeño, por ejemplo, puede aumentar el riesgo de fisura oral de 6 de cada 10.000 nacimientos (riesgo normal en la población) a 11 de cada 10.000 nacimientos. Hay mayor riesgo de aborto espontáneo (OR 2), y parto prematuro (OR 1.5). La administración al final del embarazo puede provocar en el neonato: Hipotermia, Apgar bajo, apnea, letargo, hipotonía o hipertonía, inquietud, temblor, hiperreflexia, irritabilidad, mala alimentación, vómitos, diarrea.

### **Otras patologías**

#### **El dolor en la gestante**

**Paracetamol en la gestante:** Es de primera elección como antipirético y analgésico. Algunos estudios lo relacionan con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y criptorquidia, varios estudios posteriores como el realizado por Ystrom et al. en el 2017 con los ajustes estadísticos correspondientes informaron que solo había un riesgo de TDAH cuando se usa por más de 29 días, nuestras pacientes requieren estos analgésicos por corto tiempo, de manera que no hay mayor riesgo.

**Uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE):** Ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco y piroxicam, no se consideran teratógenos, pero pueden tener efectos adversos en el feto cuando se administran en el tercer trimestre. Los riesgos y beneficios para el tratamiento del dolor o la fiebre dependen de la dosis, la edad gestacional, y la duración de la terapia. Algunos

reportes lo relacionan con el embarazo prolongado y el sangrado post parto. La indometacina y el naproxeno pueden provocar dificultad respiratoria en niños prematuros por el cierre prematuro del ductus arterioso. Un trabajo con ibuprofeno mostró que sí está asociado a abortos por lo que se recomienda no usar AINE cuando hay antecedentes de abortos recurrentes.

**Reacciones alérgicas:** Los antihistamínicos se clasifican en generaciones: De primera generación (doxilamina, dimenhidrinato, clorfenamina), de segunda generación (cetirizina, terfenadina, loratadina), y tercera generación (levocetirizina, desloratadina). La cetirizina y loratadina se consideran de primera elección. La seguridad de los antihistamínicos se afirmó en un metanálisis que examinó la asociación con malformaciones mayores. Se concluyó que al parecer tienen un efecto protector sobre el riesgo de malformaciones (OR 0.76). Los corticoides intranasales son el tratamiento recomendado para la rinitis alérgica, debido a su baja absorción sistémica.

**Asma bronquial en la gestante:** El manejo de la paciente con asma es generalmente igual que en la no gestante, se prefiere el uso de la medicación inhalatoria que la vía oral o parenteral ajustándose a la severidad y características del cuadro clínico. El salbutamol, el cromoglicato y la teofilina son seguros en la gestante. La terbutalina se ha utilizado ampliamente en el tratamiento del trabajo de parto prematuro, es más rápido en el inicio, tiene una duración de acción más prolongada que la epinefrina, por lo que es de elección en la gestante. En asma refractaria al tratamiento con estas drogas o en exacerbaciones del cuadro se tiene que recurrir a corticoides orales, drogas sin mayor riesgo en la gestante.

Todos los corticoides atraviesan la placenta en diferente magnitud. Cuando administramos prednisona o prednisolona a una gestante la concentración del compuesto activo en el feto es inferior al 10 % de la madre, por ello son de elección en el tratamiento del asma. Cuando se desean efectos esteroideos en el feto para acelerar la madurez pulmonar, se utilizan betametasona y dexametasona porque atraviesan la placenta en gran concentración. Un metanálisis publicado en el año 2000, describe un odds ratio (OR) de 3.0 para el labio leporino y / o el paladar hendido, sin embargo, en el 2011, un estudio de cohorte en Dinamarca con 52,000 gestantes expuestas a corticosteroides durante el embarazo en el primer trimestre no identificó riesgo fisuras orofaciales, el OR fue de 1,05.

**Diabetes mellitus:** Los hipoglucemiantes orales (sulfonilureas y biguanidas) no se recomiendan, debido a que se han asociado a efectos teratogénicos en algunas especies animales,

aunque sí se puede continuar con la metformina. Se recomienda el uso de insulina NPH que es de efectividad y seguridad comprobada por décadas, y realizar los ajustes y correcciones de dosis de acuerdo a los resultados de la automonitoreo de la glicemia.

**Hipertensión en la gestante:** El labetalol, nifedipina, hidralazina y la metildopa son seguras en el embarazo. Hay que considerar que la metildopa es sólo un agente antihipertensivo suave y tiene un inicio de acción lento (tres a seis horas), muchas mujeres no van a lograr los objetivos de presión arterial con este agente oral, puede molestar su efecto sedante en dosis altas.

**Vacunas:** Las vacunas contra tétanos, difteria, gripe, hepatitis A y > B, neumococo se recomiendan en pacientes embarazadas sobre todo si existe un riesgo de infección. Se deben evitar las vacunas de virus vivos. La vacuna triple contra el sarampión, la rubeola y la parotiditis está contraindicada en una gestante.

**Asesoría en caso de exposición a teratógenos:** Una pregunta reiterativa de los pacientes que han ingerido un fármaco sospechoso de provocar malformaciones es, si efectivamente tendrán alteraciones genéticas sus hijos al nacer. Generalmente las mujeres que llegan con esta inquietud están mal informadas respecto al verdadero riesgo del fármaco expuesto, un estudio revela que, pensaban que tenían un 25 % de riesgo de anomalías fetales, es decir el riesgo parecido con la talidomida. La información errada puede provocar la interrupción de un embarazo deseado.

La forma en que se presenta la información afecta la percepción del riesgo. Si reciben información negativa, por ejemplo, una probabilidad de 1 a 3 % de tener un hijo malformado, tiene mayor probabilidad de percibir un riesgo exagerado que las mujeres a las que se les da una información positiva, es decir, una probabilidad de 97 a 99 % de tener un hijo sin malformaciones. Hay que considerar que los fármacos prescritos con mayor frecuencia pueden administrarse con relativa seguridad durante el embarazo. Para los escasos medicamentos que se consideran teratógenos, la asesoría debe subrayar el riesgo relativo. Todas las mujeres tienen un riesgo aproximado de 3 % de tener un recién nacido con algún defecto congénito. Aunque la exposición a un teratógeno confirmado puede elevar este riesgo, casi siempre aumenta solo en 1 a 2 %, en el peor de los casos al doble o triple. También debe sopesar presentarse el riesgo frente al beneficio. Sin tratamiento algunas enfermedades imponen una amenaza más grave para la madre y el feto que cualquier riesgo teórico de la exposición farmacológica.

### Capítulo 3. Metodología

#### 3.1 Tipo de Investigación

El estudio fue realizado de forma explorativa e investigativa y acerca del tema con ayuda de los medios de comunicación y complementando los conocimientos a través de cuestionarios obtenidos en diferentes artículos.

#### 3.2.- Población y muestra

Estudiamos el tema a nivel general, con datos obtenidos de los diferentes centros comunicacionales referente a la teratogénica de los medicamentos.

#### 3.3.- Material y Métodos

Para el desarrollo de la información se utilizó libros relacionados con el tema, como también artículos recientes novedosos que hablan a cerca de los medicamentos y el embarazo.

#### 3.4.- Cronograma de Actividades

Tiempo Actividades	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6
<b>Análisis de Recursos</b>	[Barra azul]					
<b>Investigación del tema</b>		[Barra naranja]				
<b>Desarrollo del tema</b>		[Barra amarilla]				
<b>Análisis de resultados</b>			[Barra gris]			
<b>Conclusiones.</b>				[Barra negra]		
<b>Observaciones</b>					[Barra verde]	

## Capítulo 4. Resultados y Discusión

Los cambios farmacocinéticos producidos durante el embarazo pueden deberse a dos factores, unos dependientes de la madre y otros no dependientes de la madre como los siguientes:

**Factores dependientes de la madre Absorción por vía oral:** La disminución de la motilidad gastrointestinal favorece que exista un contacto durante más tiempo entre el medicamento y la mucosa gastrointestinal, lográndose una mayor tasa de absorción del fármaco, sobre todo de aquellas formas farmacéuticas de lenta disolución o liberación del principio activo. Por ejemplo, en la mujer gestante se produce un aumento en la absorción de Calcio y Fe por este mecanismo. Además, en la embarazada existe una disminución de la producción de CIH, lo que produce 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 por vía respiratoria:** En administración por vía respiratoria (aerosoles) 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 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 un elevado porcentaje de unión a proteínas plasmáticas. Cabe recordar 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, 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, al comportarse como un inductor enzimático, aumenta 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 ende, 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 va a producir un incremento 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:** En la actualidad se ha 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 contribuye a conformar la respuesta y 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 peso molecular, 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 activas; por tanto, habrá que prestar gran atención a los desplazamientos de sus puntos de unión con proteínas plasmáticas o a estados de hipoproteinemias.

## Propiedades de grupos farmacológicos y clasificación de teratogenicidad según la fda

### Analgésicos

**Ácido acetilsalicílico:** Inhibe la síntesis de prostaglandinas y actúa sobre el centro termorregulador en el hipotálamo, tiene efecto antiagregante plaquetario por inhibición de la enzima tromboxano sintetasa.

**Riesgo en el embarazo D:** Efectos adversos: Prolongación del tiempo de sangrado, tinnitus, pérdida de la audición, náusea, vómito, dolor epigástrico, pirosis, hemorragia gastrointestinal, hepatitis tóxica, equimosis, exantema, asma bronquial, reacciones de hipersensibilidad. Síndrome de Reyé en niños menores de 6 años. Reacciones de hipersensibilidad,

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco u otros AINES, úlcera péptica o gastritis activas, hipoprotrombinemia, niños menores de 6 años. No se ha demostrado actividad teratogénica del AAS durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, el consumo crónico de dosis elevadas durante el tercer trimestre del embarazo, o durante las dos últimas semanas de este, es peligroso tanto para la madre como para el feto, y se ha asociado con gestaciones prolongadas, muerte o lesión fetal, así como aumento del riesgo de hemorragias maternas, fetales o neonatales y constricción o cierre prematuro del conducto arterioso.

Interacciones: La eliminación del ácido acetilsalicílico aumenta con corticoesteroides y disminuye su efecto con antiácidos. Incrementa el efecto de hipoglucemiantes orales y de anticoagulantes orales o heparina.

**Buprenorfina:** Agonista opioide que disminuye la percepción del dolor y es 25 a 50 veces más potente que la morfina.

**Riesgo en el Embarazo X:** Efectos adversos: Sedación, mareo, vértigo, cefalea, miosis, náusea, vómitos, sudoración y depresión respiratoria, dependencia física y psíquica, aumento de presión en vías biliares, sedación, en ocasiones, algunos síntomas disfóricos. Provoca menor grado de estreñimiento y no produce efectos cardiovasculares. Produce farmacodependencia,

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, hipertensión intracraneal, daño hepático o renal, depresión del sistema nervioso central.

Precauciones: En intoxicación aguda por alcohol, síndrome convulsivo, traumatismo cráneo encefálico, estado de choque y alteración de la conciencia de origen a determinar.

Interacciones: Con alcohol, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, benzodicepinas, fenotiacinas, sedantes, hipnóticos, pueden aumentar la depresión del SNC.

**Dextropropoxifeno:** Agonista opioide que disminuye la percepción del dolor y la respuesta emocional al mismo.

**Riesgo en el Embarazo: C:** Efectos adversos: Sedación, mareo, cefalea, miosis, náusea, estreñimiento, sudoración y depresión respiratoria, convulsiones, alucinaciones y estado confusional.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, hipertensión intracraneal, daño hepático o renal, depresión del sistema nervioso central, hipertrofia prostática y niños menores de 12 años.

Interacciones: Aumentan sus efectos depresivos con: alcohol y antidepresivos tricíclicos. Aumenta la concentración de: warfarina, carbamazepina, betabloqueantes y doxepina. Aumenta su concentración con ritonavir.

**Etofenamato:** Derivado del ácido flufenámico que inhibe la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos, bradicinina, histamina y el complemento.

**Riesgo en el Embarazo C:** Efectos adversos: Reacciones de hipersensibilidad, cefalea, vértigo, náusea, vómito, mareo, cansancio, disuria y epigastralgia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, alteraciones en la coagulación y en la hematopoyesis, úlcera gástrica o duodenal, insuficiencia renal, hepática o cardíaca, embarazo y lactancia.

Precauciones: No se recomienda su administración en niños menores de 14 años.

Interacciones: con corticoesteroides u otros antiinflamatorios puede causar enfermedad ácido-péptica. Puede reducir la acción de furosemida, tiazidas y de antihipertensivos beta bloqueadores. Puede elevar el nivel plasmático de digoxina, fenitoína, metotrexato, litio o hipoglucemiantes orales, disminuye su excreción con probenecida y sulfinpirazona.

**Fentanilo:** Agonista opioide que actúa principalmente sobre receptores  $\mu$  y  $\kappa$ . Produce un estado de analgesia profunda e inconsciencia. Es 50 a 100 veces más potente que la morfina.

**Riesgo en el Embarazo C:** Efectos adversos: Depresión respiratoria, sedación, vértigo, náusea, vómito, rigidez muscular, euforia, broncoconstricción, laringoespasma, apnea, hipotensión arterial ortostática, constipación, espasmo uterino, cefalea, confusión, alucinaciones,

miosis, bradicardia, prurito, convulsiones y coma, bradicardia, arritmias, depresión respiratoria, tos, rigidez torácica por contractura muscular.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al fentanilo y a opioides, tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, traumatismo craneoencefálico, hipertensión intracraneal y disfunción respiratoria, arritmias cardíacas, psicosis e hipotiroidismo.

**Precauciones:** Niños menores de 12 años.

**Interacciones:** Asociado a benzodiazepinas produce depresión respiratoria. Inhibidores de la monoaminoxidasa potencian los efectos del fentanilo. Incrementa su concentración con ritonavir. Con droperidol, hipotensión grave y con diacepam, depresión cardiovascular.

**Ketorolaco:** Inhibe la enzima ciclooxigenasa y por consiguiente de la síntesis de las prostaglandinas.

**Riesgo en el Embarazo C:** Efectos adversos: Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal, perforación intestinal, prurito, náusea, vómitos diarrea, dispepsia, anorexia, depresión, hematuria, palidez, hipertensión arterial, disgeusia y mareo, cefalea, vértigo, púrpura, anemia, trombocitopenia, reacción de hipersensibilidad

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al fármaco o a otros analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, úlcera péptica e insuficiencia renal y diátesis hemorrágica.

**Interacciones:** Sinergismo con otros antiinflamatorios no esteroideos por aumentar el riesgo de efectos adversos. Disminuye la respuesta diurética a furosemida. El probenecid aumenta su concentración plasmática. Aumenta la concentración plasmática de litio.

**Metamizol sódico (Dipirona):** Inhibe la síntesis de prostaglandinas y actúa sobre el centro termorregulador en el hipotálamo.

**Riesgo en el embarazo X:** Efectos adversos: Reacciones de hipersensibilidad: agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, hipotensión arterial, anafilaxia. En administración intravenosa rápida puede producir calor, rubor facial, palpitaciones, hipotensión y náuseas. En uso crónico no está exento de producir alteraciones renales. En la intoxicación aguda puede llegar a provocar convulsiones, coma, paro respiratorio y cuadros de insuficiencia hepática.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al fármaco y a pirazolonas. Insuficiencia renal o hepática, discrasias sanguíneas, úlcera duodenal. Neutropenia. Porfiria aguda intermitente.

Precauciones: No administrar por periodos largos. Valoración hematológica durante el tratamiento.

No se recomienda en niños. Con neurolépticos puede ocasionar hipotermia grave.

Interacciones: Con neurolépticos puede ocasionar hipotermia grave.

**Oxicodona:** Agonista opioide, con acción pura sobre los receptores opioides  $\kappa$ ,  $\mu$  y  $\delta$  del cerebro y de la médula espinal. El efecto terapéutico es principalmente analgésico, ansiolítico y sedante.

**Riesgo en el Embarazo C:** Efectos adversos: Depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio, depresión circulatoria, hipotensión arterial, constipación, estreñimiento, náusea, vómito, somnolencia, vértigo, prurito, cefalea, ansiedad, choque y dependencia física.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, depresión respiratoria, asma bronquial, hipercapnia, íleo paralítico, abdomen agudo, enfermedad hepática aguda. Sensibilidad conocida a oxicodona, morfina u otros opiáceos.

## Antibióticos

**Albendazol:** Inhibe la captura de glucosa en los helmintos susceptibles.

**Riesgo en el Embarazo X:** Efectos adversos: Mareo, astenia, cefalea y náuseas. El tratamiento de la enfermedad hidatídica se asocia a cierto riesgo de hepatotoxicidad, y en raras ocasiones, agranulocitosis o pancitopenia. El tratamiento médico de la neurocisticercosis se acompaña de respuestas inflamatorias frente a los parásitos destruidos en el SNC, consistentes en cefalea, vómitos, hipertermia, convulsiones y alteraciones mentales.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco.

Precauciones: en pacientes menores de 2 años, no administrar con medicamentos hepatotóxicos.

Interacciones: Ninguna de importancia clínica.

**Amikacina:** Inhibe la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad ribosomal 30S de la bacteria.

**Riesgo en el Embarazo C:** Efectos adversos: Bloqueo neuromuscular, ototoxicidad coclear, nefrototoxicidad, hepatotóxicidad, hipokalemia e hipomagnesemia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco.

Precauciones: En insuficiencia hepática e insuficiencia renal, graduar la dosis o el intervalo, utilizar la vía intravenosa en infusión.

Interacciones: Con anestésicos generales y bloqueadores neuromusculares se incrementa su efecto bloqueador. Con cefalosporinas aumenta la nefrotoxicidad. Con diuréticos de asa aumenta la ototoxicidad y nefrotoxicidad.

**Azitromicina:** Ejerce su mecanismo de acción al inhibir la síntesis proteica de las bacterias al unirse en el sitio P de la subunidad ribosomal 50 s, evitando así las reacciones de traslocación de péptidos.

**Riesgo en el Embarazo C:** Efectos adversos: Diarrea, heces blandas, malestar abdominal, náuseas, vómito y flatulencia, dolor abdominal, cefalea, vértigo, aumento de las transaminasas

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los antibióticos macrólidos.

Precauciones: En pacientes que presenten prolongación del intervalo QT y arritmias.

Interacciones: Se ha precipitado ergotismo al administrar simultáneamente con algunos antibióticos macrólidos. Asimismo estos antibióticos alteran el metabolismo microbiano de la digoxina en el intestino en algunos pacientes. No tomar en forma simultánea con antiácidos. Junto con otros macrólidos, pueden producir interacciones con los medicamentos por reducir su metabolismo hepático por enzimas del citocromo P450.

**Ciprofloxacino:** Inhibe la DNA girasa bacteriana impidiendo la replicación en bacterias sensibles.

**Riesgo en el Embarazo C:** Efectos adversos: Cefalea, convulsiones, temblores, náusea, vómitos, diarrea, exantema, candidiasis bucal, fototoxicidad, roturas tendinosas (raro)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a quinolonas, embarazo, lactancia materna y niños.

Precauciones: Insuficiencia renal.

Interacciones: Los antiácidos reducen su absorción oral. El probenecid aumenta los niveles plasmáticos de ciprofloxacino. Con teofilina se aumentan las reacciones adversas en sistema nervioso.

**Claritromicina:** Inhibe la síntesis de proteínas

**Riesgo en el Embarazo C:** Efectos adversos: Náusea, vómito, dispepsia, dolor abdominal, diarrea, urticaria, cefalea, tiempo de protrombina prolongado, hiperbilirrubinemia, hepatomegalia y aumento de enzimas hepáticas y, tras la administración de

dosis elevadas, sordera reversible, que es más frecuente en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Insuficiencia hepática y renal.

Interacciones: Incrementa los efectos de terfenadina, carbamazepina, cisaprida, digoxina, ergotamina, teofilina, zidovudina y triazolam.

**Cloranfenicol:** Inhibe la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad ribosómica 50s bacteriana.

**Riesgo en el Embarazo C:** Efectos adversos: Náusea, vómito, diarrea, cefalea, confusión; anemia aplásica, en recién nacidos "Síndrome gris".

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco.

Precauciones: Lesión hepática.

Interacciones: El uso concomitante de cloranfenicol con barbitúricos, cumarínicos, sulfonilureas y difenilhidantoína incrementa los efectos de todos los fármacos anotados. El uso de paracetamol aumenta la concentración del fármaco.

**Doxiciclina:** Inhibe la síntesis de proteínas al interactuar con la subunidad ribosomal 30S en bacterias susceptibles.

**Riesgo en el Embarazo D:** Efectos adversos: Anorexia, náusea, vómito, diarrea, prurito, fotosensibilidad, colitis, reacciones alérgicas. En niños pigmentación de los dientes, defectos del esmalte y retraso del crecimiento óseo. Efectos vestibulares.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco.

Precauciones: Insuficiencia hepática o renal, alteraciones de la coagulación, úlcera gastroduodenal, menores de 10 años, lactancia.

Interacciones: Interfiere en el efecto de los anticonceptivos hormonales y de heparina. Con anticonvulsivantes disminuyen la concentración plasmática de doxiciclina. Antiácidos y sustancias que contengan calcio, hierro o magnesio disminuyen su absorción intestinal.

**Streptomycin:** Inhibe la síntesis de proteína a nivel de la subunidad ribosomal 30S, en bacterias susceptibles.

**Riesgo en el Embarazo D:** Efectos adversos: Bloqueo neuromuscular, ototóxico y nefrotóxico, reacciones de hipersensibilidad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco.

Precauciones: Insuficiencia renal.

Interacciones: Con anestésicos generales y bloqueadores neuromusculares potencializa el bloqueo neuromuscular.

Con cefalosporinas aumenta la nefrotoxicidad. Con diuréticos de asa aumenta la ototoxicidad, el dimenhidrinato enmascara los síntomas ototóxicos.

**Gentamicina:** Bactericida que impide la síntesis de proteínas, al unirse irreversiblemente a la subunidad ribosomal 30S.

**Riesgo en el Embarazo C:** Efectos adversos: Ototoxicidad (coclear y vestibular), nefrotoxicidad, bloqueo neuromuscular, exantema cutáneo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco.

Precauciones: Insuficiencia renal, botulismo, miastenia gravis, enfermedad de Parkinson.

Interacciones: Aumentan sus efectos tóxicos con: Furosemida, cisplatino, indometacina, amfotericina B, vancomicina, ciclosporina A, cefalosporinas. Con penicilinas aumenta su efecto antimicrobiano.

**Imipenem y Cilastatina:** El imipenem inhibe la síntesis de la pared bacteriana y la cilastatina impide la degradación enzimática del imipenem en el riñón.

**Riesgo en el Embarazo C**

Efectos adversos: Convulsiones, mareo, hipotensión, náusea, vómito, diarrea, colitis pseudomembranosa, tromboflebitis en el sitio de la inyección, hipersensibilidad propia o cruzada con penicilinas o cefalosporinas, eosinofilia y neutropenia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco y a los betalactámicos.

Precauciones: Disfunción renal.

Interacciones: Ninguna de importancia clínica.

**Isoniazida:** Inhibe la biosíntesis de la pared celular con interferencia de la síntesis lipídica y de DNA.

**Riesgo en el Embarazo C:** Efectos adversos: Agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica, neuropatía periférica, náusea, vómito, hepatitis y hepatotoxicidad idiosincrásica. Trastornos mentales, convulsiones y reacciones de hipersensibilidad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia hepática o renal.

Precauciones: Alcoholismo crónico.

Interacciones: Los antiácidos disminuyen la absorción, la carbamacepina aumenta el riesgo de hepatotoxicidad. Los corticoesteroides disminuyen la eficacia de la isoniazida. Con disulfiram se presentan síntomas neurológicos. La isoniazida inhibe el metabolismo de la fenitoina

**Levofloxacinó:** Inhibe la DNA girasa bacteriana impidiendo la replicación en bacterias sensibles.

**Riesgo en el Embarazo C:** Efectos adversos: Diarrea, náusea, flatulencia, dolor abdominal, prurito, rash, dispepsia, mareo, insomnio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las quinolonas.

Precauciones: No administrar conjuntamente con soluciones que contengan magnesio.

Interacciones: Puede prolongar la vida media de teofilina, puede aumentar los efectos de warfarina o sus derivados, su administración concomitante con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos puede incrementar el riesgo de estimulación del sistema nervioso central y de crisis convulsivas.

**Linezolid:** Bactericida y bacteriostático que actúa sobre la subunidad 50s, interfiere en la síntesis de las proteínas.

**Riesgo en el Embarazo C:** Efectos adversos: Trombocitopenia, colitis pseudomembranosa, leucopenia, pancitopenia, anemia, neuropatía, diarrea, cefalea, náusea, exantema, candidiasis vaginal, rash.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco.

Precauciones: Feocromocitoma, síndrome carcinoide.

Interacciones: Con tramadol y paracetamol incrementa el riesgo del síndrome carcinoide.

**Moxifloxacinó:** Inhibe la DNA girasa bacteriana impidiendo la replicación en bacterias sensibles.

**Riesgo en el Embarazo C:** Efectos adversos: Cefalea, convulsiones, temblores, náusea, diarrea, exantema, candidiasis bucal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a quinolonas, lactancia materna y niños.

Precauciones: Insuficiencia renal.

Interacciones: Los antiácidos reducen su absorción oral. La probenecida aumenta los niveles plasmáticos de ciprofloxacino. Con teofilina aumentan los efectos neurológicos adversos.

**Neomicina:** Inhibe la síntesis de proteínas por unión directa con la subunidad 30S del ribosoma.

**Riesgo en el Embarazo C:** Efectos adversos: Cefalea, letargo, ototoxicidad, náusea, vómito, nefrotoxicidad, exantema, urticaria.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, obstrucción intestinal.

Precauciones: Insuficiencia renal, colitis ulcerativa.

Interacciones: Con Anticoagulantes orales potencia la acción del anticoagulante. Con cefalotina aumenta la nefrotoxicidad. Con dimenhidrinato se pueden enmascarar los síntomas de ototoxicidad.

**Pirazinamida:** Se desconoce su mecanismo de acción.

**Riesgo en el Embarazo C:** Efectos adversos: Anemia sideroblástica, trombocitopenia, anorexia, náusea, vómito, disuria, hepatitis, retención de uratos y puede precipitar un ataque de gota.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia hepática.

Precauciones: Diabetes mellitus.

Interacciones: Se debe administrar asociado a otros antituberculosos para aumentar el efecto terapéutico y disminuir riesgo de resistencia.

**Rifampicina:** Interfiere con la RNA polimerasa de los organismos infectantes.

**Riesgo en el Embarazo C:** Efectos adversos: Trombocitopenia, anemia, cefalea, somnolencia, ataxia, náusea, vómito, exantemas, diarrea, úlceras en mucosas, hepatotoxicidad, hiperuricemia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, hepatitis.

Precauciones: en disfunción hepática y alcoholismo.

Interacciones: La ingesta de alcohol aumenta el riesgo de hepatotoxicidad y el ketoconazol disminuye la absorción, la probenecida aumenta sus concentraciones plasmáticas. Induce una serie de enzimas del citocromo P450 y por este mecanismo reduce la semivida de otros fármacos que se metabolizan a través de este sistema.

**Tetraciclina:** Antibiótico de amplio espectro, con actividad bacteriostática que actúa sobre la subunidad ribosomal 30 S inhibiendo la síntesis de las proteínas.

**Riesgo en el Embarazo D:** Efectos adversos: Náusea, vómito, diarrea, fotosensibilidad y reacciones alérgicas graves. En los niños produce defectos en el esmalte, retraso del crecimiento óseo y pigmentación de los dientes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia renal o hepática, y en menores de 10 años.

Interacciones: Antiácidos y sustancias que contengan aluminio, calcio, zinc, hierro y magnesio disminuyen la absorción de tetraciclinas, por la formación de quelatos.

**Tigeciclina:** Antibiótico gliciliciclina, inhibe la traslación de proteínas en bacterias al unirse a la subunidad ribosómica 30S y bloquear la entrada de moléculas ARNt aminoacil en el sitio A del ribosoma. Esto impide la incorporación de residuos de aminoácidos a cadenas peptídica en elongación.

**Riesgo en el Embarazo C:** Efectos adversos: Náusea, vómito, diarrea, mareo, cefalea, flebitis, prurito, erupción cutánea y, excepcionalmente pancreatitis. También puede producir flebitis, aumento de amilasa, transaminasas y bilirrubina, exantema cutáneo y prurito. Puede prolongar el tiempo de tromboplastina parcial activado y el tiempo de protrombina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco.

Precauciones: La clase gliciliciclina es similar estructuralmente a las tetraciclinas, aumentando las reacciones adversas.

Interacciones: Con warfarina (vigilancia de tiempos de coagulación), con anticonceptivos orales disminuye la eficacia anticonceptiva.

**Trimetoprima y Sulfametoxazol:** Interfiere con la síntesis bacteriana del ácido tetrahidrofólico y de ácidos nucleicos.

**Riesgo en el Embarazo C:** Efectos adversos: Erupción cutánea, náusea, vómito, glositis y estomatitis, fotosensibilidad, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6- fosfato deshidrogenasa, hepatitis, cristaluria, hematuria, cefalea y vértigo.

Interacciones: Con diuréticos tiacídicos y de asa, aumenta la nefrotoxicidad. Aumenta las concentraciones de metrotexato y los efectos tóxicos de la fenitoína. La trimetoprima con warfarina prolongan el tiempo de protrombina.

**Vancomicina:** Inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana.

**Riesgo en el Embarazo C:** Efectos adversos: Ototoxicidad, náusea, fiebre, escalofríos y/o flebitis en el lugar de la infusión, síndrome del "hombre rojo" y shock, hipersensibilidad, superinfecciones.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco.

Precauciones: Insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

Interacciones: Con aminoglucósidos, amfotericina B y cisplatino aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.

## Capítulo 5. Conclusiones

No utilizar fármacos nuevos de efectos adversos mal conocidos, utilizar dosis eficaces durante el menor tiempo posible, valorar el riesgo-beneficio que ofrece el fármaco, elegir el medicamento que tenga menos cantidad de principios activos y explicarle bien a la gestante los motivos de la prescripción.

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicados para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto.

## Referencias

1. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU., Administración de Alimentos y Medicamentos, Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos, Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos. Orientación para el revisor: evaluación de los riesgos de exposición a fármacos en embarazos humanos. 2014
2. Niebyl J, Weber R y Briggs G. Fármacos y agentes ambientales en el embarazo y la lactancia: teratología, epidemiología. En: Gabbe SG, Niebyl JR, Niebyl, Simpson JL, et al, editores. Obstetricia: embarazos normales y problemáticos. 7ma ed. Filadelfia: Elsevier; 2017, p.136-158
3. Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Uso de medicamentos de venta libre durante el embarazo. *Soy J Obstet Gynecol*. 2015; 193 (3): 771-7.
4. Lockwood C, Magriples U. Evaluación prenatal inicial y atención prenatal durante el primer trimestre. 2014, UpToDate, Waltham, MA [en línea] Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/initial-prenatal-assessment-and-first-trimester-prenatal>
5. Pietrantonio M. Intoxicaciones durante el embarazo. In: Gleicher. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. 3ª ed. Buenos Aires. Panamericana. 2010: 343- 360
6. Cuéllar, Santiago, Núñez Manuel y Raposo, Carlos. Uso de medicamentos en embarazo. En: Administración de medicamentos en circunstancias especiales. Ed. Barcelona. 2000, p.2-44. Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/genetica/medicamentos\\_y\\_embarazo.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/genetica/medicamentos_y_embarazo.pdf)
7. Clayton-Smith J, Donnai D. Malformaciones humanas. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, editores. Principios y práctica de la genética médica de Emery y Rimoin. 3ra ed. Nueva York: Churchill Livingstone; 2016, pág. 383
8. Cunningham FG, Leveno KJ, Blom SL, Hault JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. Obstetricia de Williams. 24a ed. México: McGraw Hill; 2015. p240-255
9. McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, Kutcher JS. Bendectina y defectos de nacimiento: I. Un metaanálisis de los estudios epidemiológicos. *Teratología*. 2014; 50 (1): 27-37.
10. Orueta Sánchez R, López Gil MJ. Manejo de fármacos durante el embarazo. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2011; 35 (4): 107-113.
11. CRÓNICAS SBIA FDA / CDER. Medicamentos durante el embarazo y la lactancia: mejor información sobre beneficios y riesgos. Disponible en.

[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Development ApprovalProcess / SmallBusinessAssistance / UCM431132.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Development%20ApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/UCM431132.pdf)

12. Gee RE, Wood SF, Schubert KG. La salud de la mujer, el embarazo y la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. *Obstet Gynecol.* 2014; 123 (1): 161-5.
13. Pannone R, Cabrera S, Sosa L. Fármacos en el embarazo y la lactancia. Sitio medico [online] [www.sitiomedico.org/artnac/2002/06/32.htm](http://www.sitiomedico.org/artnac/2002/06/32.htm)
14. Agirrezabala JR. Medicamentos y embarazo: motivos de consulta frecuentes. *INFAC. España.* 2005;13(1):1-6. Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.net>
15. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Vista basada en la evidencia de la seguridad y eficacia de la terapia farmacológica para las náuseas y los vómitos del embarazo (NVP). *Soy J Obstet Gynecol.* 2002; 186 (5): S256-S61.
16. Seto A, Einarson T, Koren G. Resultado del embarazo después de la exposición a antihistamínicos durante el primer trimestre: metanálisis. *Soy J Perinatol.* 2007; 14 (03): 119-24.
17. Ruigómez A, Rodríguez LAG, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Wallander MA, et al. Uso de cimetidina, omeprazol y ranitidina en mujeres embarazadas y resultados del embarazo. *Soy J Epidemiol.* 2009; 150 (5): 476-81.
18. Pasternak B, Hviid A. El uso de inhibidores de la bomba de protones al comienzo del embarazo y el riesgo de defectos de nacimiento. *N Engl J Med.* 2010; 363 (22): 2114-23.
19. [www.reprotox.org](http://www.reprotox.org) (Consultado el 20 de septiembre de 2012).
20. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, et al. Seguridad de los macrólidos durante el embarazo. *Am J ObstetGynecol* 2013; 208: 221.e1.