

MEDICAMENTOS Y EMBARAZO

En la medicina contemporánea los medicamentos juegan un rol muy importante para el tratamiento de múltiples patologías, cambiando dramáticamente la historia natural de la enfermedad y a su vez la cultura de vida del ser humano, y la forma en que éste se relaciona con su entorno, llevando a un aumento en la expectativa de vida. Sin embargo la exposición de una mujer a ciertos medicamentos en los meses previos a la fecundación, durante el mismo embarazo o en el puerperio, puede afectar el desarrollo del embrión, feto y el recién nacido. Se cree que un 10% de las anomalías congénitas son producto de teratógenos^{1-4, 6, 8, 9}.

Un teratógeno es cualquier agente que actúa irreversiblemente durante el desarrollo embriológico y/o fetal produciendo una alteración permanente en forma o función. Los mecanismos mediante los cuales los fármacos producen un efecto teratógeno no se encuentran bien comprendidos, y se considera que son multifactoriales. Entre los posibles mecanismos de acción se cree que los fármacos ejercen un efecto directo sobre los tejidos maternos, y producen efectos indirectos o secundarios sobre los tejidos del feto; los fármacos también pueden alterar el paso de oxígeno y/o nutrientes a través de la placenta, ejerciendo probable efecto en los tejidos de rápido metabolismo en el feto; los fármacos también podrían ejercer un efecto directo sobre los procesos de diferenciación de los tejidos en el feto en desarrollo^{1-4, 6, 8, 9}.

Actualmente son muchos los fármacos que atraviesan la placenta y que pueden ejercer un efecto dañino en el feto por sus efectos farmacológicos directos o secundarios. La barrera placentaria se compone de una capa de

sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto, tejido conectivo y el endotelio del vaso de la vellosidad (placenta hemocorial); separa la sangre materna que se aloja dentro de los cotiledones en el espacio intervelloso de la fetal que está dentro de las vellosidades (fig. 8.1). La barrera placentaria varía su grosor reduciéndose este después de las 16 semanas debido a la parcial desaparición del citotrofoblasto, lo cual permite una mayor permeabilidad de ésta, facilitando el paso de fármacos por medio de diversos mecanismos y así alcanzar diferentes tejidos fetales (fig. 8.2) ^{1-4, 6, 8, 9}.

La difusión simple, depende del gradiente de concentración del medicamento entre la sangre materna y la sangre fetal (fig. 8.2). Además este método de paso de fármacos depende de otras características para ser más

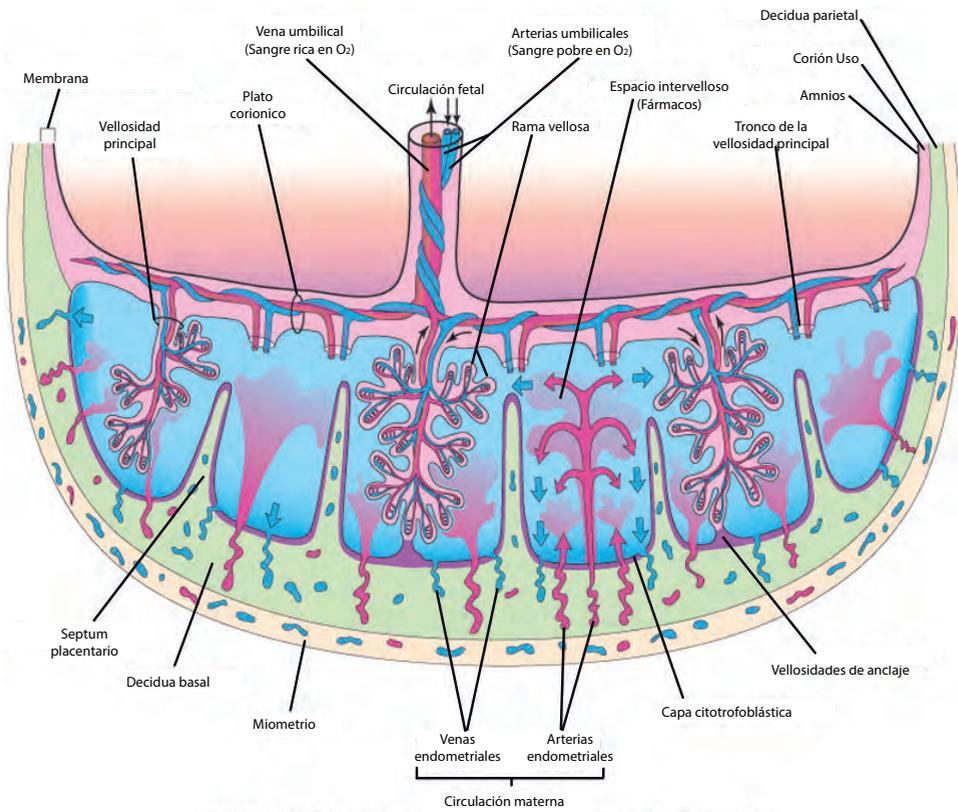


Figura 8.1. Placenta. Los medicamentos llegan al espacio intervelloso a través de las arterias endometriales y de allí alcanzan la circulación fetal a través de diferentes mecanismos de transporte pasivo y activo, dado que no existe continuidad vascular entre la circulación materna y la fetal (Tomado de: Moore, Keith; Persaud, T. V. N. Embriología clínica. Cap. 7. McGraw-Hill, 8a. edición. 2008. p. 116).

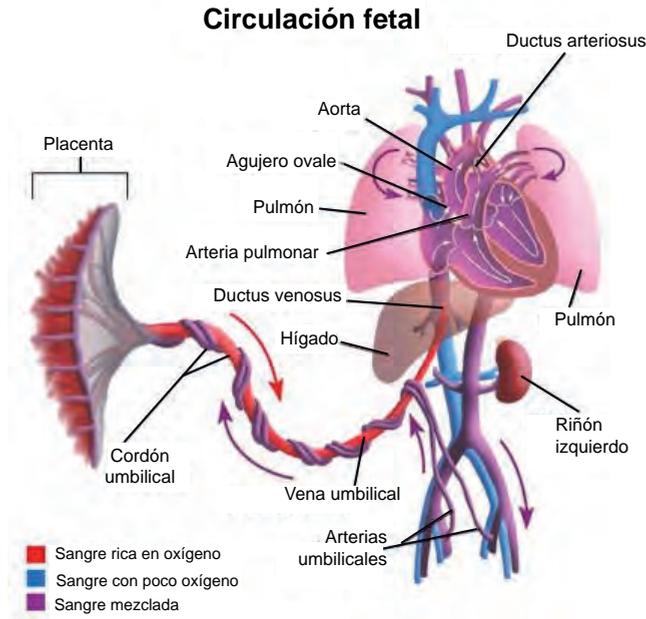


Figura 8.2. Circulación fetoplacentaria. El intercambio gaseoso, de nutrientes y fármacos se realiza en la placenta y alcanzan al feto por la arteria umbilical y de allí a los órganos fetales, regresa a la placenta por las venas umbilicales (Tomado de: http://www.childrenscentralcal.org/Espanol/HealthS/PublishingImages/sm_0181.gif).

eficiente como son: mayor área de superficie de intercambio de la placenta, menor grosor de la membrana placentaria, como ocurre en el segundo y tercer trimestres; medicamentos de peso molecular menor a 500 kD, liposolubles, no ionizados, no unidos a proteínas. Esta transferencia se realiza sin gasto energético y es el método aplicado en la mayoría de los fármacos^{1-4, 6, 8, 9}.

La difusión facilitada ocurre bajo gradientes de concentración; se encuentra mediada por transportadores, no es dependiente de energía, es inhibida por análogos competitivos y es saturable. Los fármacos que son similares estructuralmente a ciertos compuestos endógenos que son transportados por este medio; entre estos se encuentran: Las cefalosporinas, ganciclovir y corticoesteroides^{1-4, 6, 8, 9}.

El transporte activo ocurre en condiciones en contra de un gradiente de concentración, por lo cual requiere gasto de energía. Se encuentra mediado por transportadores, presenta competencia entre moléculas, es saturable. Los aminoácidos esenciales utilizan este medio de transporte^{1-4, 6, 8, 9}.

La fagocitosis y la pinocitosis son mecanismos en los cuales los compuestos son invaginados dentro de la membrana celular y luego son transportados hacia el lado opuesto de esta. Son de los mecanismos menos utilizados por los fármacos^{1-4, 6, 8, 9}.

La placenta también puede metabolizar medicamentos; se ha demostrado que contiene enzimas de la familia citocromo P450 (CYP), similares a las de origen hepático, que metabolizan alrededor del 10% de los sustratos metabolizados en el hígado. Además contiene otras enzimas responsables de oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación de fármacos, como la uridín difosfato glucuronosil transferasa, glutatión transferasa, epóxido hidrolasa, sulfotransferasas, alcohol deshidrogenasa, quinina reductasa; produciendo la conversión de medicamentos a metabolitos activos o inactivos; sin embargo, estas enzimas tendrán una menor actividad que las enzimas hepáticas maternas o fetales. Entre los fármacos usados en embarazadas que tienen metabolismo placentario están la prednisolona y la fenitoina, entre otros.

Un agente se considera teratogénico al cumplir ciertas características, entre las cuales se incluye:

- Exposición en un momento crítico durante el desarrollo humano.
- Hallazgos dismórficos consistentes en estudios epidemiológicos bien desarrollados.
- Defectos específicos o síndromes asociados consistentemente con exposición ambiental.
- Raros defectos asociados con exposición ambiental.
- Prueba de teratogenicidad en modelos animales experimentales.

La exposición embriológica o fetal a un fármaco tiende a depender de múltiples factores críticos como la edad gestacional, ruta de administración, nivel de absorción, dosis, nivel en suero materno y el sistema de eliminación materna y placentaria. La transferencia placentaria depende de varias características como son la edad gestacional, el metabolismo materno, el almacenamiento, unión a proteínas y ciertas características de medicamento como la liposolubilidad, carga, peso molecular (<1000kD), tamaño molecular. Actualmente se han reconocido múltiples virus (Rubeola), químicos (metales pesados), factores físicos (radiación) y drogas (cocaína) como teratógenos. La exposición continua de teratógenos puede afectar varios órganos que se encuentran en diferentes etapas de desarrollo o producir un efecto acumulativo^{1-4, 8, 9}. Los efectos de los fármacos que generan riesgo acorde con la etapa gestacional se pueden apreciar en la tabla 8.1 y en la fig. 8.3^{1-4, 8, 9, 12}.

Durante el embarazo también ocurren varios cambios fisiológicos que alteran las diferentes etapas de la farmacocinética durante el paso del fármaco por el organismo. Estos cambios ocurren en las etapas de: absorción, distribución, biotransformación y excreción renal^{1-5, 8,9}.

La absorción es el proceso fisiológico por medio del cual el fármaco entra al organismo; durante el embarazo ocurren cambios en factores orales y pulmonares que alteran este proceso^{1-5, 8,9}.

En los factores orales se encuentra que el pH de la saliva disminuye durante la gestación, lo que puede afectar la absorción de fármacos de aplicación sublingual; también se observa en el estómago disminución del pH gástrico de hasta un 40% durante los primeros 6 meses, lo que puede influir en el grado de ionización de los fármacos; hay disminución de la motilidad intestinal, secundario al aumento del nivel de progesterona, esto permite mayor tiempo de contacto entre el fármaco y el intestino aumentando así su absorción^{1-5, 8,9}.

A nivel pulmonar hay hiperventilación (secundaria al aumento en el gasto cardíaco y flujo sanguíneo) lo cual causa un aumento en la velocidad de transporte a través de la membrana alveolar. Efecto de importancia al administrar fármacos inhalados^{1-5, 8,9}.

Tabla 8.1. Riesgo según etapa gestacional y etapa perinatal.

Etapa	Días	Efecto
Fertilización e implantación	0 a 17	Efecto farmacológico sobre todas las células especialmente en su actividad mitótica. El resultado es en la mayoría de casos muerte con expulsión o reabsorción del producto de la concepción.
Embrionaria	18 a 55	El efecto altera la organogénesis produciendo así malformaciones de gran compromiso. Es la etapa más crítica
Fetal	56 a 280	Se producen efectos en el feto debido a sobredosis de fármacos. Las anomalías producidas no son graves.
Perinatal	281 a momento del parto	Riesgo de malformaciones leves y alteraciones fisiológicas. Complicaciones durante y después del parto.

La distribución es la etapa en la cual hay propagación de los fármacos a los diferentes tejidos y líquidos del organismo. Esta etapa se ve afectada por:

- Aumento de la velocidad de perfusión, secundario a aumento en el gasto cardíaco de aproximadamente el 30% desde la mitad del segundo trimestre hasta el término, lo cual facilita el transporte del fármaco hacia la placenta y a través de ella.
- Alteraciones en el volumen de distribución por aumento de los ni-

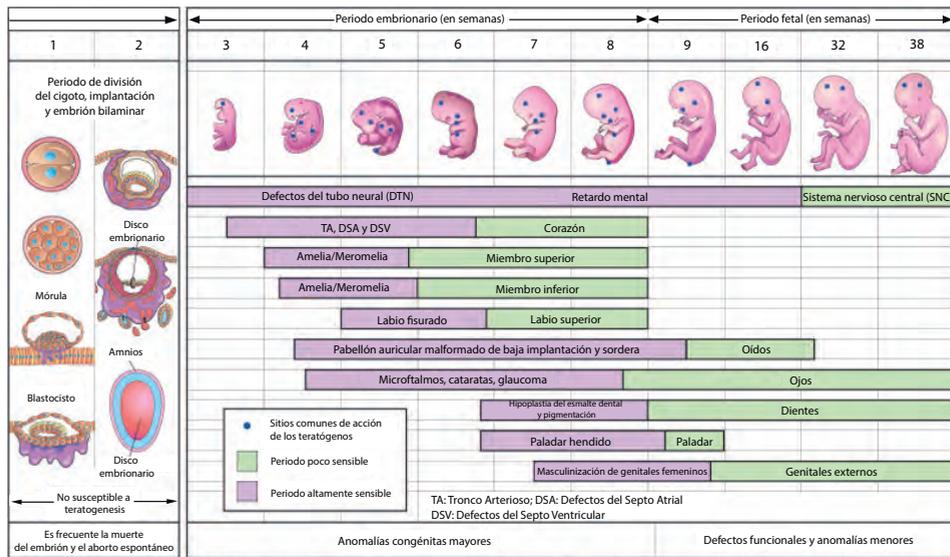


Figura 8.3. Efectos según edad gestacional de exposición. Daños producidos al embrión o feto por agentes ambientales como fármacos a diferentes órganos o sistemas, según la edad gestacional (Tomado de: Moore, Keith; Persaud, T. V. N. Embriología clínica. Cap. 20. McGraw-Hill, 8a. edición. 2008. p. 473).

veles de agua corporal, lo cual eleva el porcentaje de líquido extracelular (alrededor de un 25%), causando una menor concentración plasmática del fármaco.

- Alteración de la unión a proteínas plasmáticas por disminución en el contenido de estas durante el embarazo, siendo de mayor riesgo para el feto durante las primeras etapas por el manejo de concentraciones de albúmina fetal menores a los niveles de albúmina materna; en el transcurso del embarazo los niveles de albúmina fetal aumentan^{1-5,8,9}.

La biotransformación se entiende como las reacciones bioquímicas y fisicoquímicas que ocurren en el organismo para la producción de metabolitos a partir de los fármacos utilizados. Esto depende de: El flujo sanguíneo hepático que tiende a permanecer estable durante el embarazo; y el grado de extracción hepática, que puede ser alterado por la presencia de enfermedad hepática en la embarazada, lo que causa una mayor biodisponibilidad por alteraciones en el efecto de primer paso hepático de drogas de administración oral, aumentando sus concentraciones plasmáticas y ayudando el paso a los tejidos fetales. También se puede alterar debido a la influencia de los altos niveles de progesterona sobre el metabolismo hepático que actúan como inductores del sistema microsomal hepático, y

como consecuencia pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de los fármacos, lo cual lleva a un menor efecto en el organismo^{1-5, 8,9}.

La excreción renal se entiende como la eliminación del fármaco por medio de las vías urinarias; durante el embarazo el flujo sanguíneo y el filtrado glomerular aumentan haciendo más rápida la excreción del fármaco, disminuyendo las concentraciones plasmáticas y terapéuticas de este en un menor tiempo. El pH urinario aumenta acercándose a valores básicos y causando una mayor excreción de fármacos ácidos^{1-5, 8,9}.

LACTANCIA

Posterior al parto el cuerpo de la mujer retorna en un periodo de sólo unos cuantos días a sus estados fisiológicos normales y empieza la lactancia, proceso de gran beneficio para la madre y el neonato.

Durante la lactancia puede ocurrir que diferentes sustancias terapéuticas y/o ambientales sean transmitidas por la leche materna siendo de riesgo para el neonato, la madre o ambos. Hoy son pocos los medicamentos que se encuentran contraindicados en lactancia, generalmente los niveles de fármacos transmitidos a través de la leche materna son mínimos, y son muy pocos los casos en los cuales se impide el acto de amantar debido a que el riesgo supera el beneficio de este^{1-5, 8, 9,11}.

La dosis que recibe el neonato en la leche materna depende de la cantidad de fármaco que ha sido excretado en la leche, el volumen diario de leche ingerida, y el promedio de concentración plasmática de la madre. El paso de medicamentos a través de la membrana basal de los alvéolos de las glándulas mamarias depende de la liposolubilidad, la unión a proteínas y en algún grado de la ionización de la sustancia. Todavía hay mucho camino por investigar sobre las relaciones entre fármacos y embarazo debido a las dificultades que se pueden presentar por las múltiples variables que afectan esta relación. Variables maternas que van desde la cantidad de fármaco que alcanza a ser transportada al neonato, la vía de administración del fármaco a la madre; hasta factores ambientales, emocionales, incluso la dieta. Y variables del neonato que debido a su estado fisiológico inmaduro presenta alteraciones en el metabolismo de los medicamentos^{1-5, 8, 9,11}.

CATEGORÍAS DE RIESGO TERATOGÉNICO

La FDA en 1979 introdujo un sistema de clasificación dividido en 5 categorías, de las cuales cada una implica un riesgo distinto de teratogenicidad. Estas clases son:^{1-5, 8,9}

- A. Los estudios controlados no mostraron riesgo en humanos;
- B. No hay evidencia de riesgo en humanos, los estudios en animales no han revelado evidencia de daño al feto, pero no hay estudios adecuados en humanos o los estudios en animales han mostrado algún efecto adverso, pero los estudios en humanos han fallado en demostrar riesgo al feto;
- C. El riesgo en humanos no puede ser descartado; estudios en animales han mostrado efectos adversos en el feto, pero no hay estudios adecuados en humanos o no se han realizado estudios en animales y no hay estudios adecuados en humanos;
- D. Hay clara evidencia de riesgo en humanos; pruebas en humanos han demostrado riesgo al feto, pero los beneficios de la terapia pueden sobrepasar el riesgo potencial;
- X. Drogas contraindicadas en el embarazo; estudios adecuados en animales o en humanos han demostrado evidencia positiva de anomalía fetal; el uso de estos productos está contraindicado en mujeres en embarazo o que puedan estar por embarazarse.

FÁRMACOS

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs)

Son fármacos considerados teratogénicos. Alteran el sistema renina-angiotensina, el cual es esencial para el desarrollo renal fetal. En modelos animales la interrupción de receptores tipo 1 de angiotensina II ha resultado en hipotensión e hipoperfusión fetal, isquemia renal, disgenesia tubular renal, anuria, oligohidramnios, restricción del crecimiento, ductus arterioso persistente, malformaciones obstructivas en el arco aórtico, muerte^{1, 2, 8-11} (cuadro 8.1).

Anticonvulsivantes

Las mujeres que utilizan anticonvulsivantes tienen un riesgo aumentado de malformaciones fetales. Los defectos más frecuentes son los defectos del tubo neural, las anomalías cardíacas, labio y paladar hendido. Se ha encontrado mayor riesgo con politerapias. El riesgo de malformaciones puede ser disminuido con el suplemento de ácido fólico, entre las semanas 5 - 12 desde el último periodo menstrual. El objetivo en pacientes que desean embarazarse es el de evitar ataques clónico tónicos generalizados con la menor dosis posible^{1, 2, 8-11}. Durante la lactancia, la dosis y los niveles plasmáticos de los anticonvulsivantes deben ser monitoreados y se debe evitar cuando se requieran dosis elevadas de los medicamentos¹.

Cuadro 8.1. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Clasificación, consideraciones maternas, fetales y en lactancia.

IECAs	Clasificación	*Maternas	*Fetales	*Lactancia
Enalapril Captopril Lisinopril	“C” durante el primer trimestre. “D” durante el segundo y tercer trimestres.	Contraindicados en el embarazo. En caso de ser utilizado hacer seguimiento de líquido amniótico y estado general del feto. Detener uso en caso de oligohidramnios.	Riesgo teratogénico. Cruza placenta. Exposición en segundo o tercer trimestre está asociado con: Oligohidramnios, cráneo hipoplásico, anuria, falla renal, ductus arterioso persistente, malformaciones obstructivas del arco aórtico, y muerte. Exposición en el primer trimestre, se relaciona con: malformaciones cardiovasculares y del sistema nervioso central.	Compatible con lactancia. Enalapril y captopril se ha encontrado en leche materna. Todavía no se sabe si lisinopril entra a leche materna.

* Consideraciones.

Cuadro 8.2. Anticonvulsivantes. Clasificación, consideraciones maternas, fetales y en lactancia.

Antoconvulsivantes	*Maternas	*Fetales	*Lactancia
Ácido valproico Clasificación D	No existen estudios adecuados.	Conocido teratogénico. Se transfiere rápidamente por placenta. El riesgo es dosis dependiente e influenciado por bajas dosis de ácido fólico. Embriopatía por ácido valproico. Defectos del tubo neural.	Entra a leche materna. Concentración en suero neonatal alcanza menos del 10% de la concentración en la madre.

Carbamazepina Clasificación D	Uso en desórdenes bipolares y epilepsia	Conocido teratógeno. Cruza placenta. Síndrome fetal por carbamazepina.	Se excreta en leche materna. Baja transferencia a leche materna. Rara hepatitis colestática neonatal reportada. Se considera segura en lactancia.
Fenitoina Clasificación D	Se pueden alcanzar niveles estables en suero durante el embarazo. Interactúa con otros fármacos deteriorando su efecto.	Se asocia con paladar hendido y con defectos congénitos cardiacos, síndrome fenitoínico fetal.	Baja transferencia a leche materna. Se considera segura en lactancia.

* Consideraciones.

Antitiroideos

La acción que estos fármacos ejercen sobre el feto puede ser impredecible y difieren de las reacciones maternas. No se han descrito efectos adversos en la función tiroidea, física y mental de niños que reciben lactancia durante el tratamiento materno^{1, 2, 8-11}.

Cuadro 8.3. Antitiroideos. Clasificación, consideraciones maternas, fetales y en lactancia.

Antitiroideos	*Maternas	*Fetales	*Lactancia
Propiltiouracilo Clasificación C	Fármaco de primera línea para tratar enfermedad de Graves en mujeres embarazadas.	Cruza placenta. Asociado con hipotiroidismo fetal y aplasia cutis. Se recomienda revisar función de la tiroides fetal en su uso.	No cruza membranas con facilidad. Concentraciones en leche materna son bajas.

* Consideraciones.

Derivados de la cumarina

Son fármacos de bajo peso molecular que difícilmente cruzan placenta; pueden causar efectos adversos teratológicos importantes. Cuando la exposición ocurre entre la sexta y la novena semana hay un riesgo aumentado de que se presente embriopatía por warfarina; durante el segundo o tercer trimestre puede causar hemorragias lo cual lleva a alteraciones del crecimiento, deformidad por cicatrización, estos defectos pueden incluir la línea media alterando el sistema nervioso central^{1, 2, 8-11}.

Cuadro 8.4. Derivados de la cumarina. Clasificación, consideraciones maternas, fetales y en lactancia.

Derivados de la cumarina	*Maternas	*Fetales	*Lactancia
Warfarina Clasificación X	<p>Contraindicado en el embarazo. Su uso deberá ser sustentado en el riesgo de muerte materna.</p> <p>Riesgos de complicación del embarazo debido a sangrado.</p> <p>La enfermedad tromboembólica sigue siendo una de las mayores causas de morbilidad en el embarazo.</p>	<p>Teratógeno</p> <p>Exposición entre las semanas 6 y 10 se relaciona con embriopatía probablemente por deficiencia de Vitamina K.</p> <p>Exposición después de la semana 10 se relaciona con fetopatía probablemente secundaria a microhemorragias.</p> <p>Síndrome de warfarina: hipomineralización ósea generalizada. Malformaciones del sistema nervioso central como: agenesia del cuerpo calloso, Dandy-walker, atrofia óptica.</p>	<p>Compatible con lactancia.</p> <p>No se transfiere a leche materna.</p>

* Consideraciones.

Misoprostol

Análogo sintético de la prostaglandina E1, utilizado para el tratamiento de úlceras gástricas y en la inducción del trabajo de parto. Ejerce efectos sobre el músculo liso uterino y las fibras de colágeno del cuello uterino, por lo cual es utilizado en ocasiones como abortivo.

Cuando es utilizado durante el primer trimestre como abortivo sin éxito se asocia con malformaciones congénitas como: Síndrome de Möebius, defectos de la pared abdominal, artrogriposis y reducción de miembros^{1,2,7-11}.

Cuadro 8.5. Misoprostol. Clasificación, consideraciones maternas, fetales y en lactancia.

Fármaco	*Maternas	*Fetales	*Lactancia
Misoprostol Clasificación X	<p>No está indicado en el embarazo.</p> <p>Utilizado para inducción de trabajo de parto en el segundo o tercer trimestre.</p> <p>Aumenta riesgo de desgarro uterino en parto vaginal, después de la cesárea.</p>	<p>Aborto.</p> <p>Defectos congénitos en el primer trimestre que incluyen: Síndrome de Möebius, defectos de la pared abdominal, artrogriposis y reducción de miembros.</p> <p>Aborto.</p>	<p>Se excreta en leche materna.</p> <p>Los niveles en leche materna aumentan y disminuyen rápidamente, disminuyendo la exposición infantil.</p>

* Consideraciones.

Anticonceptivos orales

Actualmente no existen conclusiones definitivas al respecto del posible efecto que puedan ejercer los anticonceptivos orales sobre el feto y el embarazo en general. En la mayoría de estudios se encuentra un aumento del riesgo de malformaciones congénitas, pero los tamaños de muestra utilizados en estos estudios son insuficientes por lo cual sus resultados no permiten afirmar esta asociación. Se ha sugerido el uso de ácido fólico para reducir la incidencia en defectos fetales^{1, 2, 8-11}.

Cuadro 8.6. Anticonceptivos orales. Clasificación, consideraciones maternas, fetales y en lactancia.

Fármaco	*Maternas	*Fetales	*Lactancia
Anticonceptivos orales Clasificación X	Múltiples estudios han establecido la seguridad y efectividad de los anticonceptivos orales en mujeres saludables. Su uso en mujeres con condiciones pre-existentes es discutible. Se deben suspender una vez se confirme el embarazo.	Riesgo de malformaciones congénitas relacionadas con otros fármacos utilizados para el manejo de condiciones pre-existentes en la madre. No parece haber relación en el uso de anticonceptivos orales durante el primer trimestre de embarazo y la ocurrencia de malformaciones.	Se recomienda su uso 4 semanas después del parto en mujeres que no dan lactancia materna. Anticonceptivos orales que no contengan estrógenos pueden ser iniciados inmediatamente postparto.

* Consideraciones.

Retinoides

Los retinoides son mediadores para el desarrollo normal del feto (diferenciación, proliferación, reproducción y apoptosis de las células.) Se cree que activan clusters de genes homeobox durante la embriogénesis^{1,2,8-11} (cuadro 8.7).

Analgésicos

Aunque existen estudios en los cuales son relacionados con gastroquiasis fetal, la mayoría de autores no encuentran asociación con anomalías fetales. Se cree que fármacos como la aspirina podrían causar un cierre temprano del ductus arterioso, pero no se han reportado casos pese a exposición^{1,2,8-11} (cuadro 8.8).

Cuadro 8.7. Retinoides. Clasificación, consideraciones maternas, fetales y en lactancia.

Retinoides	*Maternas	*Fetales	*Lactancia
Isotretionina Clasificación X	<p>Contraindicado durante el embarazo.</p> <p>Se deben utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces cuando se utilizan estos fármacos.</p>	<p>Sus metabolitos cruzan placenta y son teratógenos.</p> <p>Se han reportado alteraciones en múltiples sistemas, incluyendo sistema nervioso central.</p> <p>Se han reportado casos con retraso mental, sin malformaciones.</p>	<p>No se sabe si es excretada en leche materna.</p> <p>Debido al riesgo que representa está contraindicada en lactancia.</p>

* Consideraciones.

Cuadro 8.8. Analgésicos. Clasificación, consideraciones maternas, fetales y en lactancia.

Analgésicos	*Maternas	*Fetales	*Lactancia
Aspirina Clasificación C	<p>Su uso en bajas dosis durante el embarazo se considera segura y tiene un efecto positivo en el resultado del embarazo.</p> <p>Úlceras gastrointestinales, falla renal o hepática, son sus efectos secundarios más significativos.</p> <p>Reduce la tasa de nacimientos pretérmino.</p> <p>Se prescribe para reducir el riesgo de trombosis en la madre.</p> <p>Su uso para prevenir preeclampsia es controversial.</p>	<p>Cruza placenta.</p> <p>Asociado con el aumento de disrupción vascular fetal como gastrosquisis.</p> <p>Se debe evitar su uso durante el primer trimestre del embarazo.</p>	<p>Compatible con lactancia materna.</p> <p>Se debe evitar la lactancia en hijos de madres que utilizan dosis muy altas debido a que los niveles de salicilatos pueden llegar a ser tóxicos.</p>

>> Sigue

Cuadro 8.8. Continuación.

<p>Acetaminofén Clasificación B</p>	<p>De los fármacos más utilizados en el embarazo.</p> <p>Los problemas maternos más comunes se relacionan con abuso crónico y sobredosis.</p> <p>En caso de sobredosis aguda utilizar N-acetilcisteína.</p>	<p>Utilizado para tratar la fiebre de corioamnionitis y asociado con mejora en los gases umbilicales.</p> <p>Droga no representa riesgo hemorrágico porque no tiene efecto antiplaquetario.</p>	<p>Compatible con lactancia materna.</p>
<p>Ibuprofeno Clasificación C</p>	<p>Fármaco de elección para el manejo de dolor postparto.</p>	<p>Cruza placenta.</p> <p>Niveles fetales dependen de la madre porque el riñón del feto lo puede metabolizar.</p> <p>Efectivo en el cierre de ductus arterioso, tanto como Indometacina pero con menor nefrotoxicidad.</p>	<p>Compatible con lactancia materna.</p>

* Consideraciones.

Antihipertensivos

Aproximadamente 3% de las mujeres embarazadas toman fármacos antihipertensivos. Los antihipertensivos son de las drogas más estudiadas y en su gran mayoría se consideran seguras para su uso en el embarazo^{1, 2, 8-11} (cuadro 8.9).

Antihistamínicos

Los antihistamínicos son medicamentos de los cuales no se han realizado estudios adecuados en el embarazo; se desconoce si ejercen efecto teratogénico, al igual se desconoce si cruzan la placenta^{1, 2, 8-11} (cuadro 8.10).

Cuadro 8.9. Antihipertensivos. Clasificación, consideraciones maternas, fetales y en lactancia.

Antihipertensivos	*Maternas	*Fetales	*Lactancia
Metildopa Clasificación B	Lleva a bloqueo del sistema nervioso simpático a través del mecanismo de feedback negativo del receptor alfa 2.	Cruza placenta. Se considera seguro su uso durante el primer trimestre. No causa alteraciones significativas a la frecuencia cardiaca del feto.	Alcanza la leche materna. Neonatos durante la lactancia se encuentran normotensos. Aumenta el riesgo de hipoglicemia neonatal.
Hidralazina Clasificación C	No se conoce por completo su mecanismo de acción.	Cruza placenta. Se considera seguro su uso durante el primer trimestre.	Entra a leche materna. Neonatos durante la lactancia se encuentran normotensos.
Labetalol Clasificación C	Combina propiedades de antagonistas de adrenorreceptores alfa y beta. Usado en crisis hipertensivas	Cruza placenta.	Entra a leche materna.

* Consideraciones.

Cuadro 8.10. Antihistamínicos. Clasificación, consideraciones maternas, fetales y en lactancia.

Antihistamínicos	*Maternas	*Fetales	*Lactancia
Cetirizina Clasificación B	No hay estudios adecuados en embarazo. Comúnmente prescrito en rinitis alérgica durante el embarazo. No causa prolongación clínicamente significativa del intervalo QT.	No se sabe si cruza placenta. No se conoce si es terotógeno.	Entra a leche materna. Irritabilidad es la reacción secundaria comúnmente descrita en neonatos cuyas madres utilizan este fármaco.

>> Sigue

Cuadro 8.10. Continuación.

Diphenhy-dramina Clasificación B	No hay estudios adecuados en embarazo. Adyuvante útil en mujeres con reacciones alérgicas a anestesia local, laminaria y albúmina en suero. Útil en el tratamiento para migraña.	Cruza placenta. No se evidencia aumento de riesgo fetal si es administrado durante cualquier momento de la gestación. Puede causar depresión neonatal si es administrada durante el parto.	No se sabe si entra a leche materna. Irritabilidad es la reacción secundaria comúnmente descrita en neonatos cuyas madres utilizan este fármaco.
-------------------------------------	--	--	---

* Consideraciones.

Antivirales

El uso de antivirales durante el embarazo ha aumentado en las últimas décadas con la aparición del VIH. Los agentes antivirales inhiben la replicación viral actuando sobre los substratos de DNA o de RNA de la célula huésped. Su acción teratogénica varía de fármaco en fármaco^{1, 2, 8-11}.

Cuadro 8.11. Antivirales. Clasificación, consideraciones maternas, fetales y en lactancia.

Antivirales	*Maternas	*Fetales	*Lactancia
Aciclovir Clasificación B	Sospecha de virus de herpes debe ser confirmada por medio de pruebas serológicas. Tratamiento de herpes genital con este fármaco durante el embarazo no es curativo pero reduce la duración de los síntomas y el desprendimiento del virus.	Cruza placenta. Concentración en fluido amniótico. Los estudios no muestran aumento en malformaciones en exposición durante el primer trimestre.	Se secreta y alcanza concentración en leche materna. Se considera compatible con lactancia materna.

* Consideraciones..

Corticoesteroides

Los corticoesteroides han sido relacionados con aumento en la aparición de labio hendido, pero se necesita investigar más sobre los efectos teratológicos que estos puedan causar.

En el uso de corticoesteroides durante el embarazo es de importancia el seguimiento a la madre por los efectos adversos que estos pueden ejercer sobre ella^{1,2,8-11}.

Cuadro 8.12. Corticoesteroides. Clasificación, consideraciones maternas, fetales y en lactancia.

Corticoesteroides	*Maternas	*Fetales	*Lactancia
Prednisona Clasificación C	No hay estudios adecuados en embarazo. En varias pruebas se ha evidenciado que su uso con aspirina en mujeres con síndrome antifosfolípido hay mayor tasa de pérdidas a comparación de heparina y aspirina.	Placenta humana metaboliza prednisona reduciendo exposición fetal en un 10% del nivel materno.	No se sabe si pasa a leche materna. Compatible con lactancia.
Betametasona Clasificación C	Utilizada para acelerar la madurez pulmonar fetal.	Cruza placenta humana y mejora el resultado perinatal en embarazos pretérmino. Algunos estudios sugieren que altera la respiración fetal.	No se sabe si el tratamiento en madres aumenta concentración de cortisol en leche materna.
Dexametasona Clasificación C	Utilizada para acelerar la madurez pulmonar fetal. Antiemético efectivo después de anestesia para la terminación de un embarazo.	Cruza placenta humana y mejora el resultado perinatal en embarazos pretérmino. Bloqueo completo del corazón fetal ha sido tratado efectivamente con este fármaco. Puede prevenir o disminuir virilización debido a hiperplasia adrenal congénita.	No se sabe si el tratamiento en madres aumenta concentración de cortisol en leche materna.

* Consideraciones.

Anticoagulantes

Los anticoagulantes como la heparina se caracterizan por ser de alto peso molecular y de alta polaridad, lo cual produce que estos no sean capaces de atravesar la placenta, razón por la cual no se encuentra asociación con anormalidades fetales. En el caso de anticoagulantes de bajo peso

molecular como la enoxaparina, se cree que tampoco cruzan placenta y tampoco se ha encontrado asociación con malformaciones fetales.

La warfarina y los derivados de la cumarina causan malformaciones congénitas y no deben ser utilizados en el embarazo (Ver: Derivados de la cumarina)^{1, 2, 8-11}.

Antibióticos

Los antibióticos son utilizados durante el embarazo para tratar múltiples patologías entre las cuales se encuentran infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario. El manejo, uso y toxicidad de estos varía de antibiótico en antibiótico^{1, 2, 8-11}.

Cuadro 8.13. Antibióticos. Clasificación, consideraciones maternas, fetales y en lactancia.

Antibióticos	*Maternas	*Fetales	*Lactancia
Penicilina G Clasificación B	Las penicilinas y sus derivados como las cefalosporinas y la ampicilina son seguras durante el embarazo.	Cruzan placenta. Mucha experiencia en su uso clínico.	Hay indicios en leche materna. Se cree que la exposición es mínima en madres cuyo tratamiento incluye este fármaco.
Tetraciclinas Clasificación D	Antibióticos de amplio espectro que son generalmente evitados durante el embarazo por sus consideraciones fetales Tratamiento alternativo para gonorrea, sífilis, listeria monocitogenes, especies de clostridium y especies de actinomices. Condiciones de alto riesgo que requieran el tratamiento de vaginosis bacteriana con clindamicina oral y eritromicina, incluye mujeres embarazos pretérmino previos asociados a cervicitis sintomática, índice de masa corporal menor a 19,8 y mujeres con evidencia de endometritis antes del embarazo.	Cruzan placenta. Puede causar una decoloración amarillo, café, gris de los dientes permanentes. Tetraciclina aplicada tópicamente alcanza niveles sistémicos clínicamente relevantes. Oxitetraciclina está asociada con aumento en el riesgo de defectos del tubo neural, paladar hendido y defectos cardiacos. Tratamiento con derivados de la tetraciclina tienen poco riesgo teratogénico.	Pasa a leche materna. Considerada compatible con lactancia.

>>Sigue

Cuadro 8.13. Continuación.

<p>Ciprofloxacina Clasificación C</p>	<p>Antibiótico bactericida cuyo uso es recomendado cuando el tratamiento con penicilinas ha sido inefectivo en el tratamiento de gram negativos o de segunda línea contra tuberculosis multiresistente.</p> <p>Profilaxis para mujeres asintomáticas, embarazadas expuestas a b anthracis y tratamiento de la fiebre Q durante el embarazo.</p> <p>Infecciones urinarias resistentes.</p>	<p>Sólo pequeñas fracciones de fluoriquinolonas cruzan placenta.</p> <p>Tratamiento de corta duración con Ciprofloxacina parece no producir efectos adversos en el feto.</p> <p>Trovafloxacina cruza placenta, pero parece no estar asociada con el aumento de riesgo de malformaciones o problemas musculoesqueléticos.</p> <p>No hay reportes clínicamente significativos de disfunciones musculoesqueléticas en niños en útero. Debido a que estos estudios incluían una muestra pequeña se debe hacer un mayor seguimiento e imagenología por resonancia magnética.</p>	<p>Se concentra en leche materna.</p> <p>Hay reportes de colitis pseudo-membranosa por clostridium difficile en neonatos de madres que son tratadas con este medicamento.</p>
---	---	---	---

>> Sigue

Cuadro 8.13. Continuación.

<p>Metronidazol Clasificación B</p>	<p>Usado en el embarazo para tratar vaginosis bacteriana, tricomoniasis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis por <i>C. difficile</i>, e infecciones anaeróbicas y protozoicas.</p> <p>Tratamiento en mujeres con vaginosis bacteriana asintomática, pero sin nacimientos pretérmino previos, no altera el riesgo de partos pretérmino.</p> <p>Mujeres con parto pretérmino en asociación a vaginosis bacteriana sintomática tienen menor riesgo de parto pretérmino recurrente cuando son tratadas con clindamicina o eritromicina pero no con metronidazol.</p> <p>Metronidazol falló en prevenir parto pretérmino en mujeres con tricomoniasis asintomática.</p> <p>En varios estudios está asociado con aumento en la tasa de partos pretérmino.</p>	<p>Cruza placenta.</p> <p>No parece tener efectos teratogénicos cuando se usa en las dosis recomendadas.</p>	<p>Se excreta en leche materna.</p> <p>Se debe evitar durante la lactancia. Si fuera necesario su uso, se debe suspender la lactancia durante 24 horas, tras la administración de una dosis única de 2g.</p>
---	---	--	--

>> Sigue

Cuadro 8.13. Continuación.

<p>Nitrofurantoina Clasificación B</p>	<p>Segura y efectiva para tratamiento de bacteriuria asintomática, así como infecciones agudas recurrentes del tracto urinario.</p> <p>Tasas de resistencia son menores que un 10%.</p> <p>Mujeres con infecciones recurrentes del tracto urinario son candidatas para profilaxis de antibióticos por largos periodos.</p> <p>Reacciones pulmonares agudas a la droga, mediadas por el sistema inmune son raras pero pueden ser mortales.</p> <p>Pacientes con deficiencia de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa pueden experimentar reacciones hemolíticas.</p> <p>Pielonefritis ocurre en aproximadamente un 7% de mujeres a pesar de un tratamiento adecuado.</p>	<p>No se sabe si cruza placenta.</p> <p>Se considera generalmente compatible con el embarazo.</p> <p>No hay evidencia de teratógeno humano</p> <p>Aunque está contraindicado durante el parto y en recién nacidos, no hay casos bien documentados de reacciones hemolíticas en neonatos.</p>	<p>Transportado activamente a leche materna.</p> <p>Experiencia clínica sugiere que ingesta materna oral no está asociada con eventos adversos neonatales.</p> <p>Preocupación por mujeres en lactancia, tratadas terapéuticamente si tienen historia familiar de deficiencia de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa o sensibilidad a esta droga.</p>
<p>Azitromicina Clasificación B</p>	<p>Tratamiento de elección para clamidia.</p> <p>Utilizado en combinación con artesunato para profilaxis de malaria.</p> <p>Inefectivo reduciendo colonización al tracto genital bajo con ureaplasma urealyticum en mujeres con parto pretérmino.</p> <p>Combinado con doxiciclina reduce el riesgo de endometriosis postcesárea.</p>	<p>Menos del 3% que es administrada cruza placenta.</p> <p>No hay efectos adversos reportados en humanos.</p>	<p>Pequeñas dosis son excretadas en leche materna de manera dosis dependiente.</p> <p>Efectos adversos neonatales no han sido reportados.</p>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cunningham, F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Gilstrap L, Wenstrom K. Williams' Obstetrics. 22th. edition. 2005.
2. Delgado, Alberto. Anatomía humana funcional y clínica. Facultad de Salud, Universidad del Valle. 1a. edición. 2001.
3. Netter F. Atlas of Human Anatomy. Elsevier. 4th. edition. 2006.
4. Snell, RS. Anatomía clínica para estudiantes de medicina. McGraw-Hill. 6a. edición. 2001.
5. Botero J, Henao G, Jubiz A, Obstetricia y ginecología. Fondo editorial de la CIB. 8a. edición. 2008.
6. Ahued J, Fernández C, Bailón R. Ginecología y obstetricia aplicadas. Manual Moderno. 2a. edición. 2003.
7. Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard IE. Danforth's obstetrics and gynecology. Lippincott Williams and Wilkins. 10th. edition. 2008.
8. Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham G. Williams' Gynecology. McGraw-Hill. 23th. edition. 2008.
9. Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology Text and Atlas. McGraw-Hill. 11th. edition. 2005.
10. Kierszenbaum, Abraham. Histology and cell biology: An introduction to pathology. Elsevier. 2007.
11. Sadler TW. Langman's medical embriology. Lippincott Williams and Wilkins. 11th. edition. 2009.
12. Moore, Keith; Persaud, T.V.N. Embriología clínica. McGraw-Hill. 8a. edición. 2008.