

El uso de algunos fármacos y sus riesgos durante el embarazo

Efraín Vázquez-Benítez*

Con frecuencia el médico general y casi todos los especialistas se ven ante la necesidad de atender a una mujer embarazada por diversos motivos y se encuentran, o ella misma les plantea, la inquietud de si los medicamentos que puede requerir en su situación presente tienen algún efecto peligroso o indeseable sobre el producto en gestación o sobre la estabilidad del embarazo mismo, o aun sobre la calidad de la lactancia, o si tendrán efecto sobre el recién nacido a través de la leche materna. El interés sobre esta temática se hizo particularmente álgido a partir de la llamada "tragedia de la talidomida" que dio lugar al nacimiento de productos con focomelia. Como protección ante posibles responsabilidades legales, la mayoría de los medicamentos llevan la leyenda de "No se use durante el embarazo" misma que frecuentemente causa angustia innecesaria en la embarazada si no se le da una explicación previa y se le hace una justificación al respecto.

Con motivo de padecimientos previos al embarazo, otros concurrentes o derivados del mismo, se calcula conservadoramente que casi toda mujer embarazada recibe un promedio de siete medicamentos durante la gestación, frecuentemente en mayor número y más de alguna vez sin tomar en cuenta la presencia del "paciente intrauterino" que sufre las consecuencias indirectas de sus efectos.

Es conocido que en la mujer embarazada cambian muchos aspectos de la farmacocinética de los fármacos, por ejemplo, por retardo en la absorción, alteraciones en las proteínas plasmáticas, modificaciones en la depuración renal o en la conjugación hepática y eliminación biliar, etc, todo lo cual trae

diferencias en la "biodisponibilidad con relación" lo establecido para la mujer no embarazada, así como en la posibilidad de metabolitos intermedios que pueden ser riesgosos.

Algunos fármacos modifican el flujo sanguíneo útero-placentario y con ello la oxigenación fetal. Otros pasan al producto a través de la llamada "barrera placentaria", sea por difusión simple dependiente del gradiente de concentración, otros por transporte activo y, otros más, son **metabolizados** por el trofoblasto y llegan a la circulación fetal como metabolitos diferentes del original.

Ya en el embrión o feto hay que considerar que sus proteínas plasmáticas son diferentes de las del adulto, por lo que sus propiedades de transporte y adsorción son también distintas. La capacidad metabólica de los tejidos **fetales** (particularmente el hígado y los riñones) es también menor que la del adulto y, por ejemplo, la llamada "barrera **hemato-encefálica**" que en el adulto impide o limita la llegada de fármacos al sistema nervioso central no existe o es muy permeable en el producto de gestación. Un elemento más a considerar es que el fármaco o sus metabolitos, depurados por el riñón fetal, se excretan por la micción hacia el líquido amniótico y de ahí son deglutidos para establecer una **recirculación** que prolonga sus efectos en el producto más allá de lo que probablemente fuera deseable o controlable.

Un fenómeno más que complica la situación es que la susceptibilidad celular a los **efectos farmacológicos** es cambiante con la edad del embrión o feto siendo, por lo tanto, más riesgosa la acción mientras más temprana sea la exposición a los mismos.

*Académico titular.

Correspondencia y solicitud de sobres: Departamento de Ginecología y Obstetricia, Policlínica Angel Urraza, Piso 4, Hospital Español de México, Av. Ejército Nacional 613, Col. Granada, 11520, México, D.F.

En fase muy inicial del desarrollo puede ser letal y producir muerte embrionaria y aborto; tales el caso de la mayoría de los antimetabolitos y citotóxicos usados en oncología médica. En el período de organogénesis existe el riesgo de malformaciones congénitas de mayor gravedad mientras más tempranas; podría citarse el caso del bocio congénito originado en la administración de medicamentos antihipotiroideos a la madre o la tireoide congénita si por error se administró yodo radioactivo. Los diuréticos tiazídicos actúan sobre el riñón fetal, por lo que algunos casos de polihidramnios se han atribuido a poliuria del feto. Finalmente, algunos fármacos pueden tener efectos en el neonato e incluso pueden manifestarse en forma muy tardía, como el retraso en el crecimiento si la madre recibió, por ejemplo sulfato de magnesio por más de 20 días como uteroinhibidor, o el caso de mujeres jóvenes que desarrollaron adenocarcinoma de células claras de vagina cuando sus madres habían sido tratadas durante el embarazo con dietilestilbestrol, que se usó en dosis crecientes conforme crecía el embarazo (hasta de 50 mg diarios, por 20 a 30 semanas) lo cual, se pensaba, que mejoraba el pronóstico del embarazo en madre diabética o estabilizaba las amenazas de aborto. Esto requiere agregar que la peligrosidad teratogénica de los fármacos, depende también importantemente de la dosis y duración de su administración.

Como una guía aproximada de las malformaciones iatrógenas variables según la edad, y en forma muy esquemática puede establecerse la siguiente cronología en semanas a partir de la fecundación: salvo la acción de los citotóxicos, que afecta desde los gametos, la teratogenicidad se establece a partir de la aparición de la circulación embrionaria (cuatro semanas postconcepción) que es cuando el fármaco puede alcanzar concentraciones significativas en los tejidos del embrión. De ahí en adelante la máxima susceptibilidad genérica de los diversos órganos y aparatos corresponde a las siguientes edades:

Aparato cardiovascular:	2 a 7 semanas
Sistema Nervioso Central:	2 a 40 semanas
Ojos:	2 a 7 semanas
Miembros:	2 a 6 semanas
Genitales internos:	5 a 10 semanas
Genitales externos.	6 a 24 semanas

En generales aceptado que los datos obtenidos por experimentación animal no son siempre extrapolables al ser humano, pero esto es particularmente válido en el tema de la posible teratogénesis de los medicamentos pues, por ejemplo, la citada talidomida no fue teratogénica en la fase del estudio prehumano. En los años recientes se han publicado periódicamente listas de los productos farmacéuticos disponibles, sujetándolos a la siguiente clasificación en cinco categorías según su potencial teratogenicidad.

Categoría A: fármacos de los cuales hay estudios bien controlados en la especie humana, y no han demostrado ser teratogénicos.

Categoría B: fármacos de los que hay estudios en animales que no demostraron teratogénesis, pero no hay estudios válidos hechos en la mujer, o bien, hay datos de teratogénesis en animales, no comprobados en estudios controlados en la mujer.

Categoría C: hay estudios en animales que demostraron teratogénesis y, además, se carece de estudios bien controlados en la mujer, o bien, no existen estudios apropiados, en ninguna especie.

Categoría D: los estudios bien controlados han demostrado efectos teratogénicos en la mujer, pero los beneficios potenciales del medicamento, por su especificidad o potencia, justifican el riesgo. o bien, no hay otra alternativa.

Categoría X: se ha demostrado en forma definitiva teratogénesis en animales o en la mujer y, además, el posible beneficio no justifica los riesgos, o existen alternativas menos peligrosas.

A manera de ejemplos, entre los medicamentos muy frecuentemente empleados, y clasificados como acaba de decirse, se pueden citar los siguientes:

Acetaminofén	B	Amikacina	C
Anfetaminas	X	Amilorida	B
Aminofilina	C	Aminoglucósidos	C
Amitriptilina	C	Ampicilina	C
Antihistamínicos	C	Aspirina	C
Benzodiacepinas	C	Cefalosporinas	B
Citotóxicos	X	Cloramfenicol	C

Corticoides	C	Cumarínicos	X
Digitálicos	B	Eritromicina	B
Ac. etacrínico	D	Fenacetina	B
Fenobarbital	B	Furosemda	C
Hidantoína	D	Hidroclotiazida	D
Insulina	B	Lincomicina	C
Litio	X	Sulfato de Mg	B
Meperidina	B	Metildopa	B
Ac. lisérgico	X	Metoclopramida	B
Morfina	B (x)	Naproxen	C
Nitrofuranos	B	Nistatina	B
Penicilinas	B	Propranolol	C
Radionúclidos	X	Rifampicina	C
Sulfonamidas	C	Tetraciclina	C
Tricnatos	D	Tioureas	D
Trimetoprim	C		

Parece innecesario tocar aquí lo referente a las farmacodependencias, pues sus efectos son del dominio público, pero si cabe una breve referencia a dos adicciones socialmente muy difundidas y frecuentemente aceptadas como "normales": el alcohol y el tabaco. El alcoholismo severo y consuetudinario a lo largo del embarazo puede dar lugar al llamado "síndrome feto-alcohol", muy grave y caracterizado por retardo en el crecimiento, severa deficiencia mental y una facies muy característica. Hay otros defectos menos claramente definidos, sobre todo de aspecto disfuncional, estimándose que en países industrializados es un problema que afecta a tres por mil de los nacidos vivos. Hay mucha controversia respecto a los bebedoras leves, pues algunas de las encuestas realizadas toman como positivo el consumo de dos bebidas al mes, mientras que otras lo consideran significativo cuando sobrepasa dos bebidas al día o 45 al mes.

De los varios de miles de productos identificados en el humo de tabaco, sólo dos han sido bien estudiados: la nicotina, de la cual la fumadora absorbe 1 mg por cigarrillo y el monóxido de carbono, con efectos acumulativos con la repetición.

La nicotina tiene efectos vasculares en la circulación uterina y, pasando a la fetal produce isquemia y daños en el endotelio vascular cuando menos de las arterias umbilicales, comparables a los de la aterosclerosis del adulto. Se induce también bradicardia fetal y reducción de los movimientos respiratorios, que son interpretados como indicios de hipoxia atribuible a la mala circulación placentaria y a la carboxihemoglobina circulante. Están bien demostradas una disminución del peso al nacer, una mayor frecuencia de placenta previa y desprendimiento prematuro de la placenta **normoinsera**, así como un incremento en la frecuencia del "síndrome de muerte súbita del recién nacido". Aunque en menor proporción, se ha inculcado también de cosas semejantes al tabaquismo "pasivo".

A manera de resumen, puede concluirse que antes de prescribir casi cualquier medicamento a una mujer en edad fértil, es obligado asegurarse de si existe la posibilidad de que esté embarazada; en caso de duda proceder con cautela y, en caso afirmativo, pensar muy bien la gravedad de las indicaciones, y los riesgos potenciales, pues de no tomar en cuenta debidamente al "paciente intrauterino" pueden tenerse resultados muy lamentables.

Referencias

- Briggs GG, Budeudorter TW, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 2nd. ed. The Williams & Wilkins Co. Baltimore, 1988.
- Friedman JM, Little BB, Brent RL, Cordero JF, Hanson JW, Shepard TH. Potential human teratogenicity of frequently prescribed drugs. *Obstet Gynecol* (1990)75; 594-599.
- Soderegger TB. Perinatal substance abuse. *John Hopkins University Press*. Baltimore 1992.
- Population Reports. Tabaco-Riesgos para la salud y la reproducción humana. (Population Information Program, Serie L No. 1). The Johns Hopkins University. Baltimore 1979.
- García-Baltasar J, Cravioto Q, García de la Torre G. Efectos nocivos del tabaco durante el embarazo y en la salud del niño. *Epidemiología* (1996)13;(No. 17)1-2.