

**Fecha: 12 de Mayo de 2010**

**Nombre: Dr Jaime Balbín Llanco R1**

**Tipo de Sesión: Seminario**

## **FARMACOLOGIA EN EL EMBARAZO -PARTO Y LACTANCIA**

EL empleo de medicamentos constituye la forma de atención a la salud más frecuente. Dentro de los principales consumidores de fármacos se encuentran las mujeres durante la gestación, en trabajo de parto y durante la lactancia. Doering y Stewart (1978) observaron que, en promedio, las mujeres embarazadas consumen once diferentes medicamentos durante los nueve meses del periodo prenatal y entran en contacto con siete distintos tipos de fármacos durante el trabajo de parto. Según Pagliaru, aproximadamente un 90% de las puérperas usan alguna medicación durante la primera semana del puerperio. Existen estudios multicéntricos en diferentes partes del mundo para evidenciar la cantidad de fármacos usados durante el embarazo, así está el realizado por el Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano de la OPS/OMS, el Grupo de Trabajo DUP de España, El estudio realizado por la Sociedad Canadiense, el Estudio Pegasus en Europa y otros. En el realizado por el Grupo Español por ejemplo sobre 1371 gestantes se encontró que el 7% no tomaba ningún medicamento, el 45% tomaba 3 o más, y de estos el 39% eran medicamentos de dos o más principios activos. La prescripción era ya sea por prescripción médica para tratamiento de patologías maternas o bien por auto prescripción para el alivio de síntomas. Además de los suplementos vitamínicos y minerales (60%), los productos más utilizados fueron: para anemia en 36%, tratamiento de las náuseas y vómitos en 14% y la dispepsia en 17%. Entre otros destacan los analgésicos, antiácidos, antieméticos, antihistamínicos, antimicrobianos, tranquilizantes, hipnóticos, diuréticos y corticoides. Casi todos los fármacos acceden al territorio placenta-feto, estos por lo tanto pueden ejercer efectos **no deseados o adversos** a través de su acción directa fetal, sobre la placenta (constricción de vasos) que alteran el intercambio materno fetal, sobre el útero o

sobre la dinámica bioquímica de la madre. Las consecuencias peores temidas son las **teratogénias** en el feto, definiéndose a este fenómeno como la alteración morfológica, bioquímica o funcional producida en el embarazo y es detectada en el nacimiento o posteriormente en el futuro.

Aproximadamente del 2-3% de los recién nacidos presentan anomalías congénitas y de estas el 2-5 % se debe a fármacos los mismos que deben actuar en el momento determinado en un embrión susceptible, a dosis suficientes y en un momento determinado de su desarrollo.

Recordemos algunos antecedentes famosos que marcan la historia teratogénica de la farmacología:

- En 1960 se registró en Alemania Occidental un incremento en el número de recién nacidos con malformaciones en las extremidades. Los individuos afectados tenían amelia (ausencia de extremidades) o diferentes grados de focomelia (reducción de las extremidades), más en los brazos que en las piernas y comprometiendo ambos lados. Si bien, se observaron cardiopatías congénitas, anomalías oculares, intestinales y renales, así como malformaciones del oído externo, los defectos en las extremidades constituían la alteración característica. En 1961, Lenz y Mc Bride, trabajando independientemente, uno en Alemania y el otro en Australia, identificaron al sedante talidomida como el agente causal.<sup>6,7</sup> La talidomida se introdujo en 1956 por la Chemie Grunenthal como un hipnótico sedante, empleado a través del mundo como inductor del sueño y para disminuir la náusea y el vómito durante el embarazo, sin toxicidad aparente o potencial adictivo en humanos. Después de que se estableció la asociación, la talidomida fue retirada del mercado a fines de 1961, dejando un número estimado entre 6 a 7 mil casos de embriopatía provocada por el fármaco.

- El dietilestilbestrol (DES) es un estrógeno sintético no esteroide que fue ampliamente utilizado desde los años cuarenta hasta la década de los años setenta en los Estados Unidos con el objeto de prevenir problemas reproductivos tales como parto prematuro, muerte fetal intrauterina y toxemia. Entre 1966 y 1969, siete mujeres jóvenes con edades entre 15 y 22 años fueron vistas en el Hospital General de Massachusetts con adenocarcinoma de células claras de la vagina. Este tumor no había sido observado en mujeres menores de 30 años. En un estudio epidemiológico de casos control con la exposición a DES durante el primer trimestre del embarazo. El uso materno de DES antes de la 8a. semana de gestación parecía una condición necesaria para la inducción de anomalías del tracto genital en el producto. Además, la incidencia de alteraciones benignas en la vagina y el cérvix se estimó tan alta como del 75 por ciento. En los productos masculinos de los embarazos expuestos a DES se observó una alta incidencia de quistes del epidídimo, testículos hipertróficos, microfalo, varicocele e induración capsular junto con alteraciones en la calidad del semen.

- Desde la descripción del síndrome alcohólico-fetal (SAF) por Jones y Smith en el inicio de los 70 se han reportado cientos de estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales de los efectos de la exposición a etanol durante la gestación. El SAF comprende dismorfismo craneofacial, retardo en el crecimiento intrauterino y posnatal, retardo psicomotriz y del desarrollo intelectual y otras anomalías menores y mayores. Asociado con el SAF se estima un nivel de consumo materno mínimo de 90 mL de alcohol absoluto/día. Al parecer se asocian bajas cantidades de consumo materno de alcohol con

retardo en el crecimiento intrauterino y posnatal, mientras que un consumo alto se vincula a un incremento en el riesgo de malformaciones y muerte fetal. Si el feto sobrevive, los efectos congénitos más graves relacionados con la exposición fetal al alcohol son los que afectan al sistema nervioso central. Las anomalías anatómicas que han sido detectados en cerebros de recién nacidos muertos, hijos de madres alcohólicas de acuerdo con estudios de autopsia, incluyen hidrocefalia, ausencia del cuerpo calloso y migración anormal de las células nerviosas y gliales de soporte.

el conocimiento en este campo relativo a los productos de reciente introducción en el mercado, así como el de aquellos que se emplean con una frecuencia baja, hace imposible descartar que en ciertas circunstancias algunos de ellos puedan tener un efecto teratogénico.

## **PRINCIPIOS FARMACOCINÉTICOS EN EL EMBARAZO-¿COMO LA FISOLOGIA MATERNA-FETAL TIENE INFLUENCIA SOBRE LA BIODISPONIBILIDAD DE UN FÁRMACO?**

Los cambios farmacocinéticos durante el embarazo deben considerarse en el contexto de una unidad integrada de múltiples compartimentos: madre-placenta-membranas extraamnióticas-líquido amniótico-feto. Cada uno tiene funciones propias, con características genéticas o celulares y controles diferentes. La mayor parte de los estudios de disposición materno-fetal de fármacos proviene de estudios realizados utilizando el modelo animal como por ejemplo el de **oveja embarazada**. Actualmente también se realizan investigaciones sobre propiedades farmacológicas en cultivos de células trofoblásticas o trofoblastos.

La fisiología materna y fetal ejercen sin duda una influencia compleja sobre la biodisponibilidad de un fármaco y, por lo tanto, sobre la respuesta a la terapia. Cuando a la madre se le administran fármacos por vía intravenosa, la concentración en el plasma fetal se incrementa debido a que se establece un gradiente materno-fetal con tendencia al equilibrio, momento que coincide con el pico de la concentración fetal. Conforme el fármaco se depura del plasma materno, el gradiente de difusión se revierte y la concentración fetal declina. Así, los niveles fetales de un fármaco dependen no sólo de la transferencia placentaria sino también de la velocidad de eliminación materna del fármaco. Si la velocidad de transferencia placentaria es más lenta con relación a la velocidad en la que el fármaco se elimina de la madre, entonces las concentraciones del fármaco no alcanzarán niveles altos en el feto. La velocidad y extensión de la distribución del fármaco al feto puede modificarse por la vía de administración a la madre, siendo menor la exposición con la vía intramuscular en relación a la vía intravenosa. Cuando los fármacos se administran repetidamente a la madre, la concentración de la droga alcanza un estado estable tanto en la madre como en el feto. De aquí que bajo condiciones de

estado estable o estacionario, además de la permeabilidad placentaria y la eliminación materna de fármacos, sea importante considerar la unión a proteínas y la eliminación fetal del fármaco. El feto es un sitio de localización o fijación, metabolismo y excreción seleccionado. Además de un sitio para la acción de una sustancia química, puede constituir un depósito.

Se debe considerar la posibilidad de que el fármaco y sus metabolitos se excreten por el riñón fetal y, por tanto, recirculen del feto a la orina y de ésta al líquido amniótico, a la vía gastrointestinal o piel fetal (el feto humano produce 15 a 20mL/h de orina y deglute 5 a 7 mL/h de líquido amniótico). En consecuencia, el líquido amniótico puede funcionar como un reservorio, especialmente para metabolitos polares. Para cada fármaco está determinada por las características de eliminación materna, lo cual sugiere que la depuración placentaria es la vía predominante de eliminación fetal de fármacos liposolubles. Por otra parte, se ha demostrado que la placenta tiene la capacidad de metabolizar fármacos a compuestos más activos o tóxicos; también puede actuar como un depósito. Por tanto, es posible que la placenta module la eliminación del fármaco produciendo metabolitos y reteniendo grandes cantidades para su liberación de regreso al feto. No se puede suponer que todos los fármacos se transferirán rápidamente a la madre; más bien, es posible que estos agentes se distribuyan de preferencia a los órganos fetales, por ejemplo al encéfalo, con base en su liposolubilidad y fijación específica en sitios receptores fetales. Muchos receptores en el sistema nervioso central y otros órganos fetales aparecen tempranamente durante el desarrollo.

### **UNIDAD MADRE -PLACENTA-FETO**

Analizemos como influyen las características de cada uno de estos componentes de La Unidad Materno-fetal en la farmacocinética de los fármacos:

#### **A) LA MADRE**

Durante el embarazo la absorción de los fármacos administrados por vía oral se modificará debido a la combinación tanto del retraso en el vaciamiento gástrico como la disminución de la motilidad intestinal. La consecuencia de un vaciamiento gástrico más lento puede ser una reducción en el ritmo de absorción del fármaco, en relación con el retardo en el ingreso al intestino delgado. El paso más lento a través del intestino delgado puede, sin embargo, aumentar la absorción de ciertos fármacos. La absorción en sitios diferentes al tracto gastrointestinal también puede afectarse; por ejemplo, la absorción pulmonar se incrementa como resultado de un incremento en la superficie y en el flujo sanguíneo. El volumen aparente de distribución de varios fármacos se incrementa durante el embarazo conforme se expande el volumen plasmático, aproximadamente un 40-50%,

desde el inicio de la gestación hasta alcanzar su punto máximo a las 32 semanas. Se presentan cambios concomitantes en el gasto cardiaco y en la tasa de filtración glomerular. La expansión del volumen aparente de distribución junto con un incremento en la depuración renal lleva a una disminución en la concentración materna circulante del fármaco. El flujo sanguíneo hepático permanece constante, de modo que el porcentaje del gasto cardiaco total destinado al hígado disminuye, con lo que puede reducirse el metabolismo de primer paso hepático de algunos fármacos, lo que puede provocar una elevación en su concentración plasmática. La colestasis se desarrolla frecuentemente durante el embarazo y puede causar una disminución en la depuración de fármacos que sufren excreción biliar.

### **B) LA PLACENTA**

La transferencia placentaria de casi todas las drogas y agentes xenobióticos se atribuye principalmente a la **difusión**. Para las drogas lipofílicas, su transferencia estará principalmente limitada por el flujo sanguíneo. Para las drogas hidrofílicas, la transferencia depende del paso restringido a través de canales y en consecuencia dependen directamente de su peso molecular. *En general, los fármacos solubles en agua con un peso molecular menor de 800 daltones parecen transferirse por difusión.*

Los procesos básicos por los que una sustancia atraviesa la placenta y accede al feto son muy semejantes a los que ocurren en los adultos. La ecuación de Fick describe la transferencia de sustancias por difusión simple:  $\text{Velocidad de difusión} = D \times D_c \times A/d$  Donde  $D$  es la constante de difusión de la droga,  $D_c$  es la concentración del fármaco a través de la placenta (*concentración plasmática materna-concentración plasmática fetal*);  $A$  es el área a través de la que ocurre la transferencia, y  $d$  es el grosor de la membrana. Durante la fase de crecimiento placentario, la superficie vellosa periférica se incrementa de 3.7 m<sup>2</sup> en la semana 25 a 11m<sup>2</sup> durante el último mes de gestación. Sin embargo, la superficie real de intercambio entre la madre y el feto disminuyen de 92 m<sup>2</sup> a 67 m<sup>2</sup> en el mismo periodo, a causa de una disminución en la densidad de microvellosidades. La distancia que separa a las sangres materna y fetal disminuye durante la gestación por una disminución en el área de sección transversal de la vellosidad desde 170 mm al inicio de la gestación hasta 40 mm en la gestación tardía. El grosor del sinciotrofoblasto disminuye de 10 mm a 1.7 mm al final del embarazo. Las membranas vasculosinciciales se desarrollan al término y es en estas regiones donde el trofoblasto adelgazado está en contacto estrecho con la pared vascular fetal. La placenta humana contiene diversos sistemas enzimáticos incluyendo aquéllos responsables de la conjugación, hidrólisis, reducción y oxidación de fármacos. Estos sistemas están involucrados principalmente con

el metabolismo de esteroides endógenos. Durante el embarazo existe un incremento importante en el flujo sanguíneo uteroplacentario, con una distribución proporcional hacia cotiledones, endometrio Y miometrio, de modo que cerca del término el flujo sanguíneo cotiledonario representa el 90% del flujo sanguíneo uterino total. Estas modificaciones seguramente afectan la difusión de fármacos a través de la placenta. La depuración placentaria está determinada por la liposolubilidad, tamaño, unión a proteínas y grado de ionización del fármaco.

### **Transportes en la Placenta**

**Difusión Simple** : utilizado principalmente para la transferencia de O<sub>2</sub> – CO<sub>2</sub>, electrolitos y nutrientes. El movimiento es proporcional a la gradiente de concentración del medicamento a través de la placenta.

**Difusión facilitada:** mecanismo de transferencia placentaria mediada por un **transportador** (carrier), pero no dependiente de energía. Permite la transferencia de compuestos endógenos como la glucosa. No utilizado para el transporte de fármacos.

#### **Transporte Activo:**

mecanismo de transferencia mediante un **transportador** (carrier) , que requiere de **energía** para transportar compuestos en contra de una gradiente de concentración.

Utilizado para el transporte de nutrientes esenciales como aminoácidos y calcio.

**TRANSPORTE POR ARRASTRE** PARA moléculas mayores(>800d).

### **FACTORES DEL FARMACO PARA ATRAVERZAR LA PLACENTA**

**Alta solubilidad en lípidos:** los fármacos liposolubles cruzan más rápidamente que los hidrosolubles

#### **Tamaño de la molécula:**

PM < de 100: transferencia rápida

PM hasta 1000 transferencia lenta

PM sobre 1000 no cruzan

**Grado de ionización:** medicamentos no ionizados a pH fisiológico, difunden más rápido que los compuestos más básicos o ácidos.

### **FARMACOS QUE NO ATRAVIEZAN LA PLACENTA**

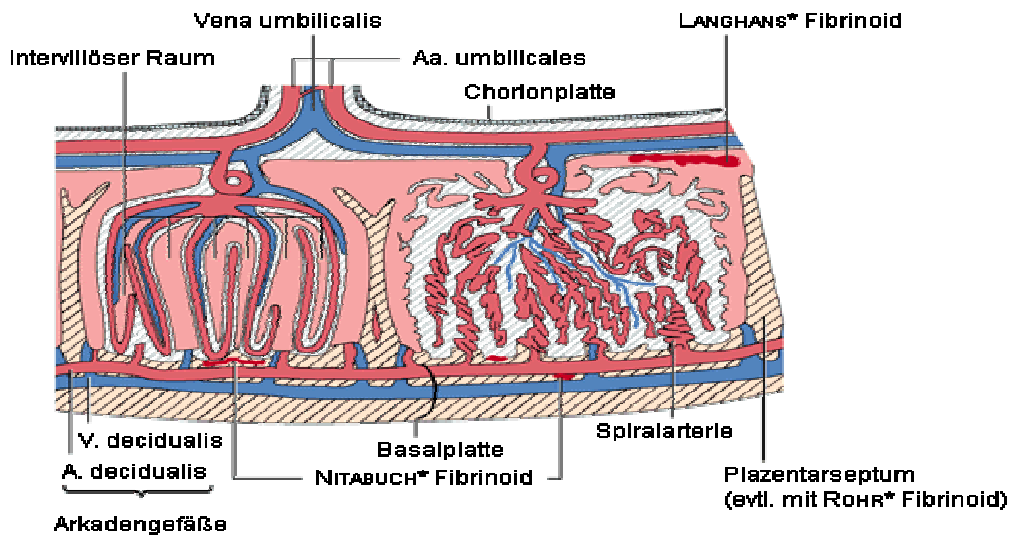
F hidrofílicos

F unidos a proteínas plasmáticas

F de alto peso molecular

– Heparina

– Insulina



### C) EL FETO

Desde la perspectiva de la distribución fetal del fármaco es conveniente resaltar que, dado que los fármacos que atraviesan la placenta llegan al feto vía la sangre venosa umbilical y que el 50% de ésta entra en la circulación hepática y el resto atraviesa el ducto venoso, entonces la mitad del fármaco transportado es susceptible de metabolismo hepático y la otra mitad ingresa a la circulación fetal directamente. La distribución de un fármaco en el feto constituye un factor determinante en el grado de exposición fetal y es en gran parte regulado por variaciones en el pH y en la unión a proteínas. Al inicio del embarazo, el pH intracelular en el feto es mayor que en la madre, lo cual resulta en el secuestro de ácidos débiles y en la acumulación potencial de fármacos ácidos en los tejidos fetales, como sucede con el ácido valproico. Conforme avanza la edad gestacional, el pH intracelular fetal se hace más ácido, con el potencial atrapamiento de bases débiles tales como el verapamil. Durante el embarazo también pueden ocurrir variaciones en la unión a proteínas fetales. La concentración de la glucoproteína ácida alfa 1, la cual une fármacos lipofílicos ácidos, disminuye en el feto en relación con la madre a lo largo del embarazo, siendo insignificante a las 16 semanas de gestación y correspondiendo a un tercio de la concentración materna al momento del parto. La albúmina, la cual se une a fármacos ácidos lipofílicos, está presente desde las semanas 12 a 15 de gestación, no obstante las concentraciones maternas superan en 3 a 4 veces las fetales. Sin embargo, conforme transcurre el embarazo, las concentraciones fetales de albúmina se incrementan en comparación con las maternas y a término son aproximadamente 20% mayores que las concentraciones maternas. Los sistemas enzimáticos fetales destinados a la biotransformación se detectan desde las semanas 5 a 8 de gestación y su actividad se incrementa hasta las semanas 12 a 14, cuando alcanza alrededor del 30% de la actividad

del adulto. No es sino aproximadamente hasta el primer año de vida posnatal que el sistema enzimático hepático se compara con el del adulto. El primer sistema que se expresa es el citocromo P450; más activo en la glándula adrenal fetal que en el hígado y también está presente en el riñón e intestino. Las monooxigenasas están compuestas de un conjunto de formas inducibles y puede dividirse en dos grupos principales de acuerdo a las sustancias que inducen su actividad: fenobarbital o hidrocarburos aromáticos policíclicos.

La alcohol deshidrogenasa se expresa durante las primeras seis semanas de gestación. Los fetos humanos generalmente tienen bien desarrolladas la actividad enzimática de conjugación, excepto por la glucuronidación, la cual continúa baja hasta poco después del término. El metabolismo fetal puede generar intermediarios tóxicos indicando la participación del feto y de su estructura genética como factores en la susceptibilidad al desarrollo de toxicidad. La presencia de fármacos en los líquidos fetales y amniótico resulta de su paso a través de la orina, la cual se excreta dentro del líquido amniótico o sacos alantoicos, por transferencia a través de la piel fetal o por transporte directo desde la madre a las membranas corioalantoicas.

### **Sensibilidad embriofetal a los fármacos a través de embarazo:**

El momento más crítico para cualquier órgano es cuando está creciendo y formando sus estructuras particulares. Los diferentes órganos tienen diferentes periodos críticos, no obstante, de que el periodo del embarazo comprendido entre los días **15 y 60** es crítico en la mayoría de los órganos. El corazón se forma principalmente durante las semanas 3 y 4, mientras que los genitales externos son más sensibles durante las semanas 8 y 9. El cerebro y el esqueleto son sensibles siempre, desde el inicio de la tercera semana hasta el final del embarazo y durante la vida posnatal.

### **Periodo pre-embrionario y de implantación**

Se considera que esta etapa es poco sensible a los fármacos, **al no existir unión circulatoria madre-feto**. Es válida la "Ley del todo o nada". Si hay daño, este es incompatible con la vida.

### **Periodo embrionario**

Primer trimestre

Organogénesis:

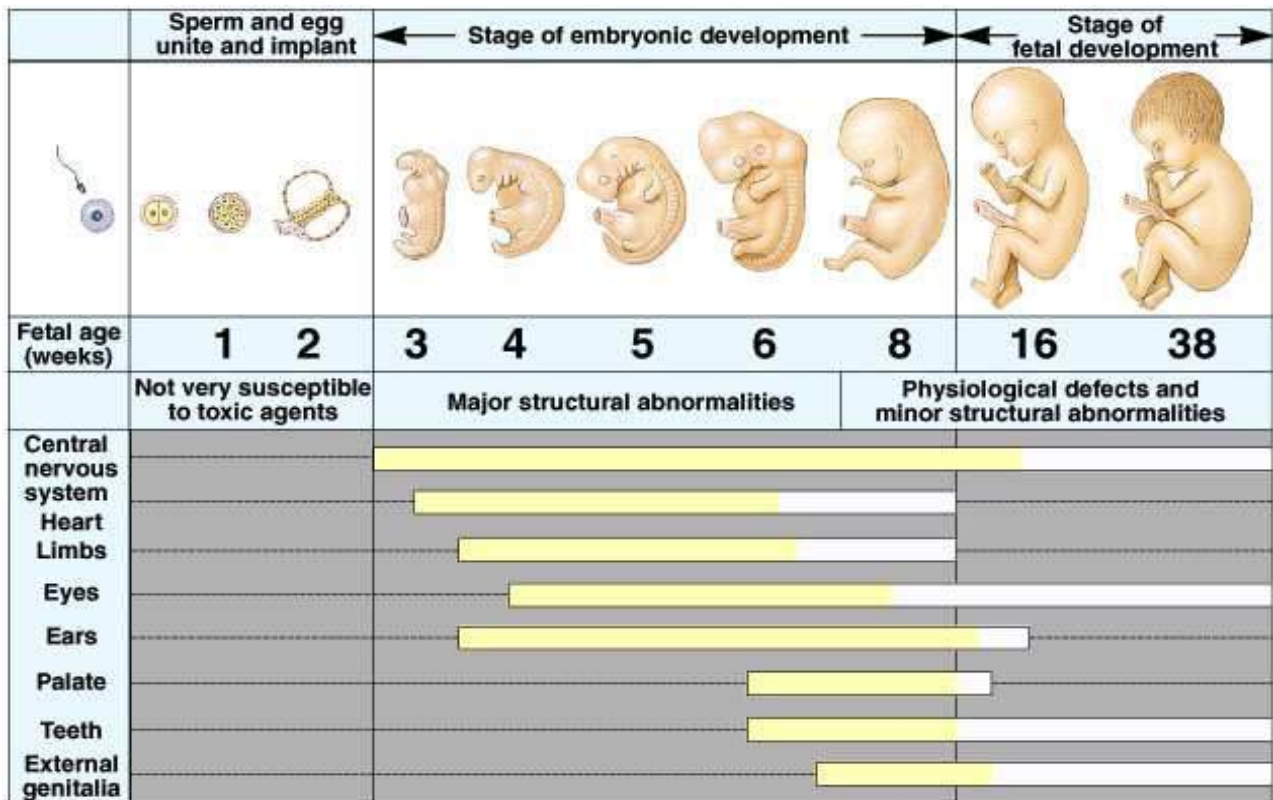
Existe más posibilidades que se produzcan **malformaciones 'estructurales'** siendo, incluso, abortivos.

### **Periodo fetal**

Segundo y el 3° trimestre

Algunos fármacos pueden afectar al **crecimiento y desarrollo funcional** del feto, originar anomalías morfológicas de menor gravedad o inducir complicaciones en el parto.





En base a este resumido conocimiento básico:¿COMO HACER HACER USO DE INFORMACIÓN ACERCA LOS MEDICAMENTOS DISPONIBLES DURANTE EL EMBARAZO – PUERPERIO Y LACTANCIA?

Aunque la información sobre el uso de fármacos en mujeres en gestación es poca en relación a ensayos terapéuticos por las limitaciones que tienen, existen datos actuales en base a estudios sobre casos únicos, estudios de casos y controles y de cohortes. Organismos como la FDA(La Food and Drug Administration) y otros organismos lo recopilan para establecer guías de uso adecuado con información amplia.

A lo largo de los años setenta hacia adelante hubo múltiples clasificaciones de fármacos en función de su riesgo teratogénico en varios países y regiones ; así tenemos algunos ejemplos como el Catálogo sueco del 78, el de la Agencia de medicamentos Alemana, el ADEC Australiano, Otros: oms 2002 .aap 7 tablas 2001, bnf, suecia 4 grupos, andalucia 4 grupos 2001, h. altamarina lacmat ,ministerio de salud de Brasil 3 gr 2000, H. R. Gutierrez Argentina 4 gr 2003, Uruguay, msp normas nacionales 1997 ,Farmanuario 4 gr 2003-2006 que catalogaron a los fármacos en distintos grupos o categorías según el riesgo para el feto o recién nacido.

Sin embargo la clasificación de más uso y aceptación **aunque no del todo completo para todo ámbito** , es el de la FDA QUE APARECIÓ POR PRIMERA VEZ EN 1979 y que otorga 5 categorías (A,B,C,D Y X) En función del riesgo teratogénico del fármaco.

Además hay otras fuentes de datos más específicos que recopilan información sobre teratogenia y uso de fármacos durante el embarazo y la lactancia(REPROTX, BOT, etc).

En españa, existen varias bases de datos sobre medicamentos como el REMEDIOS,sistema de información CONCYLIA de Castilla y León, el sistema Andaluz y otros.

Otra fuente valiosa de información lo constituyen algunos libros como el Drugs in Pregnancy and Lactation que incluye información muy detallada en base a la categorización de la FDA y tiene una codificación de niveles establecida en base a evidencias actualizadas tanto para la gestación(E1-E16) como para la lactancia(L1-L6).

Actualmente los profesionales sanitarios necesitan tomar decisiones de uso farmacológico en base a información clara y con evidencias de fuentes arriba mencionados, debido a las consecuencias médico legales derivadas del mal uso de fármacos.

En este sentido al buscar apoyo y sustento con evidencia sobre determinado fármaco a usar en este tipo de pacientes, debemos:

***“HACER USO DE UN SISTEMA DE CLASIFICACION(FDA POR EJEM)- junto a otras BASES DE DATOS ESPECIFICOS O LIBROS DE RECONOCIDA REFERENCIA(por ejem. Drugs in Pregnancy and Lactation) como complementación.”***

**EN BASE A ESTOS TENEMOS LAS SIGUIENTES CONSIDERACIONES AL PRESCRIBIR FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO:**

1. Casi todos los fármacos que entran en la circulación materna atraviesan la placenta y alcanzan al feto.
2. En el primer trimestre del embarazo no administrar fármacos a menos que se espere que el beneficio a obtener sea mayor que el riesgo teórico.
3. Demostrar la inocuidad de un principio activo es difícil; requiere de investigación exhaustiva en numerosos estudios clínicos y en el tiempo ya que los efectos nocivos pueden aparecer más allá del nacimiento, meses o años después (como el caso del dietilestilbestrol).
4. Procurar no prescribir fármacos con potencial teratógeno durante la fase lútea en la mujer en edad fértil, con vida sexual activa y sin un método confiable de planificación familiar.
5. Los efectos de un fármaco pueden no aparecer inmediatamente (dietilestilbestrol).
6. Un fármaco puede producir diferentes malformaciones y diferentes fármacos pueden producir la misma malformación.
7. Los datos derivados de estudios en animales pueden ser irrelevantes al feto humano. Si un fármaco es teratógeno para varias especies animales a dosis bajas en relación a las tóxicas, la sospecha de teratogenicidad humana es alta; pero la ausencia de efectos no constituye garantía para humanos (talidomida).
8. Aún después del primer trimestre, la exposición a algunos agentes farmacológicos puede provocar alteraciones fisiológicas y retardos en el crecimiento (etanol).
9. Un fármaco puede producir efectos embriotóxicos dentro de un rango de dosis que no sea tóxico para la madre.
- 10.-El efecto de un fármaco sobre el feto dependerá de su concentración, la edad gestacional, las propiedades físicas del agente, la variabilidad genética y otras influencias ambientales.
- 11.-Tomar en cuenta también que la clasificación de la FDA no es del todo completa para todos los medios (hay medicamentos no comercializados en EEUU pero sí en nuestro medio como el metimazol y no está clasificados en ninguna categoría).
- 12.-El 66% de los medicamentos se clasifica en categoría C, que indica la no exclusión de los riesgos sin existir evidencia lom que hace de esta información no del todo útil.

**CON ESTOS PRINCIPIOS DEBEMOS:**

- Reevaluar los fármacos consumidos con anterioridad en caso de confirmación de embarazo y lactancia
- Considerar a toda mujer en edad fértil como embarazada potencial en el momento de prescribir un fármaco
- Prescribir únicamente los fármacos estrictamente necesarios ,debemos considerar el tratamiento no farmacológico siempre que sea posible.
- Restringir de forma rigurosa la prescripción de fármacos durante el primer trimestre de gestación y las primeras semanas de lactancia

- Utilizar fármacos sobre los que existe experiencia constatada sobre su seguridad. En caso de no ser posible, utilizar la alternativa farmacológica de menor riesgo potencial.
- Evitar la utilización de nuevos fármacos sobre los que exista menor experiencia sobre su seguridad
- Utilizar la menor dosis eficaz y durante la menor duración posible
- Evitar, siempre que sea posible, la polimedicación
- Informar sobre los peligros de la automedicación
- Vigilar la aparición de posibles complicaciones cuando se prescribe un fármaco .
- Sin embargo el hecho de que un fármaco pueda tener o no una acción teratogena potencial no siempre debe impedir el tratamiento necesario en la gestante porque algunas patologías como la diabetes, la hipertensión, las psicosis, etc pueden ser más peligrosas que la indicación que ciertos medicamentos.

## **FARMACOLOGIA DURANTE LA LACTANCIA**

Después del nacimiento, un niño podría estar expuesto a través del amamantamiento a fármacos que son tomados por la madre. En un estudio de 14000 mujeres embarazadas o mujeres que amamantaban, 79% utilizaron medicamentos mientras amamantaban, con un promedio de fármacos de aproximadamente 3.9 fármacos. Las indicaciones más frecuentes son la hemorragia postparto (28,1%), el dolor (19%), la profilaxis antiinfecciosa (11%) El estudio también mostró que hay una disminución en la duración e inicio del amamantamiento cuando las mujeres requieren medicamentos después del parto. El temor general en las madres es que el fármaco llegue a la leche materna y afecte adversamente al niño. En un estudio en que mujeres que amamantaban en quienes fueron prescrito antibióticos, 22% paro la lactancia o no inicio la terapia. Es necesaria asesoría adecuada a las madres con respecto al riesgo de la terapia y la lactancia.

### **Fármacos transferidos a la leche materna.**

Aunque si bien muchas de los fármacos que son tomados por la madre son transferidas a la leche materna, la cantidad y concentración que son transferidos son mínimos y relativamente seguros para el lactante. En general se dice que al menos el 1% de la dosis del fármaco tomado por la madre va a pasar a la leche y más tarde al lactante .

En general, el epitelio alveolar es más permeable a los fármacos en la fase calostrala, la difusión simple es el mecanismo preferente y los fármacos básicos difunden más que los ácidos.

Varios factores maternos y del lactante influyen en la cantidad de fármaco transferido a la leche materna:

### **Factores Maternos**

*Dosis y duración de la terapia:*

Las dosis bajas, poco frecuentes y de corta duración son las terapias más seguras para la

lactancia, por que las dosis bajas en la leche materna exponen por menor tiempo al lactante a los fármacos. Para los fármacos contraindicados en la lactancia, debe suspenderse la lactancia, temporalmente, hasta terminar el tratamiento.

#### *Ruta de la administración.*

La biodisponibilidad y la concentración del fármaco en el suero son diferentes si el fármaco es administrado de forma oral o parenteral. Los fármacos administrados parenteralmente debido a su pobre biodisponibilidad oral podrían ser absorbidos pobremente por el lactante a través de la leche materna.

#### *Farmacocinética:*

La concentración sérica del fármaco en la madre depende de a distribución, metabolismo y excreción del fármaco por la madre. Los fármacos con una vida media prolongada podrían resultar en exposición acumulada en el lactante.

#### *Factores del Lactante*

La concentración del fármaco en la leche materna y la cantidad ingerida por el lactante por día determinan la cantidad total de fármaco ingerido por el lactante. La concentración serica del fármaco en el lactante depende de varios factores, incluyendo la habilidad del lactante para absorber, metabolizar y excretar la droga. Estos factores son influenciados por la edad gestacional del lactante y la edad postnatal. Ya que entre menos maduro este el hígado o el riñón, los infantes pretérmino son menos hábiles para metabolizar y excretar el fármaco comparado con los lactantes a termino.

#### **Valores de aclaramiento aproximado según edad**

<u>Edad post concepción</u>	<u>Aclaramiento de drogas (en relación al adulto)</u>
24-28 sem.	5%
28-34 sem.	10%
34-40 sem.	33%
40-44 sem.	50%
44-68 sem.	66%
> 68 sem.	100%

#### **Determinantes de la exposición del fármaco en el lactante a través de la leche materna.**

La estimación de la cantidad potencial de fármaco que el lactante obtiene a través de la lactancia se expresa de la varias maneras: proporción leche-plasma, índice de exposición y dosis relativa pediátrica

#### ***Proporción leche-plasma***

La proporción leche-plasma es una estimación de la cantidad de fármaco en la leche materna y es calculada de la proporción de la cantidad del fármaco en la leche y en el plasma materno. En general una proporción baja indica una menor concentración de droga en la leche y en el suero materno.

#### ***Dosis pediátrica:***

La dosis pediátrica es calculada de la concentración del fármaco en la leche materna y multiplicada por el volumen total de leche que es ingerida por el lactante.

DP = concentración del fármaco en la leche X volumen ingerido

Desafortunadamente, el volumen preciso de volumen de leche tomado por el lactante es difícil de determinar. Se estima que la leche no ingerida sirve como base para el promedio de consumo de leche por el lactante.

### ***Dosis relativa pediátrica (DRP)***

Uno de los métodos más usados para estimar la exposición del fármaco al amamantar el lactante es calcular la dosis relativa pediátrica. La cual muestra la relación de la dosis pediátrica obtenida a través del seno materno de la dosis materna oral. La dosis relativa pediátrica es calculada de la siguiente manera:

Dosis relativa pediátrica = dosis pediátrica (mg/kg/d) / dosis materna (mg/kg/d) X 100

La dosis pediátrica relativa es expresada en porcentaje. En general se recomienda que la DRP su valor deberá ser no mayor al 10% de la dosis materna. En productos pretermino deberá ser menor al 10% ya que cuentan con una menor capacidad para eliminar el fármaco a comparación de los productos a término.

### **De estos principios básicos podemos deducir acciones prácticas para disminuir la exposición tóxica de los fármacos al lactante:**

La situación ideal es no exponer al lactante a cualquier fármaco durante la lactación si es que no es imprescindible o solo tengan una eficacia limitada.. Sin embargo esto no es posible siempre. El riesgo-beneficio de dar seno materno cuando la madre se encuentra en cualquier terapia farmacológica deberá ser evaluado. Por que la lactancia ofrece diversos beneficios y ventajas tanto para la madre como para el lactante, el uso de fármacos por la madre normalmente no debería detener la lactación. En muchos casos la cantidad de fármaco transferido a la leche materna es mínimo y relativamente seguro para el infante. Sin embargo la seguridad no es completa, porque los fármacos, aun en bajas concentraciones, pueden provocar otros problemas en el infante, tales como reacciones alérgicas al fármaco (ej: los antibióticos). La seguridad de la terapia farmacológica durante la lactancia es relativa y deberá ser personalizada.

Existen muchas formas para disminuir la exposición del lactante a los fármacos tomados por la madre:

- Evitando la alimentación del infante en los tiempos pico de mayor concentración del fármaco en la leche. Generalmente, los picos de concentración ocurren a la hora o a las 2 horas después de la toma oral. La alimentación deberá darse al final del intervalo de la dosis y después del vaciamiento de la leche que contenga concentraciones máximas del fármaco. Este procedimiento es útil solo para fármacos de vida media corta y se practica solo en infantes que no son alimentados frecuentemente (cada 2 horas).
- Detener temporalmente la lactación solo si el tratamiento es de corta duración. Esto es particularmente de ayuda en fármacos que están contraindicados en la lactancia.
- En la elección del fármaco para la madre se debe tener conocimiento e información confiable acerca de su farmacocinética y toxicidad y debe tener bajas concentraciones en la leche materna y bajo índice relativo pediátrico.
- Elegir fármacos que puedan ser medidos posterior a la administración sistémica.
- En caso de fármacos de acción prolongada, el tiempo de administración por día deberá ajustarse justo antes de periodos prolongados de sueño del infante, para disminuir la exposición.

Para estas medidas, es importante que la madre vacíe sus pechos en el tiempo apropiado antes de alimentar al infante, para que el fármaco contenido en la leche sea mínimo.

---

## ANEXOS-CLASIFICACION FDA

La Food and Drug Administration (FDA) de EEUU clasifica los fármacos en cinco categorías, en función de los riesgos potenciales de teratogénesis . Estas categorías se asignan en función del tipo de estudios realizados y de la información disponible para evaluar el posible riesgo .

**Categoría A(2%):** los estudios controlados realizados no han demostrado un riesgo para el feto durante el primer trimestre, y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores, por lo que la posibilidad de teratogénesis parece remota.

**Categoría B(18%):** se distinguen dos supuestos:

1. cuando los estudios en animales no han mostrado riesgo teratígeno aunque no se dispone de estudios controlados en embarazos humanos, o
2. cuando los estudios en animales han mostrado un efecto teratígeno que no fue confirmado en estudios en embarazadas durante el primer trimestre de gestación, y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores.

**Categoría C(48%):** Se asigna a aquellos fármacos para los que se considera que sólo han de administrarse

si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto. Pueden existir dos posibilidades:

1. que los estudios en animales hayan revelado efectos teratígenos sobre el feto y no existan estudios en mujeres,o
2. que no existan estudios disponibles, ni en mujeres ni en animales.

**Categoría D(22%):** Serían aquellos fármacos para los que existe una clara evidencia de riesgo teratígeno, aunque los beneficios pueden hacerlos aceptables a pesar de los riesgos que comporta su uso durante el embarazo; por ejemplo cuando el medicamento es necesario para tratar una enfermedad grave o una situación límite y no existen alternativas más seguras.

**Categoría X (6%):** Los medicamentos con esta categoría están contraindicados en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Los estudios, en animales o en humanos, han mostrado la aparición de anomalías fetales, y/o existen evidencias de riesgo teratígeno basado en la experiencia humana; por lo que el riesgo de su empleo en embarazadas claramente supera el posible beneficio.

***Para realizar una prescripción basándose en esta clasificación hay que tener en cuenta que los estudios en animales son orientativos, pero no totalmente extrapolables a la especie humana. Como ejemplo, la talidomida no demostró ser un agente teratígeno en los ensayos realizados en roedores, y actualmente está totalmente contraindicada en el embarazo (categoría X).***

***Adicionalmente los estudios en embarazadas suelen ser retrospectivos, ya que éticamente no es posible realizar ensayos clínicos de nuevos fármacos; por ello se dispone de más experiencia clínica con los fármacos más antiguos .***

***Algunos autores proponen clasificaciones adicionales de importancia (teratígeno probado, probable, posible, improbable y no teratígeno) y de frecuencia (teratígeno frecuente, ocasional, infrecuente y no teratígeno). Por ejemplo, diazepam y furosemida poseen categoría D de la FDA; pero el diazepam se considera un teratígeno humano improbable y que raramente produce efectos, y la furosemida se clasifica como teratígeno humano posible o probable, y sus efectos se manifiestan con mayor frecuencia que los del diazepam .***

---

**CATEGORIAS Y RECOMENDACIONES SEGÚN LA DRUGS PREGNANCY AND  
LACTATION  
BRIGGS GG, et al**

---

**E1: compatible**

La experiencia en embarazadas, tanto para el medicamento como para medicamentos de la misma clase o con mecanismos de acción similares, indica que el riesgo embrionario/fetal es muy bajo o inexistente

**E2: datos limitados en humanos Probablemente compatible**

No existe experiencia en embarazadas o es limitada, pero las características del medicamento sugieren que no representa un riesgo embrionario/fetal significativo. Por ejemplo, otros medicamentos de la misma clase o con mecanismos de acción similares son compatibles o no alcanzan concentraciones sistémicas significativas

**E3: el beneficio para la madre es muy superior al riesgo embrionario/fetal - Compatible**

No existe experiencia en embarazadas o es limitada, pero el beneficio potencial para la madre es muy superior al posible riesgo embrionario/fetal

**E4: datos en humanos sugieren un riesgo bajo**

La experiencia limitada en embarazadas, incluido el primer trimestre, tanto para el medicamento como para medicamentos de la misma clase o con mecanismos de acción similares, sugiere que no supone un riesgo significativo de toxicidad en el desarrollo (retraso en el crecimiento, defectos estructurales, defectos funcionales/conductuales o muerte), en los defectos congénitos o en la toxicidad fetal en ningún momento del embarazo

**E5: datos limitados en humanos .Datos en animales sugieren un riesgo bajo**

No existe experiencia en embarazadas o es limitada, y las escasas exposiciones al medicamento durante el embarazo no se han asociado a toxicidad en el desarrollo (retraso en el crecimiento, defectos estructurales, defectos funcionales/conductuales o muerte). El medicamento no causa toxicidad en el desarrollo (en dosis que no causan toxicidad materna) en las especies animales estudiadas con dosis  $\# < 10$  veces la dosis humana basada en la superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>) o en el AUC\*

**E6: datos limitados en humanos .Datos en animales sugieren un riesgo moderado**

No existe experiencia en embarazadas o es limitada, y las escasas exposiciones al medicamento durante el embarazo no se han asociado a toxicidad en el desarrollo (retraso en el crecimiento, defectos estructurales, defectos funcionales/conductuales o muerte). El medicamento causa toxicidad en el desarrollo (en dosis que no causan toxicidad materna) en una especie animal con dosis  $\# < 10$  veces la dosis humana basada en la superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>) o en el AUC\*

**E7: datos limitados en humanos .Datos en animales sugieren riesgo**

No existe experiencia en embarazadas o es limitada, y las escasas exposiciones durante el embarazo no se han asociado a toxicidad en el desarrollo (retraso en el crecimiento, defectos estructurales, defectos funcionales/conductuales o muerte). El medicamento causa toxicidad en el desarrollo (en dosis que no causan toxicidad materna) en dos especies animales con dosis  $\# < 10$  veces la dosis humana basada en la superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>) o en el AUC\*

**E8: datos limitados en humanos Datos en animales sugieren un riesgo alto**

No existe experiencia en embarazadas o es limitada, y las escasas exposiciones durante el embarazo no se han asociado a toxicidad en el desarrollo (retraso en el crecimiento, defectos estructurales, defectos funcionales/conductuales o muerte). El medicamento

causa toxicidad en el desarrollo (en dosis que no causan toxicidad materna) en tres o más especies animales con dosis  $\# < 10$  veces la dosis humana basada en la superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>) o en el AUC\*

**E9: contraindicado en el primer trimestre**

La exposición en embarazadas durante el primer trimestre, tanto al medicamento como a medicamentos de la misma clase o con mecanismos de acción similares, se ha asociado a toxicidad en el desarrollo (retraso en el crecimiento, defectos estructurales, defectos funcionales/conductuales o muerte). El medicamento no debería utilizarse durante el primer trimestre

**E10: contraindicado en el segundo y tercer trimestres**

La exposición en embarazadas durante el segundo y tercer trimestre, tanto al medicamento como a medicamentos de la misma clase o con mecanismos de acción similares, se ha asociado a toxicidad en el desarrollo (retraso en el crecimiento, defectos estructurales, defectos funcionales/conductuales o muerte). El medicamento no debería utilizarse durante el segundo y el tercer trimestres

**E11: contraindicado** La exposición en embarazadas en cualquier momento del embarazo, tanto al medicamento como a medicamentos de la misma clase o con mecanismos de acción similares, se ha asociado a toxicidad en el desarrollo (retraso en el crecimiento, defectos estructurales, defectos funcionales/conductuales o muerte). Los datos en reproducción animal, cuando existen, confirman el riesgo. El medicamento no debería utilizarse durante el embarazo

**E12: datos limitados en humanos .Datos no relevantes en animales**

No existe experiencia en embarazadas o es limitada y puede incluir o no el primer trimestre de embarazo; no se dispone de datos relevantes en animales. El riesgo en el embarazo no puede valorarse

**E13: datos en humanos sugieren riesgo en el primer y tercer trimestres**

La evidencia para el medicamento o medicamentos similares sugiere que puede haber riesgo de toxicidad en el desarrollo embrionario/fetal (retraso en el crecimiento, defectos estructurales, defectos funcionales/conductuales o muerte) en el primer y tercer trimestres, pero no en el segundo

**E14: datos en humanos sugieren riesgo en el segundo y tercer trimestres**

La evidencia para el medicamento o medicamentos similares sugiere que puede haber riesgo de toxicidad en el desarrollo fetal (retraso en el crecimiento, defectos estructurales, defectos funcionales/conductuales o muerte) en el segundo y tercer trimestres, pero no en el primero

**E15: datos en humanos sugieren riesgo en el tercer trimestre**

La evidencia para el medicamento o medicamentos similares sugiere que puede haber riesgo de toxicidad en el desarrollo fetal (retraso en el crecimiento, defectos estructurales, defectos funcionales/conductuales o muerte) en el tercer trimestre o próximo al parto, pero no en el primer y segundo trimestres

**E16: datos en humanos y en animales sugieren riesgo**

Los datos en humanos para el medicamento o medicamentos de la misma clase o con el mismo mecanismo de acción, y los datos disponibles en animales, sugieren que puede haber riesgo de toxicidad en el desarrollo (retraso en el crecimiento, defectos estructurales, defectos funcionales/conductuales o muerte) durante todo el embarazo. Por lo general, debería evitarse la exposición durante el embarazo,

aunque el riesgo puede asumirse si el estado de la madre hace necesario el tratamiento

\*AUC: área bajo la curva de concentración plasmática frente a tiempo.

---

## RECOMENDACIONES EN LA LACTANCIA

---



**L1: compatible**

El medicamento no se excreta en leche materna humana en cantidades clínicamente significativas, o su uso durante la lactancia no produce, o no se espera que produzca, toxicidad en el lactante

**L2: interrumpir la lactancia materna**

El medicamento puede ser o no excretado en leche materna, pero el beneficio del tratamiento para la madre es muy superior a los beneficios de la lactancia para el niño. La lactancia materna debería interrumpirse hasta que se complete el tratamiento de la madre y el medicamento haya sido eliminado de su organismo (o alcance una concentración baja)

**L3: datos limitados en humanos-Probablemente compatible**

No hay datos en humanos o son limitados. Los datos disponibles en animales u otros datos sugieren que el medicamento no supone un riesgo significativo para el lactante

**L4: datos limitados en humanos-Potencial toxicidad**

No hay datos en humanos o son limitados. Las características del medicamento sugieren que podría suponer un riesgo clínicamente significativo para el lactante. La lactancia materna no está recomendada

**L5: datos limitados en humanos-potencial toxicidad para la madre**

No hay datos en humanos o son limitados. Las características del medicamento sugieren que la lactancia materna podría suponer un riesgo clínicamente significativo para la madre (pérdida de nutrientes o vitaminas esenciales). La lactancia materna no está recomendada

**L6: contraindicada**

Los datos disponibles en humanos y animales, si los hay, sugieren que el medicamento puede causar toxicidad grave en el lactante o bien que la lactancia está contraindicada porque la madre presenta una situación en la que es preciso el medicamento. Las mujeres deberían suspender el tratamiento o, si éste es necesario, interrumpir la lactancia

---