



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA

Estudio farmacocinético de la administración de fármacos y del autoconsumo en estado gestacional



Marisol Pérez Cumbreño



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN FARMACIA

“Estudio farmacocinético de la administración de fármacos y del autoconsumo en estado gestacional”

Marisol Pérez Cumbreño

Sevilla, julio del 2022

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Tutor: José Ignacio Pérez Martínez

Revisión Bibliográfica

*A mi madre, por confiar en mí cuando ni yo misma lo hacía y no dejar que me diese por
vencida cuando no podía seguir,*

A mi hermano, por ser mi apoyo incondicional en todas las facetas de mi vida,

A mi padre, por escucharme y por su paciencia,

A mis amigas, por darme fuerza siempre,

A mi tutor, Nacho, por su tiempo dedicado y haberme dirigido tan bien,

Esto os lo debo a vosotros, gracias.

RESUMEN:

El embarazo es una etapa clave en la vida de una mujer debido a que se producen una serie de cambios fisiológicos que tendrán repercusiones en los perfiles farmacocinéticos de muchos fármacos, alterando la eficacia y la seguridad de los mismos. La información que reciben las mujeres gestantes en muchos casos es bastante limitada, por lo que la prescripción de cualquier medicamento va asociada a cierta incertidumbre. En la presente memoria nos planteamos sintetizar las posibles modificaciones que el embarazo provoca en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos. Además, se sabe que el 70% de las mujeres en la etapa gestante consume algún fármaco sin prescripción profesional. Teniendo en cuenta que Nolotil[®], Adiro[®], Paracetamol Kern Pharma[®] y Enantyum[®] fueron los cuatro medicamentos más consumidos en España en 2021, y que todos ellos pueden adquirirse sin receta médica en las farmacias, en un segundo objetivo nos hemos planteado estudiar en profundidad la farmacocinética de los principios activos presentes en estos medicamentos y qué posibles consecuencias podría provocar un desajuste posológico tanto en el feto como en la madre. Hay que considerar que la tendencia creciente en el consumo de analgésicos en los últimos años, especialmente paracetamol, dexketoprofeno y metamizol, puede llevar muchas veces a efectos impredecibles durante el embarazo debido a las modificaciones en los perfiles farmacocinéticos de sus principios activos, por lo que es indispensable sopesar los riesgos existentes asociados al consumo de estos medicamentos. Se requiere un conocimiento preciso de la farmacocinética durante la gestación, para poder hacer una evaluación individualizada para cada paciente, estudiando si es necesario un ajuste en la dosificación.

Palabras clave: farmacocinética, medicamento, embarazo, autoconsumo, dosis.

ABSTRACT:

Pregnancy is a key stage in the life of a woman because a series of physiological changes occur that will have repercussions on the pharmacokinetic profiles of many drugs, altering their efficacy and safety. The information that pregnant women receive in many cases is quite limited, so the prescription of any medication is associated with some uncertainty. In this report, we intend to synthesize the possible changes that pregnancy causes in the absorption, distribution, metabolism, and excretion of drugs. Furthermore, it is known that 70% of pregnant women consume some drug without a professional prescription. Taking into account that Nolotil[®], Adiro[®], Paracetamol Kern Pharma[®] and Enantyum[®] were the four most consumed drugs in Spain in 2021, and that all of them can be purchased without a prescription in pharmacies, as a second objective we have set out to study in depth the pharmacokinetics of the active ingredients present in these drugs and what possible consequences could cause a dosage imbalance in both the fetus and the mother. It must be considered that the growing trend in the consumption of analgesics in recent years, especially paracetamol, dexketoprofen and metamizole, can often lead to unpredictable effects during pregnancy due to changes in the pharmacokinetic profiles of their active ingredients, so it is essential to weigh the existing risks associated with the consumption of these medications. Precise knowledge of pharmacokinetics during pregnancy is required to make an individualized evaluation for each patient, studying whether an adjustment in dosage is necessary.

Keywords: pharmacokinetics, medicine, pregnancy, self-consumption, dose.

ÍNDICE

1. Introducción.....	5
2. Objetivos.....	8
3. Metodología.....	9
4. Resultados y discusión.....	10
4.1. Alteraciones farmacocinéticas en el embarazo.....	10
4.1.1. A nivel de absorción.....	10
4.1.2. A nivel de distribución.....	11
4.1.3. A nivel de metabolismo.....	13
4.1.4. A nivel de excreción.....	13
4.2. Principales medicamentos consumidos en España.....	14
4.3.¿Cuáles fueron los principales medicamentos consumidos por los españoles 2020/2021?	15
4.4. Nolotil® 575 mg cápsulas duras.....	16
4.5. Adiro®100 mg comprimidos gastroresistentes	19
4.6. Paracetamol Kern Pharma® 1g comprimidos EFG.....	22
4.7. Enantyum® 25 mg comprimidos recubiertos	25
5.Conclusiones.....	28
6.Bibliografía.....	30

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Etapas del fármaco en el organismo.....	10
Figura 2. Porcentaje de los medicamentos más consumidos en embarazadas	14
Figura 3. Imagen Nolotil® 575 mg cápsulas duras	16
Figura 4. Consumo de Nolotil® 575 mg cápsulas duras medido en DHD en los últimos diez años.....	17
Figura 5. Imagen de Adiro® 100 mg comprimidos gastrorresistentes.....	19
Figura 6. Consumo de Adiro® 100 mg comprimidos gastrorresistentes medido en DHD en los últimos diez años.....	20
Figura 7. Imagen de Paracetamol Kern Pharma® 1g comprimidos EFG.....	23
Figura 8. Consumo de Paracetamol Kern Pharma® 1g comprimidos EFG medido en DHD en los últimos diez años.....	23
Figura 9. Imagen de Enantyum® 25 mg comprimidos recubiertos.....	25
Figura 10. Consumo de Enantyum® 25 mg comprimidos recubiertos medido en DHD	26

1. INTRODUCCIÓN

El embarazo es el proceso que cursa desde la fecundación hasta el parto, el cual durará normalmente alrededor de cuarenta semanas. La mayoría de embarazos consumen mínimo un medicamento en dicho proceso, careciendo muchas de suficiente información sobre su uso y posibles efectos adversos (Cabrejas, 2018).

Es preferible individualizar el beneficio/riesgo a la hora de la toma de los medicamentos durante dicha etapa tan importante, siendo el primer trimestre el de más riesgo debido ya que es la etapa en la que ocurre la formación de todos órganos del embrión (organogénesis). Es por ello que durante este periodo es aconsejable consumir solo aquellos fármacos estrictamente necesarios. Hay que considerar que la mayoría de los fármacos son capaces de atravesar la barrera placentaria, por lo que es aconsejable evitar la automedicación y estar informado sobre las consecuencias y peligros de ello.

La compañía farmacéutica alemana Grünenthal GmbH, comercializó durante los años 1957 a 1963, un fármaco llamado talidomida, que rápidamente se convertiría en una opción para el tratamiento sintomático de los vómitos y náuseas de las embarazadas. Desgraciadamente, el tratamiento con este fármaco provocaría una gran cantidad de malformaciones fetales. Otro fármaco como el dietilestilbestrol era recetado a las mujeres embarazadas entre los años 1940 y 1971 para prevenir complicaciones relacionadas con el embarazo, como abortos espontáneos o partos prematuros. Este fármaco provocaría a largo plazo adenocarcinomas en la descendencia. Estas anomalías congénitas serían un punto de inflexión para el estudio y el cuidado de la utilización de los medicamentos en la etapa de gestación (Papasei et al; 2013).

En 1980 la Food and Drug Administration (FDA) impondría a las compañías farmacéuticas estudiar e informar acerca de los fármacos en embarazadas, dando lugar a las categorías propuestas (A, B, C, D, X) para indicar el riesgo teratogénico, los inconvenientes y daño que se pueden producir en la madre y el feto (Papasei et al; 2013).

Los cambios fisiológicos que se dan en la mujer durante la gestación pueden afectar a la farmacocinética de numerosos fármacos, a nivel de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción (Vera Carrasco, 2015). Un mismo medicamento puede ser adecuado en algunas mujeres embarazadas, pero en otras no, puesto que es imprescindible una evaluación individualizada en cada mujer gestante. Dependiendo del trimestre en el que tenga lugar el consumo del medicamento y, por tanto, la exposición, el efecto del fármaco sobre el crecimiento del feto puede interferir de una manera u otra. Fenómenos tan normales durante el embarazo

como el retraso en el vaciamiento gástrico puede traducirse en una disminución en la absorción de algunos fármacos. Además, el incremento del flujo sanguíneo renal, lo que provoca una alta tasa de filtración glomerular en las mujeres embarazadas conduce a que los fármacos permanezcan menos tiempo en el cuerpo al ser eliminados antes, requiriendo la adaptación de las dosis de fármacos para optimizar los efectos deseados (Ren et al., 2021).

Tabla 1. Categorías de riesgo teratogénico de los medicamentos (Villanueva, 2001).

Categorías	Definición	Ejemplo
Categoría A	No produce ningún riesgo al feto.	Ácido fólico
Categoría B	No demostró riesgo para el feto en animales o lo demostró, pero no en embarazadas.	Amoxicilina
Categoría C	Demostró efectos adversos en animales y no se han realizado estudio en embarazadas.	Captopril
Categoría D	Presenta riesgo demostrado en humanos.	Diazepam
Categoría X	Totalmente contraindicado pudiendo producir malformaciones congénitas.	Misoprostol

La placenta es un órgano imprescindible en el embarazo. Presenta función endocrina y de defensa, regula el metabolismo, participa en la nutrición fetal y en el crecimiento del feto (Purizaca-Benites, 2009). Además, a partir de esta, se produce el paso de determinadas sustancias (Ortega et al; 2018). La transferencia de sustancias a través de la barrera placentaria estará regulada por una serie de factores, entre ellos las características de la barrera, la diferencia de presión hidrosoluble a cada lado de la barrera, la presión osmótica, el flujo sanguíneo materno, placentario y fetal, la concentración de las sustancias y el metabolismo placentario. Además de estos factores, es importante destacar como se producirá esta transferencia, pudiendo ser por difusión simple, difusión facilitada, transporte activo e incluso pinocitosis (Purizaca-Benites, 2009).

El uso de medicamentos durante el embarazo es cada vez mayor, más del 80% consumen un medicamento para continuar una terapia o para enfermedades asociadas al periodo de gestación. Aun así, el estudio de medicamentos en mujeres embarazadas ha sido inexistente durante años (Sheffield et al., 2014). Según el Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento

Europeo, es improbable la participación de embarazadas en ensayos clínicos por lo que, encontrar información farmacológica de calidad sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos en dicho grupo poblacional es difícil (Madriguejos,2004).

Se sabe que los fármacos más utilizados durante el embarazo y que son recetados por un profesional sanitario son principalmente vitaminas, vacunas y analgésicos (Espinoza-Olivares et al; 2021). Es de señalar que las vitaminas son de libre acceso en las oficinas de farmacia por su seguridad y su prácticamente ausencia de efectos, y la venta de vacunas está sujeta a prescripción médica obligatoria. Sin embargo, es tan fácil el acceso a los analgésicos y tan poca la información acerca de ellos, que la automedicación es un verdadero problema especialmente en un grupo poblacional tan especial como son las mujeres gestantes, debido a posibles efectos adversos relacionados con una incorrecta dosificación que pueden aparecer durante el tratamiento tanto en el feto como en la madre (Puñales et al; 2015).

2. OBJETIVOS

En la etapa gestacional los cambios fisiológicos y adaptativos producidos van a ser un punto clave para el uso racional de los medicamentos, estos cambios van a ser expuestos y descritos en la presente memoria. Así, el principal objetivo del trabajo elaborado es resumir y sintetizar las principales modificaciones en los parámetros farmacocinéticos que aparecen durante el embarazo, centrándonos en la vía oral ya que es la principal vía de administración de medicamentos.

Este punto de partida nos lleva a un segundo objetivo, que es estudiar la repercusión que pueden tener esas modificaciones de los parámetros farmacocinéticos en las mujeres gestantes, sobre la dosificación empleada habitualmente. Si bien para la presente memoria nos centraremos solamente en los cuatro medicamentos más consumidos en España sin prescripción médica, según la Federación Empresarial de Farmacéuticos Españoles, para resumir los efectos y riesgos que puede tener su administración a dosis habituales sobre la madre y el feto.

3. METODOLOGÍA

Para la realización del trabajo de fin de grado se ha utilizado una búsqueda detallada y precisa de estudios, investigaciones y documentos bibliográficos necesarios para realizar dicho trabajo.

Se han empleado artículos científicos, textos electrónicos, libros, informes científicos y búsquedas en internet utilizando aquellas revisiones más fiables, seguras y recientes.

Para la bibliografía, se ha empleado BibGuru, siguiendo las especificaciones formales de la memoria del Trabajo Fin de Grado (TFG), todas las referencias bibliográficas aparecen por orden alfabético siguiendo las especificaciones de las normas de Vancouver. Además se ha utilizado la base de datos de Web of Science, Scielo, Google académico, Dialnet y ScienceDirect, empleando las palabras clave: medicine, drug, pregnant, pharmacokinetics, biopharmacy, placenta, fetus, teratogenic, transport.

De todos los artículos que se han encontrado, se han escogido aquellos que sean más recientes contando con los estudios publicados más veraces, pero, dándole más importancia a los de los últimos años y con mayor relevancia para el trabajo propuesto, descartando los procedentes de blogs o fuentes no verificadas e incluyendo, aquellos en inglés y español, y, excluyendo, aquellos que se efectuaran en otros idiomas.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Alteraciones farmacocinéticas en el embarazo

Debido al embarazo, se producen determinados cambios fisiológicos (aumento del volumen plasmático, disminución de unión a proteínas, aumento del filtrado glomerular...), por lo que, esto influye en la farmacocinética de los medicamentos, tanto en su eficacia, como en su seguridad, además, se modifican las etapas por las que atraviesa los fármacos en el organismo, estas etapas son la absorción, distribución, metabolismo y excreción (Orueta Lopez,2011).

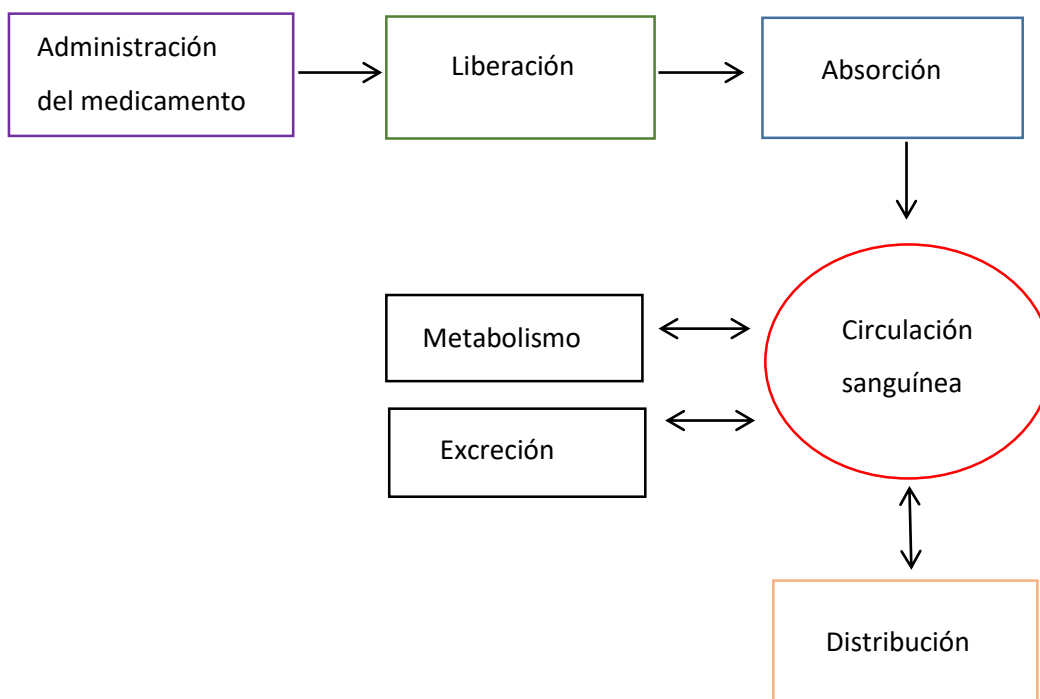


Figura 1. Etapas del fármaco en el organismo.

La información acerca del uso de medicamentos en el embarazo es limitada, pero es importante que dicho medicamento consumido por la paciente en la etapa gestacional presente un ancho rango terapéutico, una monitorización plasmática rutinaria y una variable clínica clara (Viroga,2015).

4.1.1. A nivel de absorción.

La absorción se define como el transporte de productos a través de membranas a los capilares sanguíneo o linfáticos (Clínica Universidad de Navarra,2022). Una vez suministrado un fármaco, debe alcanzar una concentración adecuada para ejercer su efecto llegando así, a su lugar de acción (Abreu,2020). Dependerá de determinados factores del fármaco como el coeficiente de reparto octanol agua, o el grado de ionización que a su vez dependerá del carácter ácido a básico

de la sustancia, así como de su pKa y del pH del entorno, del tamaño molecular, del tipo de forma farmacéutica y del lugar de absorción (Salusplay,2022).

La biodisponibilidad desde un punto de vista estrictamente farmacocinético la definimos como la fracción de fármaco que llegará a la circulación y dependerá de numerosos factores en función de la vía de administración elegida para cada tratamiento (Verstuyft,2022). La biodisponibilidad dependerá de la cantidad de fármaco absorbido, que se puede estimar mediante curvas de niveles plasmáticos con el parámetro área bajo la curva, o mediante curvas de excreción renal utilizando métodos indirectos (Vet et al; 2019; Zardoya et al;2017).

Centrándonos en la absorción oral de los fármacos durante el embarazo, el aumento de progesterona y relaxina durante la etapa gestacional provoca una disminución en general de la motilidad gastrointestinal, que se traduce en un retraso del vaciamiento gástrico y en una fuerte ralentización del peristaltismo intestinal (Cubillas et al; 2017). El pH gástrico de la embarazada suele ser un 40% menos ácido que la de la mujer no embarazada, oscilando entre 1,5 y 3,5, pudiendo influir en la liberación de numerosos fármacos, principalmente en aquellos que sean ácidos débiles (Gonzalez,2010). Esta modificación del pH es debido a una baja secreción de peptidasas y una alta secreción de moco durante la gestación (Ávila Flores,2016).

Debido a la disminución de la motilidad intestinal, por acción de la progesterona, los fármacos permanecen más tiempo en contacto con la mucosa intestinal, pudiendo aumentar por tanto su absorción, en especial aquellos que presenten problemas de liberación, que se absorban mediante transporte activo como algunas vitaminas o que sean demasiado polar para atravesar fácilmente la membrana del enterocito. En todos estos casos sería necesario un reajuste posológico en función de la ventana terapéutica de cada fármaco. Además, y a consecuencia del incremento del gasto cardiaco durante la gestación, se produce un incremento del flujo sanguíneo intestinal, mejorando por tanto la absorción intestinal de los fármacos (Vera Carrasco,2015).

4.1.2. A nivel de distribución

Se define como el transporte de los medicamentos desde el lugar de absorción hasta el tejido/órgano donde se va a metabolizar, excretar o ejercer su acción. Este proceso se va a ver afectado debido a las modificaciones que se producen en la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas, en el volumen de distribución aparente y en el gasto cardiaco.

Durante la etapa gestacional, en términos de distribución, van a resaltar una serie de cambios fisiológicos que delimita el paso del fármaco en el organismo. Entre estas modificaciones

provocan el aumento del agua total corporal que, equivale, aproximadamente de 6-8 litros más, esto se produce por la retención de sodio en el embarazo. Además, otras modificaciones características es la presión hidrostática, la cual, es más alta, a diferencia de la presión oncótica (Orueta Lopez,2011).

Los fármacos normalmente se distribuyen en sangre como fármaco libre o asociado a proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina. Cuanto más hidrosoluble sea un fármaco menor es la tendencia a formar complejos con las proteínas plasmáticas (Vertuyft et al; 2022). En las mujeres embarazadas, los niveles de albumina en sangre se encuentran notablemente reducidos, lo que se explica por un incremento del volumen plasmático e intersticial y un aumento del metabolismo de la albúmina (Martel et al; 2020).

El incremento del volumen plasmático durante el embarazo es debido a que placenta y feto actúan como un nuevo compartimento donde el fármaco puede distribuirse, por lo que, una dosis de fármaco en una mujer embarazada tendrá como resultado una menor concentración plasmática que en otra mujer no embarazada (Vera Carrasco,2015). Hay que considerar que la disminución en los niveles de albúmina alcanza su máximo durante la semana decimoquinta de embarazo. Como consecuencia, la fracción libre del medicamento aumentará, siendo necesario en numerosas ocasiones un reajuste posológico para evitar la posible aparición de efectos tóxicos en madre y feto. Este punto será importante en fármacos tan utilizados como la fenitoína, el ácido salicílico y diazepam (Vera Carrasco,2015).

Además, hay que considerar que en el tercer trimestre del embarazo la volemia se encuentra aumentada en un 50%, el gasto cardiaco en un 30%, además del flujo sanguíneo renal (Viroga,2015). El aumento de la volemia y el gasto cardiaco provoca que el paso del fármaco a través de la placenta hacia el feto se vea más facilitado (Lares et al; 2000). El incremento del flujo renal provoca un incremento la tasa de filtración glomerular y, por tanto, del aclaramiento de aquellos fármacos más hidrosolubles (Weston,2016).

Así, parámetros farmacocinéticos como el volumen de distribución aparente de aquellos fármacos hidrosolubles 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. La expansión del volumen aparente de distribución lleva a una disminución en la concentración materna circulante del fármaco (Martel et al., 2020).

4.1.3. A nivel de metabolismo

El metabolismo de los medicamentos es el proceso de biotransformación que ocurre en el organismo, para que puedan ser eliminados más fácilmente. En el embarazo se produce el aumento de enzimas microsomales pero la disminución de oxidasas (Orueta López, 2011).

El hígado es el principal órgano encargado del metabolismo, los hepatocitos presentan una gran variedad de enzimas encargadas de la biotransformación, en la mayoría, reacciones de oxidorreducción. Además, ha sido demostrado que el intestino delgado constituye otro papel importante en el metabolismo de numerosos medicamentos como la warfarina o la ciclosporina. Entre los citocromos encargados del metabolismo, el 50% responsable de este, lo representa el CYP3A4 (Verstuyft et al., 2022).

La biotransformación, comprende un conjunto de reacciones y procesos tanto bioquímicos, fisiológicos como fisicoquímicos que producirán metabolitos a partir de los fármacos para su posterior eliminación.

El metabolismo de algunos fármacos se puede ver afectado debido a que la placenta presenta sistemas enzimáticos que producen hormonas como estrógenos o somatotropina coriónica humana, además de receptores celulares como betaadrenérgicos (Tejeda et al., 2007). Algunos hábitos como el consumo de alcohol o tabaco pueden dar lugar a la alteración de estos sistemas enzimáticos y por lo tanto alterar el metabolismo de algunos fármacos.

La progesterona es la hormona encargada de mantener el tejido uterino para el desarrollo del feto. Esta hormona actúa como inductor enzimático a nivel hepático, y por tanto juega un papel muy importante durante el embarazo, ya que sus niveles se encuentran aumentados durante dicha etapa (Avram,2020). Como consecuencia se produce el aumento de la velocidad del metabolismo de algunos fármacos, provocando una disminución en la semivida biológica de estos, y, en consecuencia, en la duración de su efecto en el organismo (Vera Carrasco, 2015).

4.1.4. A nivel de excreción

Es el proceso por el cual el fármaco va a ser eliminado del organismo como metabolito o bien, inalterado. La principal vía de excreción de los fármacos es la renal. Durante el embarazo, el tamaño del riñón va a encontrarse aumentado como consecuencia del aumento del volumen vascular renal (Otero, 2020). Destacamos como principal cambio fisiológico el aumento de la tasa de filtración glomerular lo que provoca un aumento del aclaramiento renal de numerosos fármacos y sustancias endógenas (Orueta López, 2011; Ávila Flores, 2016). Así, aminoácidos y

vitaminas son fácilmente excretados en la orina de las embarazadas debido al aumento de la intensidad del trabajo del riñón (Tejada et al; 2007; Escribano, 2010).

Por otra parte, el pH de la orina de las mujeres embarazadas también se verá afectado, se encontrará ligeramente básico (Ferrerres, 2008). Es más, la hiperventilación en el embarazo es causada por un aumento de la progesterona, como resultado disminuye la presión del CO₂ (hipocapnia) y el riñón aumentará la excreción renal del bicarbonato, presentándose una cierta alcalosis. Esto provoca que se encuentre favorecida la excreción renal de fármacos más ácidos, como barbitúricos o ácido acetil salicílico, beneficiando la reabsorción de medicamentos básicos (Lit-control, 2019). Así, aquellos fármacos de carácter ácido que son eliminados principalmente mediante excreción renal serán aclarados más eficazmente y de manera más rápida, por lo que, se necesitarán mayores dosis de fármaco para mantener los niveles terapéuticos debido a la disminución de su concentración plasmática (Lares et al., 2000).

4.2. Principales medicamentos consumidos por las embarazadas.

Existe un alto porcentaje de mujeres embarazadas que consumen algún medicamento, y dicho uso va en aumento (Ravindu Avinash, 2021). En la figura 2 se muestra el porcentaje de mujeres que consumieron algún tipo de medicamento durante el embarazo en el año 2021, destacando las vitaminas y antianémicos con un 65%. En segundo lugar, encontramos las vacunas con un 18%, destacando la vacuna antitetánica. En tercer puesto encontramos el grupo de medicamentos que analizaremos en la presente memoria, como son los analgésicos y antipiréticos, donde 6 de cada 100 mujeres lo consumieron en 2021 bajo prescripción médica pero que ocuparon el número uno en los medicamentos de autoconsumo en nuestro país el año pasado, por lo que el porcentaje real de consumo no se puede definir.

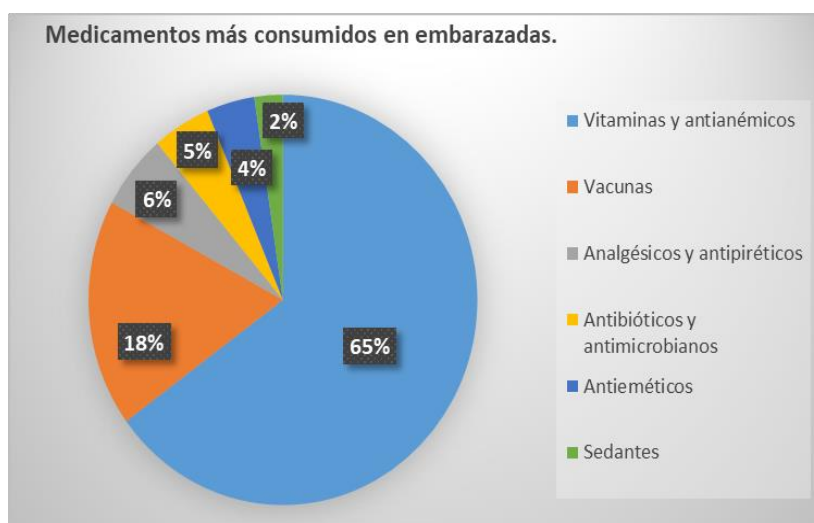


Figura 2. Porcentaje de los medicamentos más consumidos en embarazadas en base a los datos publicados por Cavero-Carbonell en 2017.

Debido a que las mujeres embarazadas son excluidas de participar en estudios clínicos, es complicada la búsqueda de información y el estudio de fármacos en dichas pacientes. De hecho, cuando un medicamento es aprobado por la FDA, dicho medicamento es prescrito a pacientes (tanto embarazadas como no) sin poca o ninguna información acerca de la eficacia y seguridad en dicha etapa gestacional. Es más, menos del 10% de los medicamentos utilizados y aprobados por la FDA tiene la información necesaria para determinar si presenta algún riesgo potencial durante el embarazo (Chávez, 2021).

4.3. ¿Cuáles fueron los principales medicamentos consumidos por los españoles 2020/2021?

Según la Federación Empresarial de Farmacéuticos Españoles y con la colaboración de Cofares, los cuatro medicamentos más consumidos en España tanto en el 2020 como en el 2021 fueron los analgésicos, y entre ellos primero Nolotil®, segundo Adiro®, tercero Paracetamol Kern Pharma® y cuarto Enantyum® (Federación empresarial de Farmacéuticos Españoles, 2021). Que los cuatro primeros medicamentos más consumidos sean analgésicos no es una casualidad, ya que esos medicamentos están a la cabeza del autoconsumo en España.

La autoadministración de fármacos es desmesurada, de hecho, encontramos la certeza que, en estas dos últimas semanas el 65,1% de la población consumió al menos, un medicamento. Inclusive, el 11,7% lo hizo sin prescripción médica, una cifra desmedida observando que tanto las mujeres, como personas de avanzada edad y aquellas que presentaban mayores estudios aumentan la prevalencia de autoconsumo (Carreras-Las Fuentes et al;2013).

Este dato se intensifica más, a tenor de las compras online, 4 de cada 10 españoles actualmente compran medicamentos sin receta a través de internet, alcanzando unas cifras mayores después del COVID-19, encontrando ventajas para el paciente tales como la rapidez al hacer la compra, la comodidad y la disponibilidad de las promociones. Entre las ventas a través de internet, el 48% de dichas compras corresponde a analgésicos, problema de suma importancia el cual proporcionará un aumento del autoconsumo puesto que el farmacéutico juega un papel fundamental a la hora de aconsejar y recomendar para evitar con ello, la autoadministración (Heraldo,2022).

En efecto, si la ley legalizase la venta de medicamentos a través de páginas no oficiales ni sanitarias tales como Amazon, el 56% de los españoles afirman que los comprarían. Sin tener en consideración que es prioritario conocer el perfil de dichos pacientes para disminuir el autoconsumo excesivo y, por lo tanto, innecesario, puesto que toman medicamentos no adecuados para su patología y sin ser aconsejado por un profesional sanitario (Carreras-Las Fuentes et al;2013).

Las embarazadas se agrupan dentro de la población diana que consumen dichos fármacos sin la supervisión de un profesional sanitario, careciendo la mayoría de las veces de la información necesaria a cerca de los posibles efectos tóxicos que puede provocar una dosificación inadecuada con estos fármacos (Mendoza et al;2022).

Según el informe redactado por la Asociación Española Empresarial de la Industria Farmacéutica en 2020, España es el duodécimo exportador de productos farmacéuticos en el mundo (Trilla,2022). En lo que a los medicamentos más consumidos nos referimos, es sorprendente que la presencia del COVID-19, (Córdoba-Vives Fonseca-Peñaranda,2020), no haya modificado dicha lista puesto a que los primeros puestos los siguen encabezando los analgésicos (Ocronos, 2021).

Según los informes publicados de la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios sobre la utilización de medicamentos en España, los más consumidos este año anterior son (AEMPS, 2021):

4.3.1. Nolotil® 575 cápsulas duras



Figura 3. Imagen de Nolotil® 575 mg cápsulas duras.

Su principio activo es el metamizol magnésico. Este fármaco es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, va a presentar acción sobre la ciclooxigenasa, siendo dosis-dependiente, actuando de manera competitiva y reversible sobre el sustrato. Actúa de manera analgésica a nivel periférico, medular y central, además, se ha demostrado que presenta efecto analgésico ya que modifica los umbrales de las fibras aferentes finas mielinizadas, pero destaca su acción sobre la medula espinal (Fernández Fuentes,2018).

El número de unidades vendidas con una fecha actualizada del 19 de Julio de 2021 fue de 22,4 millones (Delgado, 2021). En la figura 4 se puede observar como el consumo de este analgésico ha ido en aumento en los últimos 10 años, doblando prácticamente su consumo en este periodo de tiempo. La unidad de medida utilizada en el eje y es la dosis diaria definida por cada 1000 habitantes y día (DHD). Esta unidad de medida es establecida por la OMS y publicada en el

Centro Colaborador de la OMS en Metodología Estadística de los medicamentos, estos datos se actualizan de manera continua.

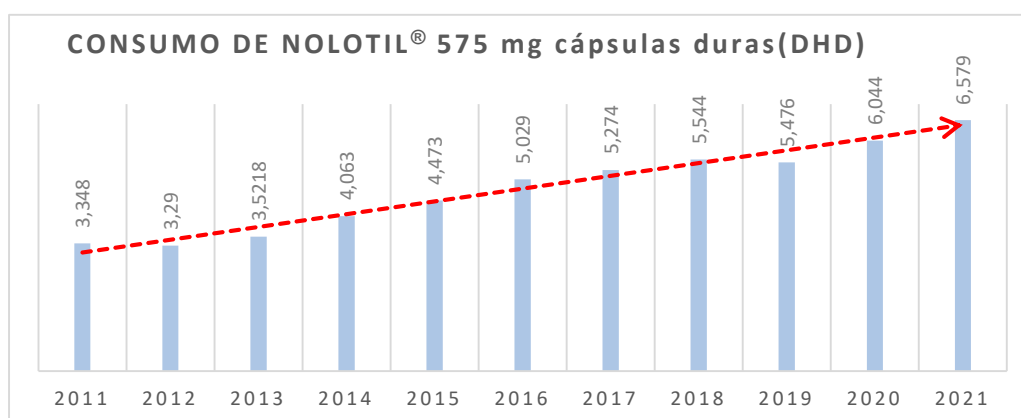


Figura 4. Consumo de Nolotil® 575 mg cápsulas duras medido en DHD en los últimos diez años (AEMPS,2022).

Después de la administración oral, el metamizol magnésico se hidroliza debido a la presencia de jugos gástricos en el estómago en su principal metabolito el 4-metilaminoantipirina (4-MMA), el cual, presenta una absorción rápida y de forma casi completa. El 4-MMA se distribuye unido a proteínas plasmáticas en un alto porcentaje (58%). Es metabolizado en el hígado en el citocromo P450 por reacciones de oxidación, desmetilación y acetilación en sus tres metabolitos. El principal metabolito, 4-aminoantipirina (4-AA) presenta también acción analgésica antiinflamatoria y antipirética, y se une a proteínas plasmáticas en un 48%. Los otros dos 4-formilaminoantipirina (4-FAA) y 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA) se unen escasamente a las proteínas plasmáticas y no tienen actividad farmacológica. Tanto 4-MMA como sus metabolitos pueden atravesar fácilmente la barrera placentaria y son excretados casi por completo por la orina (Maderigejos,2004).

La vida media de 4-MMA es de unas 3 horas y del resto de metabolitos oscila de 4 a 11 horas. La concentración máxima se alcanza de 1 a 1,5 horas. Tras la administración se observará un claro efecto a los 30-60 minutos (Stamer et al;2017).

Uso de Nolotil® 575 mg cápsulas duras en mujeres embarazadas:

El empleo de este medicamento puede prolongar la gestación y el trabajo de parto e incrementar la hemorragia postparto. Debido a que la motilidad gástrica en embarazadas se encuentra disminuida, llevará a una absorción mayor, donde, además se encuentra elevada la absorción de agua y sodio por el incremento de la aldosterona. La disminución de proteínas

plasmáticas, punto característico en embarazadas, será importante debido a que el 4-MMA se distribuye gracias a la albumina, traerá como consecuencia un aumento de volumen de distribución y una disminución de la cantidad de metabolito unido a las proteínas (Pannone et al; 2003).

Este medicamento requiere en cualquier caso un ajuste de dosis, debido a que los metabolitos del principio activo pueden atravesar la barrera placentaria y, por lo tanto, llegar al feto. Está considerado como Categoría C y D, debido a que se han descrito casos de oligoamnios e insuficiencia renal. (García,2019).

Durante el primer y segundo trimestre no está recomendado su uso, exceptuando si no existe otra alternativa. Durante el tercer trimestre, es decir, a partir de la semana 28/30, se pueden encontrar problemas de fetotoxicidad, insuficiencia renal y constricción del ductus arterioso, además del incremento de la frecuencia de hemorragia intraventricular en prematuros debido a la disminución de la agregación plaquetaria y a la supresión del tromboxano B, por lo que, aun siendo el medicamento más autoconsumido en España, no es aconsejable su uso en las mujeres embarazadas especialmente en el tercer trimestre (Rodríguez-Pinilla y Martínez-Frías, 2010).

Una dosis de 3450 mg será necesario para alcanzar la concentración máxima tolerada, es decir, a la cual hay una mayor probabilidad de que aparezcan efectos tóxicos. Superado este umbral de concentración pueden aparecer síntomas como hipotensión, alucinaciones, afecciones del sistema nervioso central, deterioro de la función renal e incluso shock. Además, el metabolito ácido rubazónico será excretado provocando un color rojizo en la orina (Solórzano, Martos 2010).

En la mujer embarazada cabe esperar mayor toxicidad con menor dosis, esto es debido a que el metabolito principal del metamizol, el 4-MMA, se distribuye gracias a las proteínas plasmáticas, en el estado gestacional la concentración de estas proteínas disminuye, por lo que la fracción tóxica libre aumenta, cruzando la barrera placentaria y pudiendo producir efectos secundarios al feto. Es más, los demás metabolitos del metamizol, se metabolizan por el Citocromo 450, en estados fisiológicos como la gestación, la capacidad funcional de este sistema enzimático se encuentra alterada, produciendo alteraciones fisiopatológicas, esto es debido al desequilibrio hormonal producido en la etapa gestante (Donato,2004).

Una incidencia de 20,4 por cada millón de habitantes deriva a una afección denominada agranulocitosis, esta es producida por una administración del metamizol durante mínimo siete días a dosis elevadas (Fernández Fuentes,2018).

La pauta posológica de 575 mg tres veces al día es la recomendada en el embarazo en el primer y segundo trimestre cuando no exista otra alternativa de tratamiento (AEMPS, 2021).

Teniendo en cuenta, que se encuentra contraindicado dicho medicamento durante el tercer trimestre, a tenor de los estudios y la información de la cual disponemos hoy en día, la mujer embarazada se encontraría mejor dosificada en el primer y segundo trimestre con menores dosis de las utilizadas habitualmente, siempre que sea estrictamente necesario su uso, ya que se han encontrado evidencias de que a la dosis recomendada encontramos un riesgo incrementado de leucemia linfocítica aguda en niños cuyas madres consumieron Nolotil® 575 mg cápsulas durante el embarazo (Díaz, 2019).

4.2.2. Adiro® 100mg comprimidos gastroresistentes EFG



Figura 5. Imagen de Adiro® 100 mg comprimidos gastroresistentes.

El principio activo de este medicamento es el ácido acetil salicílico (AAS). Este fármaco es un inhibidor de la agregación plaquetaria y posee un efecto marcado e irreversible. Presenta propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Inhibe la ciclooxigenasa y los prostanoïdes: prostaglandina E2, prostaglandina I2 y tromboxanos A2. En este caso, en 2021, disminuyó su consumo en comparación con la última década (Rodríguez, 2015).

En la figura 5 se puede observar como la tendencia del consumo de este analgésico en los últimos 10 años permanece bastante estable. El número de unidades vendidas de Adiro® en España con una fecha actualizada del 19 de Julio de 2021 fue de 16,6 millones de unidades (Delgado, 2021).

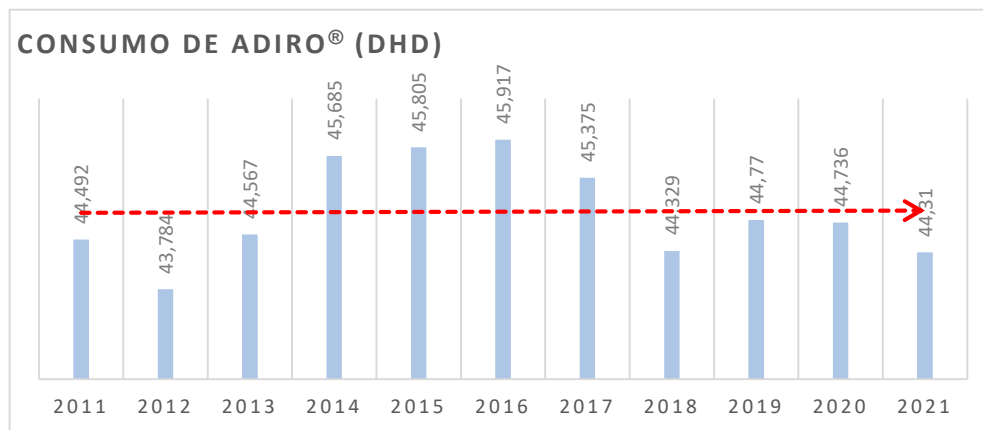


Figura 6. Consumo de Adiro® medido en DHD en los últimos diez años (AEMPS,2022).

Con respecto a la administración oral, este medicamento consigue gracias a la cubierta gastrorresistente que el fármaco no se libere en el estómago. La absorción del AAS ocurre de manera rápida y casi completa mayoritariamente en el duodeno y dependerá principalmente del pH del medio y de la velocidad del vaciamiento gástrico. Tras absorberse pasa a través del sistema porta hepático al hígado donde es hidrolizado a su principal metabolito, el ácido salicílico. Realmente en el enterocito intestinal comienza la hidrólisis del AAA, pero es mucho más patente en el hígado. Así, la concentración máxima se alcanzará entre 2 y 7 horas después de la administración (CIMA, 2021). Tanto el AAS que escapa al metabolismo hepático como el principal metabolito el ácido salicílico presentan una elevada unión a las proteínas principalmente, en una proporción del 80-90% (Saludes, 2009). El ácido salicílico se elimina mayoritariamente por metabolismo hepático. Sus metabolitos son ácido salicílico, glucurónido salicílico-fenólico, salicílico glucurónido, ácido genticónico y ácido genticónico (CIMA, 2021). Curiosamente presenta una farmacocinética no lineal dosis dependiente, lo que hace que la semivida de eliminación sea corta (de 2 a 3 horas) a dosis bajas de 100 mg y alta (15 horas) cuando se incrementa la dosis por encima de 150 mg al día.

La semivida de eliminación varía dependiendo de la dosis, siendo de 2-3 horas a dosis bajas (<150 mg) y de 15 horas a dosis altas (>150 mg). La explicación de este comportamiento se encuentra en que el metabolismo del AAS está limitado por la capacidad metabolizadora de las enzimas hepáticas, por lo que el metabolismo sigue una cinética mixta o de Michaelis-Menten. A dosis bajas el fármaco se metaboliza completamente lo que se traduce en una baja semivida de eliminación, mientras que a dosis mayores parte de la dosis administrada “escapa” de la acción metabolizadora de las enzimas hepáticas, lo que incrementa la semivida (Quimicaes,

2022). El ácido salicílico es capaz de atravesar fácilmente la barrera placentaria. Tanto el ácido salicílico como sus metabolitos se eliminan por vía renal.

Uso de Adiro® en mujeres embarazadas:

Debido a la disminución de las proteínas plasmáticas en el embarazo aumenta la fracción libre y, por lo tanto, su toxicidad. Además, la inhibición de las prostaglandinas producida por Adiro® produce malformaciones y riesgo de abortos, los cuales aumentan en el tercer trimestre pudiendo producir toxicidad cardiopulmonar e insuficiencia renal (CIMA, 2021).

La hipertensión es uno de los problemas más frecuentes durante el embarazo, siendo uno de los tratamientos más habituales para este, el Adiro®, utilizado, por lo tanto, como antihipertensivo. Esta afección dada en embarazadas se denomina preeclampsia y/o eclampsia (Rondón et al., 2020). Esta patología se debe a una vasodilatación, con un aumento de la prostaciclina y de óxido nítrico desde el endotelio vascular (Martín, 2011). El empleo del ácido acetilsalicílico durante el embarazo se debe a la inhibición de la ciclooxigenasa, esto proporciona beneficios como la reducción de la preeclampsia, el parto prematuro y la muerte fetal (Duley, 2019). La mayor evidencia relaciona que a dosis bajas (menos de 150 mg), es la mejor opción contra dicha patología, siendo más efectivo antes de las 16 semanas de embarazo (Rondón et al., 2020).

Por el contrario, destacan complicaciones con el uso de este fármaco a altas dosis, (mayor de 150 mg) produce en la paciente gestante defectos cardiovasculares, del tubo neuronal, de la cavidad oral, del sistema nervioso y gastroquisis. Además del riesgo de aborto e incremento del riesgo de hemorragia intracraneal en niños prematuros cuando este se toma cerca del parto o en largos intervalos de tiempo. Adicionalmente, se pueden producir oligoamnios, rotura de membranas y desprendimiento prematuro de la placenta (Rubio, 2013).

Por lo que, se ha estudiado que a bajas dosis (menos de 150 mg diarios) es la forma más eficaz sin registrar tantas complicaciones (Domínguez et al., 2002). En el segundo y tercer trimestre mejora la prematuridad, mortalidad fetal y neonatal, síndrome antifosfolípido y aborto. Presenta un efecto antiplaquetario en el feto provocando la disminución de tromboxano A2 (Rubio, 2013).

Si la paciente consume dicho medicamento, es importante la suspensión una semana antes de la anestesia epidural por riesgo de sangrado (Viroga, 2015).

La dosis mínima tóxica se estima en 150 mg/kg produciendo una intoxicación leve, y dosis de 300 mg/kg dará lugar a una intoxicación grave. El ácido acetilsalicílico se absorbe en el estómago de forma no disociada en un periodo corto de tiempo, pero, a una dosis alta el pico plasmático

no se alcanzará hasta las 6 o 12 horas, eso se produce debido a una absorción más lenta en la cual se formarán conglomerados provocando una disminución más marcada del vaciado gástrico en la paciente (Murciasalud, 2022). Además, un alto porcentaje del fármaco se metaboliza unido a la albumina, cuando se alcanzan concentraciones tóxicas se satura, lo que da lugar a un aumento de la fracción libre y, por lo tanto, de la toxicidad.

Aún no se tiene conocimiento exacto de cuál es la dosis necesaria para alcanzar la concentración mínima eficaz, pero las recomendaciones más recientes relacionan que 81 mg es la dosis que se deberá administrar a la paciente siempre que el beneficio potencial supere el riesgo para el feto. Hay que considerar que es capaz de penetrar la barrera hematoencefálica y rápidamente llega a la placenta, por lo que en la mujer gestante con bajas dosis se puede llegar a concentraciones mínimas tóxicas por anticipado (Bermúdez, 2016).

En la mujer embarazada, en función con los cambios presentes en la farmacocinética, cabría esperar con menores dosis, mayor concentración tóxica. Este fármaco se distribuye hasta en un 90% gracias a la albumina, muy disminuida durante el embarazo, encontrando evidencias de cuyas mujeres consumen aspirina principalmente en el tercer trimestre a estas concentraciones el feto al nacer presentará altos niveles de salicilatos, los cuales no serán eliminados hasta días más tarde del parto, eliminándolo con determinada lentitud a causa de la inmadurez tanto del mecanismo de eliminación renal y de glucoronoconjugación, proporcionando en elevados casos acidosis metabólica, taquipnea e hipoglucemia (Medizzine,2013).

Sin embargo, el principal dilema y riesgo para el feto es la inhibición de la síntesis de prostaglandina cuando se consume la dosis indicada, sin embargo, a bajas dosis no se tiene dicha certeza, por lo que la recomendación es una dosificación menor (75 mg/dl) para pacientes con riesgo de preeclampsia o que presenten dicha afección ya que a dosis mayores (100 mg/dL) puede afectar a la síntesis de prostaglandinas presentando propiedades uricosúricas e hipoglucemiantes (Mhmedical, 2013).

4.2.3. Paracetamol Kern Pharma® 1g comprimidos EFG



Figura 7.-Imagen de Paracetamol Kern Pharma® 1g comprimidos EFG.

Su principio activo es el acetaminofeno o paracetamol. Este fármaco inhibe la ciclooxigenasa, conocida como COX-3 en el sistema nervioso central pero no en el periférico, careciendo por lo tanto de carácter antiinflamatorio. Profundizando en tal mecanismo de acción, la COX-3 es una isoforma de COX-1, en la que se diferencia en la estructura de un solo aminoácido, aunque existen estudios que presentan la certeza de que la acción de dicha isoforma es antipirética, sigue siendo incierta la función exacta (Lanas et al., 2014). Además, el paracetamol, presenta efecto analgésico y antipirético debido a que bloquea el pirógeno endógeno en el centro hipotalámico inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas.

En la figura 8 se puede observar como la tendencia del consumo de este analgésico en los últimos 10 años ha ido aumentando considerablemente. El número de unidades vendidas en España con una fecha actualizada del 19 de Julio de 2021 fue de 15,6 millones de unidades (Delgado,2021).

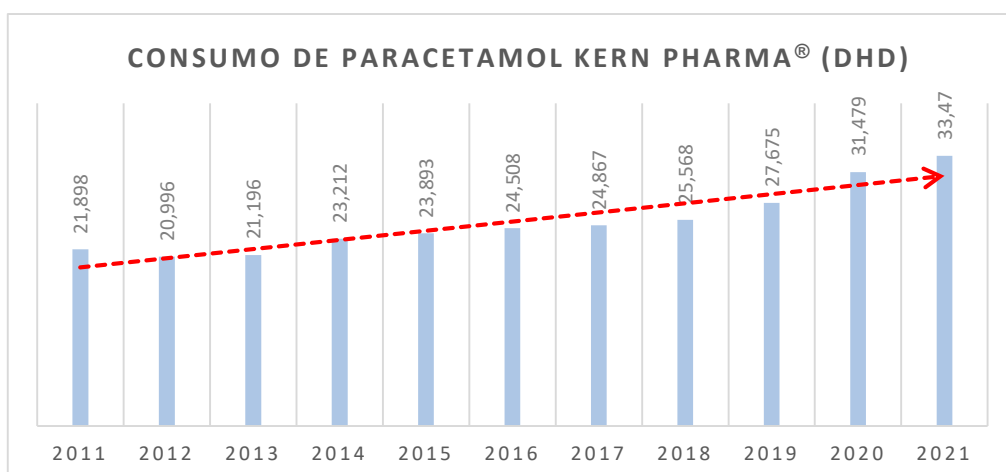


Figura 8. Consumo de Paracetamol Kern Pharma® medido en DHD en los últimos diez años (AEMPS,2022).

El paracetamol se metaboliza en el hígado a través de la sulfatación, glucoronización y oxidación gracias al citocromo P450 para dar paso al metabolito N-acetil-p-benzoquinoinamina, el cual es tóxico para dicho órgano. Se conjuga con glutatión produciendo ácido mercaptúrico y cisteína perdiendo su capacidad tóxica, pero, si se produjese una sobredosis disminuye el glutatión y provoca daño (Fernández Gutierrez,2021).

Cabe destacar que la biodisponibilidad de dicho fármaco es elevada, oscilando en un 75-85% vía oral, además de su tiempo de semivida, el cual oscila de 2-4 horas y que se alargara en pacientes con problemas hepáticos. Además, su unión a proteínas plasmáticas es muy baja (Vijande Duarte, 2017).

Uso de paracetamol en embarazadas

El paracetamol posiblemente sea el fármaco de autoconsumo más utilizado durante el embarazo por su relativa seguridad a las dosis utilizadas, aunque es importante recordar que la dosis no puede superar los 4 gramos y evitar su uso prolongado (Ramírez et al., 2021). El uso irracional de paracetamol trae riesgos debido a su mecanismo hepatotóxico esto es producido por la formación del metabolito N-acetil-p-benzoquinoneimia provocando una saturación del glutatión y, por lo tanto, la conversión de dicho metabolito a ácido mercaptúrico, acumulándose. Esto produce daño a las mitocondrias y deterioro en las proteínas estructurales (Farias et al., 2021).

Hasta el 65% de las mujeres en la etapa gestacional toman paracetamol, aun habiendo existencias de publicaciones que relaciona dicha administración con posibles trastornos de déficit de atención, hiperactividad y desordenes en el futuro neonato (Castillo et al., 2020).

Este medicamento pertenece a la categoría B de la FDA, a dosis terapéuticas y en intervalos de poco periodo de tiempo es seguro y es utilizado como primera línea en el embarazo, pero, a altas dosis por tiempo prolongado produce hepatotoxicidad y nefropatía (Gratacós,2021).

En la metabolización, el paracetamol requiere del citocromo 3A4 el cual en la etapa gestacional se encuentra aumentado y del citocromo 1A2, que, por el contrario, se encuentra disminuido, aun así, no hay estudios que apoyen a cambios de dosis en el embarazo (Viroga, 2015).

La dosis mínima tóxica es de 4 gramos, sin embargo, la dosis a la cual se consideraba hepatotóxica fue entre 7,5-10 g. Pero actualmente, si se consume 4 gramos de manera crónica o se supera dicha dosis diaria, podría provocar daños a el hígado e incluso, en determinadas situaciones ser letal. Si la paciente consume dicha dosis las vías metabólicas de glucoronización y sulfatación quedarían saturadas por lo que, el paracetamol se metaboliza por el citocromo

P450. Por lo tanto, se agotaría el glutatión y se acumularía el NAPQ1, principal metabolito tóxico que proviene del paracetamol (O'Malley, 2020).

El límite en nuestra paciente es de 650 mg con un máximo de 5 veces al día equivalente a 3250 mg, por lo tanto, encontraríamos niveles mayores de toxicidad con menores dosis, pudiendo producir consecuencias en el neurodesarrollo del feto incluso a bajos niveles, puesto que, atraviesa la barrera placentaria y hematoencefálica (Rodríguez,2010). Claramente, cuanto mayor sea la exposición, mayor serán la posibilidad de presentar un trastorno de conducta, siendo asombroso de que, aun así, existen evidencias de que 8 de cada 10 mujeres actualmente ha tomado dicho fármaco durante la etapa gestante, incluso, en repetidas ocasiones (Clinic Barcelona, 2021).

Si la paciente embarazada llegase a concentraciones tóxicas, en las primeras 24 horas presentaría síntomas tales como vómitos, malestar y náuseas, pero pasado el primer día, presentaría como principal síntoma dolor en el cuadrante derecho, este es representativo de una lesión hepática caracterizada por un aumento de la bilirrubina, concentración de enzima hepáticas y el tiempo de protrombina. El paracetamol atraviesa la placenta y causaría toxicidad hepática fetal (Fernández Gutierrez, 2021).

4.2.4. Enantyum[®]

Su principio activo, el dexketoprofeno presenta efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. Disminuye la síntesis de las prostaglandinas mediante la inhibición de las ciclooxigenasas, más específicamente, inhibe la COX-1 y la COX-2.



Figura 9.-Imagen Enantyum[®] 25 mg comprimidos recubiertos.

El número de unidades vendidas de Enantyum[®] en España fue de 14,4 unidades (en millones), alcanzando prácticamente al paracetamol aun siendo un medicamento mucho más novedoso (Delgado,2021). Presentamos los datos de cuatro años, los cuales cursan a partir del 2013,

debido a que la AEMPS no tiene conocimiento exacto del consumo del dexketoprofeno de los últimos años.

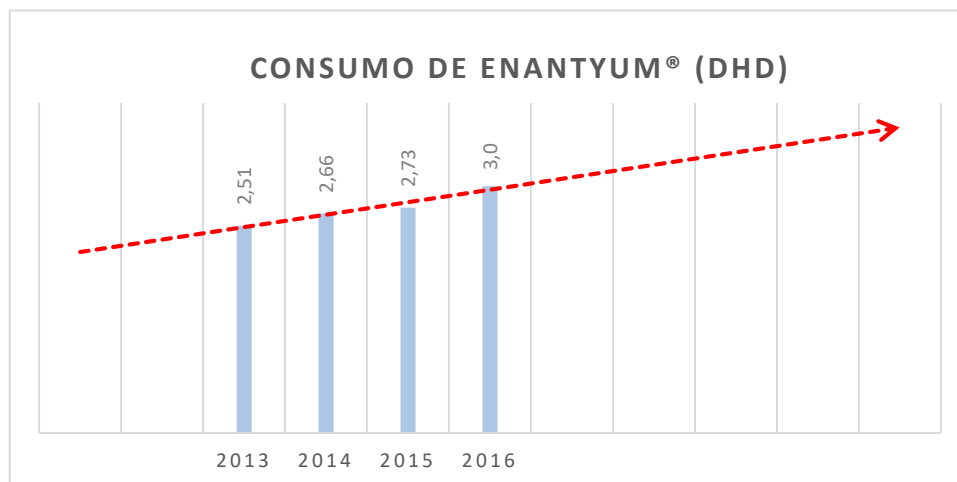


Figura 10. Consumo de Enantyum® medido en DHD en los últimos diez años (AEMPS,2022).

Dexketoprofeno presenta una absorción rápida alcanzando una concentración máxima a las 0,5 o 0,75 horas después de la administración. Además, presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas, los valores de tiempo de semivida y de eliminación corresponden a 0,35 y 1,65 horas respectivamente. La principal vía de eliminación es la glucuroconjugación y, posteriormente, excreción renal (CIMA,2021).

Uso de Enantyum® en embarazadas.

Aun así, el dexketoprofeno es un fármaco eficaz, presentando un mejor efecto analgésico que el de otros medicamentos antiinflamatorio. El tiempo máximo de actuación es de 30 minutos, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y la mayoría del fármaco se une a la albumina, proteína reducida en el embarazo y que, por lo tanto, aumentará la fracción libre de este.

Si la paciente utiliza Enantyum® después de la ingesta de alimento aumentará el tiempo para alcanzar la concentración máxima, esto se debe a un vaciado gástrico más lento (Kuczynska,2022).

Los cambios producidos durante el embarazo afectan a la farmacocinética y por consecuencia, a su perfil de riesgo. La inhibición de prostaglandinas como mecanismo de acción de dicho fármaco, puede afectar el desarrollo del feto. El dexketoprofeno atraviesa la placenta pudiendo llegar al feto, es importante destacar que el aumento del volumen plasmático, el aumento de

grasa y del volumen de distribución conlleva a un incremento del filtrado glomerular (Artagaveytia,2021).

Por último, cabe señalar que las concentraciones de prostaglandinas aumentan de forma considerable durante el parto, de hecho, algunos antiinflamatorios no esteroideos, han sido utilizados para interrumpir el parto prematuro, debido al cierre del ductus arterioso y a su acción tocolítica (Rivera-Aguirre, 2021)

La FDA recomienda evitar la administración ya que puede reducir el líquido amniótico además de ocasionar problemas renales en el neonato, sobre todo, a partir de la semana 20 (Artagaveytia,2021). Si fuese necesario, es recomendable la dosis más baja eficaz y el menor tiempo posible, además de la observación con ultrasonidos del líquido amniótico (FDA, 2020). En conclusión, Enantyum® después de la semana 20 presenta riesgo de cierre de ductus arterioso y afectación de la función renal fetal y, debería haber un abandono a partir de la semana 32 por aumento de riesgos considerablemente (Viroga, 2015).

La dosis total diaria no debe sobrepasar los 75 mg, si no nos encontraríamos ante concentraciones tóxicas. El dexketoprofeno se encarga de inhibir reversiblemente la COX1 y COX2, si la paciente consume dichas dosis se produciría un descenso de las prostaglandinas y tromboxano A2, es decir, ocasionaría el fallo de múltiples funciones en las que destacamos la regulación de la temperatura corporal, flujo renal y agregación plaquetaria, estas modificaciones dan lugar a fallo en diversos órganos (Uninet, 2021).

En la etapa gestacional esta inhibición de las prostaglandinas supone un riesgo para el desarrollo del feto, aumentando el riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas, estas afecciones se potencian en función de la dosis, siendo potencialmente más peligroso cuando se llega a altas dosis y con ello, a sobredosis. A menos que sea estrictamente necesario no se recomienda el uso de dexketoprofeno en el embarazo ni a dosis mínimas (Gallego et al., 2014).

Si, aun así, la paciente consume dexketoprofeno, hay la certeza de que la mujer, en la etapa gestante en una etapa temprana, es decir, durante el primer trimestre principalmente, presenta un riesgo de aborto de 2,4 veces mayor independientemente de la dosis, es más, de 4705 casos de aborto espontáneo, 352 mujeres habían tomado dicho medicamento (Nakhai-Pour, 2011).

5.- CONCLUSIONES

1. Es necesario valorar y estudiar con precisión los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo debido a que interfieren y modifican la farmacocinética de numerosos principios activos, desde la absorción hasta la eliminación, y, por lo tanto, su eficacia y seguridad. A la hora de consumir un medicamento en periodo de gestación se deberán utilizar aquellos con evidencias de seguridad, con el menor riesgo potencial, los que presenten mayor experiencia clínica y siempre bajo prescripción médica.
2. El autoconsumo de los medicamentos mencionados en la memoria es una de las principales causas de malformaciones fetales y efectos tóxicos por sobredosificación que podrían evitarse. Requerirán un cambio de dosificación debido a los cambios fisiológicos de la paciente gestante y a los parámetros farmacocinéticos alterados, siendo recomendable realizar una valoración individual sobre la necesidad del tratamiento y un ajuste posológico individualizado.
3. Es fundamental proporcionar a las pacientes información clara y simple sobre los medicamentos y el embarazo, así como la utilización de programas preventivos y charlas educativas para conseguir concienciar sobre los riesgos que conlleva la administración de medicamentos durante el periodo de gestación.
4. Observando las tendencias de consumo en la última década en la que la franja al dolor ha disminuido notablemente, y, por lo tanto, la automedicación, administración y prescripción, de analgésicos tales como paracetamol, metamizol y dexketoprofeno han aumentado considerablemente, concluimos que la sociedad está desmesuradamente medicalizada. Se utilizan todo tipo de analgésicos con el fin de acallar a una sociedad que presenta demasiada sensibilidad al dolor sin cumplir las pautas de uso autorizadas. Se utilizan medicamentos para cualquier dolencia que probablemente con mínimos cuidados o con paciencia se podría remediar, sin tener en cuenta, que todos los fármacos incluyendo aquellos de venta libre y más normalizados, presentan a largo plazo grandes efectos secundarios, tales como los más consumidos a día de hoy en España, los cuales aumentan la probabilidad de ataque cardíaco o ataque cerebral.

6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Abreu M. Qué es la vía sublingual, cuándo se indica y ventajas y desventajas. Tua Saúde. 2020 [En línea]. [Consultado en 4 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.tuasaude.com/es/via-sublingual/>
2. Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios. CIMA: Centro de información Online de Medicamentos de la AEMPS [En línea]. [Consultado en 23 de marzo de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/47633/47633_ft.pdf
3. Artagaveytia P, Wood I, Galarraga F , Viroga S. Alerta: La FDA recomienda evitar el uso de medicamentos AINE durante el embarazo y a partir de las 20 semanas en adelante por posibilidades de reducir el nivel de líquido amniótico. 2021. [En línea]. [Consultado en 27 de abril de 2022]. Disponible en: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:4LFsp7spzikJ:https://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/Alerta_La_FDA_recomienda_evitar_el_uso_de_medicamentos_AINE_durante_el_embarazo_y_a_partir_de_las_20_semanas_en_adelante_porque_pueden_reducir_el_nivel_de_l%C3%A9quido_amni%C3%B3tico.pdf+%&cd=11&hl=es&ct=clnk&gl=es
4. Ávila Darcia S, Flores WS. Revisión bibliográfica aspectos farmacocinéticos a tomar en cuenta Durante la prescripción De fármacos en el embarazo. Med. Leg. Costa Rica -Edición Virtual. 2016; 33(1).
5. Avram MJ. Pharmacokinetic studies in pregnancy. Semin Perinatol. 2020;44(3):270-8.
6. Bermúdez Salas K. USO DE LA ASPIRINA PARA LA PREVENCIÓN DE PRECLAMPSIA. Revista Médica Sinergia. 2016; 1(9):18-22.
7. Cabrejas BMM. Embarazo y Parto: Precauciones y Consejos Para Disfrutar de Esos Nueve Meses. Editat Libros; 2018.
8. Carrera-Lasfuentes P, Aguilar-Palacio I, Clemente Roldán E, Malo Fumanal S, Rabanaque Hernandez MJ. Consumo de medicamentos en población adulta: influencia del autoconsumo. Aten Primaria. 2013;45(10):528–35.
9. Castillo Barrio B, Bravo Laguna MC, de la Calle Fernández M, Pellicer Martínez A. Consumo de paracetamol durante la gestación. An Pediatr (Engl Ed). 2020;93(3):196–7.
10. Caveró-Carbonell C, Gimeno-Martos S, Páramo-Rodríguez L, Rabanaque-Hernández MJ, Martos-Jiménez C, Zurriaga Ó. Consumo de medicamentos en el embarazo y riesgo de anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana. An Pediatr (Barc). 2017;87(3):135–42.

11. Chavez N. ¿Sabías que?: Las mujeres embarazadas frecuentemente son excluidas de participar en estudios clínicos. 2021. [Internet]. [Consultado en 5 de abril de 2022]. Disponible en: <https://mothertobaby.org/es/baby-blog/sabias-que-las-mujeres-embarzadas-frecuentemente-son-excluidas-de-participar-en-estudios-clinicos/>
12. Clínica Universidad de Navarra. Diccionario médico: Absorción intestinal [En línea]. [Consultado el 16 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/absorcion-intestinal>
13. Córdoba-Vives S, Fonseca-Peñaranda G. COVID-19 y Embarazo. Rev Med Cos Cen. 2020;86(629):22-29.
14. Cubillas Rodríguez I, Aragón Núñez MT, García Rojas I. Tratamiento de la pirosis en el embarazo. Revista Electrónica de PortalesMedicos.com. 2017;7(20).
15. Delgado S. La lista de los medicamentos más vendidos en España: ¿cuáles son y para qué se utilizan? Diario AS, 2021 [Consultado en 21 de marzo de 2022]. Disponible en: https://as.com/diarioas/2021/07/19/actualidad/1626672507_800692.html
16. Díaz S. El Nolotil deja de ser un medicamento seguro durante la lactancia: por qué elevan su nivel de riesgo y qué alternativas existen. 2019 [En línea]. [Consultado en 13 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.bebesymas.com/lactancia/nolotil-deja-ser-medicamento-seguro-para-lactancia-que-elevan-su-nivel-riesgo-que-alternativas-existen>
17. Domínguez PR, Villa AB, Rodríguez JED. Uso de la aspirina en la prevención de la preeclampsia. Rev médica electrón. 2002;24(4):207–11.
18. Donato Martín, MT. ¿Qué es el citocromo P-450 y cómo funciona? 2004 [En línea]. [citado el 13 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.uv.es/~jcastell/Citocromo_P450.pdf
19. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler A, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;(10).
20. El pH Urinario en mujeres embarazadas [Internet]. Lit-control.es. [Consultado en 4 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.lit-control.es/blog/el-ph-urinario-en-mujeres-embarzadas>
21. Escribano C. Proteínas en la orina en el embarazo: ¿qué indican? [Internet]. SerPadres.es. 2021 [Consultado en 4 de abril de 2022]. Disponible en:

<https://www.serpadres.es/embarazo/trimestres/articulo/proteinas-en-la-orina-en-el-embarazo-que-indican-691618048531>

22. Espinoza-Olivares, M., Curo-Olivo, A., Dueñas-Aranda, C., Escalante-Ortiz, E., & Espinoza-Arzapalo, K. (2021). Automedicación durante la gestación. *Revista Internacional de Salud Materno Fetal*, 6(4):1-11.

23. Farias M. T. de, Cavalcanti C. HM, Albuquerque J. RA, Filho Álvaro SSF, Araújo P. X., Melo A. BM y Jesús R. en. (2021). Aspectos moleculares y citotóxicos del paracetamol: una revisión narrativa. *Revista Electrónica Colección Salud*, 13 (8): 8-511.

24. Farmacocinética: Absorción [Internet]. Salusplay.com. [Consultado en 1 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.salusplay.com/apuntes/apuntes-de-farmacologia/farmacocinetica-absorcion>

25. Fármacos usados durante el embarazo [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [Consultado en 5 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/ginecología-y-obstetricia/fármacos-usados-durante-el-embarazo/fármacos-usados-durante-el-embarazo>

26. Federación Empresarial de Farmacéuticos Españoles. Observatorio del medicamento. 2021. [En línea]. [Consultado en 6 de junio de 2022]. Disponible en: <http://fefe.com/wp-content/uploads/2020/09/2020.05.07.-Observatorio-del-Medicamento-JULIO-2021.pdf>

27. Fernández García-Abril C, Gutiérrez MB. Intoxicación por paracetamol. *Protoc diagn ter pediatr*. 2021;1:803-10.

28. Fernández J, Fuentes R. ¿Es peligroso el Nolotil? [Internet]. Facultad de Farmacia. 2018 [Consultado en 7 de junio de 2022]. Disponible en: <https://facultadfarmacia.org/2018/12/03/es-peligroso-el-nolotil/>

29. Gallego Úbeda M, Delgado Téllez de Cepeda L, Campos Fernández de Sevilla M de LA, De Lorenzo Pinto A, Tutau Gómez F. An update in drug use during pregnancy: risk classification. *Farm Hosp*. 2014;38(4):364–78.

30. García DE. ¿Es seguro tomar metamizol en embarazo y lactancia? [Internet]. Natalben. [Consultado en 23 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.natalben.com/el-embarazo-y-tus-dudas/embarazada-nolotil-lactancia-metamizol>

31. González S. Acidez durante el embarazo: factores que la provocan y medidas para reducirla - Sonia González ~ Dietista-Nutricionista Clínica y Deportiva [Internet]. 2013 [Consultado en 1 de abril de 2022]. Disponible en: <https://sonianutricion.com/acidez-durante-el-embarazo-factores-que-la-provocan-y-medidas-para-reducirla/>
32. Gratacós E. El uso de Paracetamol durante el embarazo puede alterar el desarrollo fetal [Internet]. Clínic Barcelona, 2021. [Consultado en 14 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/noticias/el-uso-de-paracetamol-durante-el-embarazo-puede-alterar-el-desarrollo-fetal>
33. Heraldo. Cuatro de cada diez españoles compran ya medicamentos sin receta en la farmacia online. Heraldo de Aragón. 2022 [En línea]. [Consultado en 16 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.heraldo.es/noticias/salud/2022/03/15/cuatro-de-cada-diez-espanoles-compran-ya-medicamentos-sin-receta-en-la-farmacia-online-1560064.html>
34. Intoxicación por antiinflamatorios no esteroideos [Internet]. Uninet.edu. [citado el 7 de junio de 2022]. Disponible en: <https://uninet.edu/tratado/c100203.html>
35. Kuczyńska J, Pawlak A, Nieradko-Iwanicka B. The comparison of dexketoprofen and other painkilling medications. 2022;149(112819):112819
36. Madrigejos M, Sanz T. Medicamentos y embarazo. Revista de atención primaria en salud. FMC 2004; 11(10):651-661
37. Martel Claros N, Asenjo de la Fuente JE, Abad Cardiel M, García Donaire JA, Herráiz MA. Role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. Hipertens Riesgo Vasc [Internet]. 2020 [citado el 16 de mayo de 2022];37(2):72–7.
38. Martín Iranzo R, Marín Iranzo R, Gorostidi Pérez M, Gorostidi Pérez M, Álvarez-Navascués R, Álvarez-Navascués R. Hipertensión arterial y embarazo. Nefrología [Internet]. 2011 [citado el 8 de abril de 2022];4(2):21–30.
39. Medizzine. Ácido acetilsalícilico: uso durante el embarazo [En línea]. [Consultado el 13 de junio de 2022]. Disponible en: <http://www.medizzine.com/embarazo/reaccionesE.php?nombre=acetilsalicilico>
40. Mendoza SP, Oliveres V, Ordaz A. España, cada vez más medicada. El Diario. 2022 [En línea]. [Consultado en 22 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.eldiario.es/sociedad/espana-vez-medicada_1_8796419.html

41. Montané Jaime LK, Fernández-Vallín Cárdenas E. Alteraciones farmacocinéticas durante el embarazo. Rev cuba investig bioméd [Internet]. 1995;14(1):0–0.
42. Murciasalud. El portal sanitario de la Región de Murcia. [En línea]. [Consultado en 7 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.murciasalud.es/>
43. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Bérard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. CMAJ. 2011;183(15):1713–20.
44. Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Perez-Aísa Á, et al. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG). Reumatol Clin. 2014;10(2):68–84.
45. Lares I, Juárez H, Luz D. Antecedentes farmacológicos gestacionales implicados con la etapa neonatal. Farmacocinética durante el embarazo. 2000;21 (4):1 04-8.
46. Los 7 medicamentos más vendidos en España [Internet]. Ocronos - Editorial Científico-Técnica. 2021 [citado el 5 de abril de 2022]. Disponible en: <https://revistamedica.com/los-7-medicamentos-mas-vendidos-en-espana/>
47. O'Malley GF, O'Malley R. Intoxicación por paracetamol (acetaminofeno) [Internet]. Manual MSD versión para público general. [consultado en 7 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/hogar/traumatismos-y-envenenamientos/intoxicaciones-o-envenenamientos/intoxicaci%C3%B3n-por-paracetamol-acetaminofeno>
48. Ortega CI, Conesa CC, Sánchez ET, Delgado Marín JL, del Castillo y Offie Soldin JÁ. Qué tóxicos atraviesan la barrera placentaria. [Internet], 2018 [Consultado en 30 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.natalben.com/placenta-toxicos-ambientales-contaminacion-bebe>
49. Orueta Sánchez R, López Gil MJ. Manejo de fármacos durante el embarazo. Inf Ter Sist Nac Salud 2011; 35 (4): 107-113
50. Otero González A. Nefrología al día. Embarazo y Riñón. Nefrología 2020;42(3):222-362.
51. Pannone R, Cabrera S, Sosa L. Fármacos en el embarazo y lactancia. Medwave 2003;3(11).
52. Papaseit E, García-Algar O, Farré M. Talidomida: una historia inconclusa. An Pediatr (Barc). 2013;78(5):283-7.

53. Puñales SJ, Dra M, Yarima B, Yordayka E. Automedicarse en el embarazo, acto de doble irresponsabilidad Automedicación en el embarazo, doble acto de irresponsabilidad. Acta médica del centro 2015;9(1).
54. Purizaca-Benites M. La placenta y la barrera placentaria. Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54(1):270-278.
55. Quimicaes. Ácido acetilsalicílico. [En línea]. [Consultado en 7 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.quimica.es/enciclopedia/%C3%81cido_acetilsalic%C3%ADlico.html
56. Ramírez Zumbado E, Acuña Alvarado A, Azofeifa Zumbado MF. Manejo farmacológico del dolor crónico en el embarazo. Rev Medica Sinerg 2021;6(8):705.
57. Ren Z, Bremer AA, Pawlyk AC. Drug development research in pregnant and lactating women. Am J Obstet Gynecol 2021;225(1):33-42.
58. Rivera-Aguirre J. Abuso y contraindicaciones en el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Revista de Educación e Investigación en Emergencias. 2021;3(2).
59. Rodríguez Carranza R. Ácido acetilsalicílico: analgésicos • antirreumáticos • antiagregantes plaquetarios. Vademécum Académico de Medicamentos, 2015. [Consultado el 16 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ionid=90366688>
60. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. Tratamiento farmacológico de la mujer embarazada: fármacos contraindicados durante la gestación. Semergen.2010;36(10):579–85.
61. Sans-Pola C, Guillén E, Aguilera C. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use during pregnancy. Med Clin (Barc) 2021;156(11):568–72.
62. Saludes. Adiro® 100 100 mg 30 comprimidos recubiertos. [En línea]. [Consultado en 5 de abril de 2022]. Disponible en: <https://salud.es/medicamento/adiro-100-100-mg-30-compr-recubier/>
63. Sheffield JS, Siegel D, Mirochnick M, Heine RP, Nguyen C, Bergman KL, et al. Designing drug trials: considerations for pregnant women. Clin Infect Dis 2014;59(Suppl 7):S437–44.
64. Solórzano Martín AR, Martos Cruz MA. Más allá de la clínica Farmacología básica para el pediatra de atención primaria. Form Act Pediatr Aten Prim 2010;3(2):104-113.

65. Stamer UM, Gundert-Remy U, Biermann E, Erlenwein J, Meißner W, Wirz S, et al. Metamizol: Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose. Schmerz. 2017;31(1):5–13.
66. Tejada Pérez P, Cohen A, Font Arreaza IJ, Bermúdez C, Schuitemaker Requena JB. Modificaciones fisiológicas del embarazo e implicaciones farmacológicas: maternas, fetales y neonatales. Rev Obstet Ginecol Venez 2007;67(4):246–67.
67. Trilla García A. Embarazo y vacunación COVID-19. Clin Invest Ginecol Obstet. 2022;49(1):100718.
68. Rubio Moreno MA. Uso de Ácido Acetilsalicílico en Embarazo [Internet]. Scribd. [citado el 18 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.scribd.com/document/353708125/USO-DE-ACIDO-ACETILSALICILICO-EN-EMBARAZO>
69. Vera Carrasco O. USO DE FÁRMACOS EN EL EMBARAZO. Rev médica - Col Méd Paz. 2015;21(2):60-76.
70. Verstuyft C, Becquemont L, Mouly S. Farmacocinética de los medicamentos. EMC - Tratado Med. 2022;26(1):1–9.
71. Vet M, Enrique A, Formentini P. CONCEPTOS BÁSICOS Y ALCANCES DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA [Internet]. www.grupomontevideo.org. [Consultado en 28 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://grupomontevideo.org/ndca/casaludanimal/wp-content/uploads/2019/05/Formentini-EA-2018-Conceptos-b%C3%A1sicos-y-alcances-de-los-estudios-de-bioequivalencia-1.pdf>
72. Vijande M. Nolotil [Internet]. Muy Salud. 2019 [Consultado en 23 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://muysalud.com/medicamentos/nolotil/>
73. Villanueva LA. El embarazo desde una perspectiva farmacológica: Artículo de revisión. Rev Hosp Gral Dr. M Gea González. 2001;4(1-2):32-38
74. Weston J, Bromley R, Cf J, Adab N, Greenhalgh J, Hounsome J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy : congenital malformation outcomes in the child (Review) Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy : congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database Syst. Rev. 2016;(11).

75. Zardoya MJ, Prieto M, Oraá R, Malo P, Uriarte JJ, Medrano J, et al. Medicamentos en el embarazo. Clasificaciones teratogénicas y otras fuentes de información. *Psiquiatr Biol.* 2017;24(2):49–54.