



# MEDICAMENTOS EN EL EMBARAZO



**MERCEDES CID SÁNCHEZ**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA



# **TRABAJO FIN DE GRADO DEL GRADO EN FARMACIA**

TÍTULO: Medicamentos en el embarazo

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

TRABAJO DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

REALIZADO POR: MERCEDES CID SÁNCHEZ

TUTELADO POR: MARÍA LUISA MURILLO TARAVILLO

Lugar de presentación: Facultad de Farmacia (Sevilla)

Fecha de presentación: Julio 2018.



## Contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	2
2. OBJETIVOS.....	5
3. METODOLOGÍA.....	6
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
4.1. BARRERA PLACENTARIA .....	7
4.1.1. Estudio del transporte de medicamentos a través de la placenta.....	7
4.1.2. Mecanismos de transportes.....	8
4.1.3. Metabolismo farmacológico (enzimas).....	10
4.2. CAMBIOS FISIOLÓGICOS.....	11
4.2.1. Volumen sanguíneo.....	12
4.2.2. Fisiología renal.....	12
4.2.3. Fisiología digestiva .....	12
4.2.4. Fisiología Pulmonar .....	13
4.2.5. Fisiología endocrina.....	13
4.3. CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS DEPENDIENTES DE LA MADRE .....	13
4.3.1. Absorción oral .....	13
4.3.2. Absorción pulmonar .....	14
4.3.3. Distribución .....	14
4.3.4. Metabolismo .....	14
4.3.5. Excreción .....	15
4.4. CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS NO DEPENDIENTES DE LA MADRE .....	16
4.4.1. Placenta.....	16
4.4.2. PH cordón umbilical .....	16
4.4.3. Las propiedades físico-químicas del fármaco administrado: .....	16
4.5. USO DE MEDICAMENTOS EN EL EMBARAZO .....	17
4.5.1. Clasificación.....	17
4.5.2. Frecuencia y momento de administración.....	22
4.5.3. Fase en la que se encuentra el embarazo .....	22
4.5.4. Predisposición genética.....	23
4.5.5. Umbral de sustancia.....	23
4.6. TRASTORNOS Y GRUPOS TERAPÉUTICOS HABITUALES EN EMBARAZADAS. ....	23
4.6.1. Náuseas, vómitos e hiperémesis gravídica .....	24
4.6.2. Pirosis y dispepsia.....	24

4.6.3.	Estreñimiento .....	25
4.6.4.	Hemorroides.....	26
4.6.5.	Anemia y otros estados carenciales.....	26
4.6.6.	Melasma .....	26
4.6.7.	Tos y resfriado .....	26
4.6.8.	Dolor y fiebre.....	27
4.6.9.	Colesterol .....	28
4.6.10.	Insomnio, ansiedad y depresión .....	28
4.6.11.	Hipertensión arterial .....	30
4.6.12.	Diabetes mellitus.....	32
4.6.13.	Asma.....	33
4.6.14.	Bacteriuria asintomática e infección urinaria .....	33
4.6.15.	Patología tiroidea .....	33
4.6.16.	Procesos alérgicos .....	33
4.6.17.	Enfermedades de transmisión sexual .....	34
4.6.18.	Edema y calambres de las extremidades inferiores.....	34
4.6.19.	Antineoplásicos .....	34
4.6.20.	Corticoides.....	34
4.6.21.	Depresores del sistema nervioso central.....	34
5.	CONCLUSIONES .....	35
6.	BIBLIOGRAFÍA .....	36

## **RESUMEN**

El embarazo es un estado dinámico durante el cual se presentan diversos cambios considerados como fisiológicos.

Los medicamentos constituyen el recurso más empleado en la historia de la medicina. El incremento del número de productos farmacológicos disponibles y la información creciente acerca de su efectividad y seguridad son un efecto del desarrollo científico-técnico de la sociedad actual. Según estudios realizados, la mujer consume entre 4 y 10 drogas distintas durante el embarazo, con el resultado de que hoy el feto presenta tanto riesgo por el uso de medicamentos bien intencionados, como por complicaciones que pueden ocurrir durante el embarazo y/o trabajo de parto.

Se han desarrollado múltiples clasificaciones de fármacos en función de su riesgo teratogénico entre las cuales la más usada es la de la Food and Drug Administration en la que los fármacos se dividen en cinco grupos (A, B, C, D, X). Existen clasificaciones similares desarrolladas en otros países (Australia, Suecia o Alemania). Otras clasificaciones de fármacos aluden a la probabilidad o frecuencia de teratogenia. La ausencia de una clasificación única, la inespecificidad de las definiciones y la falta de estudios, no nos permiten muchas veces poder valorar adecuadamente el posible riesgo para el feto.

Se relacionan los eventos cronológicos, morfológicos y funcionales del desarrollo embriológico y fetal por semanas de gestación, los efectos teratogénicos más frecuentemente producidos por un grupo de medicamentos con probada teratogenicidad en humanos, incluyendo el estudio de la farmacocinética de los fármacos.

Todo esto nos permitirá mantener un juicio más crítico ante la prescripción de medicamentos en la mujer embarazada.

**Palabras clave:** Teratogénesis. Embarazo. Placenta. Fármacos. United States Food and Drug Administration.

## 1. INTRODUCCIÓN

El embarazo es una de las etapas más importantes en la vida de las mujeres en la que tienen lugar una serie de cambios fisiológicos, y en la que cualquier circunstancia patológica puede influir de forma negativa tanto en la gestante como en el feto (Scientifica et al. 2008).

Desde que se descubrieron los efectos de la **talidomida** sobre el desarrollo embrionario, existe una constante preocupación sobre la posibilidad de que otros fármacos usados por mujeres embarazadas pudieran producir efectos adversos similares sobre el niño y la madre. Nace así el interés y la investigación de la causalidad de los defectos congénitos y el concepto de teratógeno para denominar a todo agente capaz de producir alteraciones del desarrollo embrionario que se traducirán en anomalías congénitas. Se entiende por teratogenia alteración funcional, bioquímica o morfológica que se detecta durante la gestación, nacimiento o posteriormente y que es inducida durante el embarazo. Sin embargo, para mujeres con enfermedades crónicas o que desarrollan una enfermedad febril temporal, los medicamentos que mantienen la salud materna pueden mejorar los resultados neonatales (Martínez-Frias, 1989; (Srinivasan and Ak 2010).

Aunque es poco probable que la placenta evite por completo la transferencia de compuestos típicos de moléculas pequeñas, puede reducir la transferencia de ciertos fármacos basándose en propiedades tales como el tamaño, la lipofilia y la afinidad por las proteínas transportadoras. Siguiendo un resumen su estructura y su función, se discutirán los mecanismos de transporte de fármacos a través de la placenta y las enzimas metabolizadoras de fármacos dentro de la misma. El transporte a través de la placenta de la madre hacia el feto y de las sustancias desde el feto hacia la madre se establece en torno a la quinta semana de vida embrionaria. Prácticamente cualquier sustancia usada con fines terapéuticos atraviesa la placenta pero lo más importante es si la velocidad y la extensión de la transferencia son suficientes para dar lugar a concentraciones significativas en el feto. Por ello en la actualidad está descartado el concepto de barrera placentaria.

Los efectos potenciales de los medicamentos en el desarrollo fetal dependen de diversos factores, incluida la edad gestacional, la dosis, la frecuencia de dosificación, la vía de administración y la eliminación del medicamento. Por lo tanto, es importante considerar los cambios fisiológicos asociados con la progresión del embarazo que pueden alterar la farmacocinética de varios medicamentos. Durante el embarazo se produce un aumento en el volumen de sangre materna y las concentraciones de albúmina sérica materna disminuyen.

Para fármacos con alta unión a proteínas, las concentraciones reducidas de albúmina pueden dar como resultado una mayor proporción de fármaco libre y, por lo tanto, una mayor bioactividad. El pH de la sangre arterial materna aumenta ligeramente durante el embarazo. Esto da como resultado un desplazamiento de la curva de disociación de la oxihemoglobina, promoviendo la disociación del oxígeno y su transferencia transplacentaria. Este cambio en el pH también podría afectar la unión fármaco-proteína. Los aumentos asociados con el embarazo en la filtración glomerular pueden acelerar el aclaramiento renal de muchos medicamentos. La absorción del fármaco durante la gestación podría verse reducida por retrasos inducidos por la progesterona en el vaciado gástrico, náuseas y vómitos, o un aumento en el pH gástrico. La expresión y la función de las enzimas que metabolizan los fármacos también pueden cambiar significativamente durante el embarazo, algunas como resultado del aumento de los niveles de estrógeno. Es importante considerar si los ajustes de dosis serían necesarios para tener en cuenta los cambios asociados con el embarazo que afectan la farmacocinética de ciertos medicamentos.

Teniendo en cuenta que cada año se emiten mil millones de prescripciones, que el número de autoadministraciones de fármacos de venta sin receta es ilimitado, y que cada año se introducen en el mercado alrededor de 500 productos farmacéuticos nuevos, la necesidad de cautela y prudencia en la administración de éstos ha llegado a su punto crítico. El embarazo produce síntomas y puede ocasionar el aumento de ingestión de fármacos y productos químicos, con posibilidad de que el feto se desarrolle en un mar de fármacos (G. Briggs et al., 2009).

Aunque la mayoría de las mujeres embarazadas toman medicamentos durante el embarazo, han sido excluidas de la mayoría de los ensayos hasta la fecha. Es necesario que se lleven a cabo más estudios para acceder completamente a los riesgos de la exposición fetal a estos fármacos. Un buen conocimiento de la función de la placenta en el control de la transferencia materno-fetal de medicamentos ayudará a los científicos y médicos a tomar decisiones en base a dicha información para mejorar la salud de las nuevas madres y los recién nacidos. Es decir, el conocer los posibles efectos secundarios a la exposición materna a medicamentos durante la gestación conlleva dos claras ventajas: un uso racional de fármacos durante la gestación, ya que podremos elegir el medicamento más adecuado y con menos efectos adversos fetales/neonatales; Y un mejor manejo del paciente. Gracias a la identificación del factor causal de los efectos adversos que aparezcan en el recién nacido (hipertermia, hiperbilirrubinemia, taquicardia, irritabilidad, convulsiones, etc.), se podrá precisar más

adecuadamente el pronóstico, tratamiento e información a la familia (Al-Enazy et al., 2017; (Scientifica et al. 2008).

Hay que tener en cuenta también, por su alta frecuencia, el efecto de los fármacos, que ya utilizaban las embarazadas debido a patologías preexistentes como: epilepsia, hipertensión, cardiopatías, alergias, asma, diabetes y cáncer.

Debido a la gran complejidad del tema actualmente existen dos redes internacionales que agrupan los servicios de información sobre teratogénesis existente y una red a nivel nacional. El Network of Teratology Information Services (ENTIS), otra de EEUU y Canadá denominada Organization of Teratology Specialists (OTIS) accesible en <http://www.otispregnancy.org> y el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE).

El objetivo de estos servicios es que los profesionales dedicados a la investigación y los expertos en la evaluación de riesgos puedan asesorar a los profesionales sanitarios que participan en la cadena sanitaria que atiende a una paciente embarazada que recibe un tratamiento farmacológico. Las llamadas son atendidas por médicos especializados en la evaluación del riesgo reproductivo de los diferentes factores ambientales, incluyendo los fármacos así como la transmisión de la información.

## 2. OBJETIVOS

La prevalencia de malformaciones debido a los fármacos es baja pero también evitable. Esto hace necesario la información precisa y actualizada sobre el potencial teratogénico de los fármacos ya que la prescripción de fármacos durante el embarazo es elevada.

El daño producido por la **talidomida** ha sugerido la posibilidad de que cualquier fármaco pueda ser una nueva **talidomida**. Esto ha conducido en ocasiones al extremo contrario. Es el caso del **Doxilamina/Piridoxina** que durante la década de los 50 y 60 fue el medicamento más usado contra las náuseas y los vómitos durante el embarazo. Este medicamento fue retirado en el 1982 debido a las múltiples demandas por la posible teratogenicidad del fármaco, a pesar de la evidencia de que la tasa de malformaciones en hijos de mujeres que habían tomado el fármaco no difería de la población normal. La tasa de las hospitalizaciones por náuseas y vómitos severos se duplicaron.

Estas dos situaciones extremas destacan la necesidad de información precisa y actualizada sobre el potencial teratogénico de los fármacos.

No es fácil realizar las valoraciones del riesgo potencial de un medicamento utilizado durante el embarazo, pues debe tenerse en cuenta no solo su capacidad intrínseca para originar malformaciones o problemas durante la gestación y el parto, sino también la fase del embarazo en que se utiliza, la dosis, duración del tratamiento y la propia patología materna para poder establecer un marco de actuación sobre la teratogenicidad o no de un medicamento.

Además hay que tener en cuenta que los resultados sobre el embrión/feto en animales de experimentación no son extrapolables y no pueden hacerse ensayos clínicos en embarazadas cuyo objetivo sea estudiar los efectos teratogénicos u otros efectos adversos.

A pesar de la gran complejidad como hemos expuesto que supone el posible efecto teratogénico de los fármacos, en el presente trabajo pretendemos recopilar y resumir los datos que hay fiables hasta la fecha, para facilitar la información a todos los sanitarios, médicos, farmacéuticos y matronas que están en contacto directo con las embarazadas, y así evitar los posibles efectos teratogénicos de los fármacos

### **3. METODOLOGÍA**

Para llevar a cabo el presente trabajo, se realizó una búsqueda exhaustiva de documentos bibliográficos que pudieran aportar la información necesaria. Para ello, se empleó la base de datos Web of Science, a la que se accedió a través del catálogo de la biblioteca de la Universidad de Sevilla (FAMA). La búsqueda se realizó utilizando los siguientes descriptores: Pregnancy, pregnant, Spain, folic acid, drugs, medicines, recommendation, drug-use, women, prescription, medication, mothers, placenta, transport. Además, sirvieron de ayuda libros de texto de fisiología, farmacología, toxicología y búsquedas en internet. Todo lo empleado se ha citado en la bibliografía. De todos los artículos encontrados, se han seleccionado aquellas revisiones más recientes y, a partir de las mismas se han buscado los artículos originales, de mayor relevancia en el tema de estudio.

Para la elaboración de la bibliografía, se utilizó el programa Mendeley Desktop. Se han seguido las especificaciones de las normas Vancouver; las referencias aparecen listadas por orden alfabético y para aquellas en las que coincidía el autor, se ha seguido el criterio de ponerlas por orden cronológico.

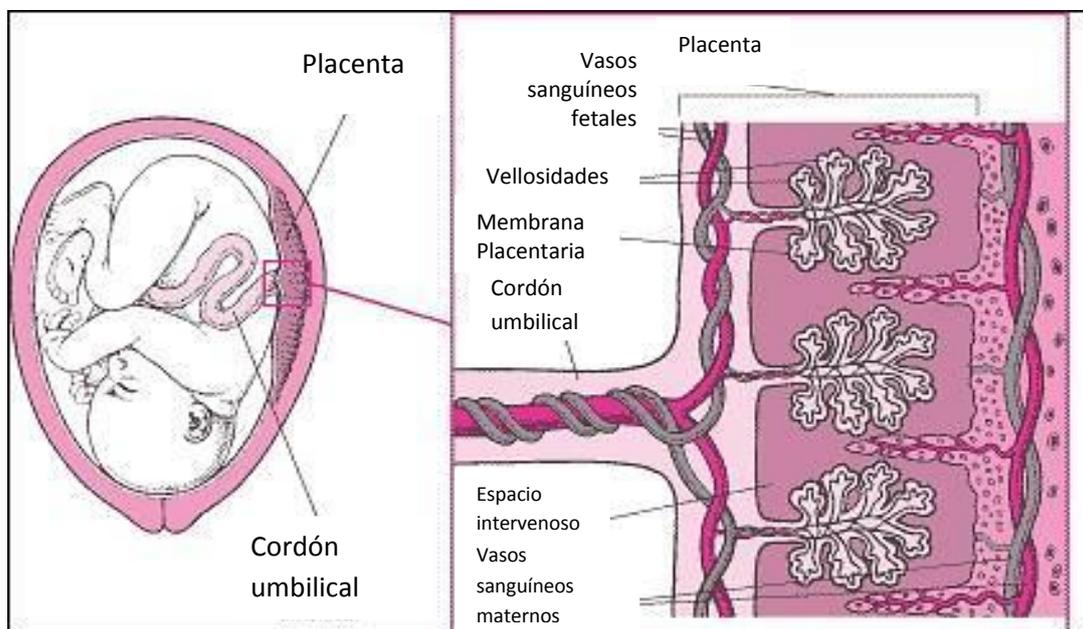
Cuando en el texto se citan más de una referencia, se ha seguido el criterio de ordenarlas por antigüedad y, a igualdad de fecha, por orden alfabético.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. BARRERA PLACENTARIA

La placenta es el único órgano de origen fetal que proporciona oxígeno y nutrientes al feto y sirve también como vía para la eliminación de dióxido de carbono y otros productos de desecho del feto a través de la circulación materna. La placenta comienza a desarrollarse poco después de la implantación de los blastocistos (Al-Enazy et al., 2017).

Tiene dos funciones principales, que son metabolismo; Transporte de gases y nutrientes. Estas actividades amplias son esenciales para conservar la gestación y promover el desarrollo normal del feto (Saéz et al., 2018).



**Figura 1.- Estructura de la placenta**

[www.monoografias.com/trabajos82/placenta/placenta2.shtml](http://www.monoografias.com/trabajos82/placenta/placenta2.shtml)

#### 4.1.1. Estudio del transporte de medicamentos a través de la placenta

Las muestras de la sangre materna y de sangre del cordón proporcionan información valiosa acerca de la magnitud de la exposición fetal a drogas presentes en la circulación materna durante el embarazo.

No obstante, es importante reconocer ciertas variables farmacocinéticas: primero, la cantidad de tiempo que ha transcurrido entre la última dosis de un fármaco y el muestreo del plasma materno. Si una muestra de plasma materno se toma poco después de que se administró la

dosis, el nivel materno sería alto, mientras que si la muestra se toma varias horas después de la dosis, el nivel materno sería mucho menor.

Una segunda variable importante a considerar es si una sola dosis da concentraciones fetales mayores que repetidas dosis, debido a la acumulación de un fármaco que no se elimina rápidamente de la circulación fetal (Al-Enazy et al. 2017).

#### **4.1.2. Mecanismos de transportes**

##### **4.1.2.1. Transporte pasivo por difusión simple:**

Utilizado para la transferencia de medicamentos y xenobióticos. El movimiento es proporcional al gradiente de concentración del medicamento a través de la placenta. Es decir, es característico de sustancias que pasan de áreas de mayor a menor concentración, hasta que se establece el equilibrio.

Según las leyes de la biofísica, la concentración de sustancias a los lados de la barrera tiende a igualarse, influyendo en la velocidad de transferencia el tamaño de la molécula, grado de ionización. Las moléculas con peso molecular mayor de 600 Da, no ionizadas, no atraviesan la barrera. Solo pasan con facilidad aquellas moléculas con peso menor de 600 Da. La transferencia por este mecanismo se realiza sin gasto de energía. Por este mecanismo pasan a través de la barrera: agua, electrolitos y los gases O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>. El intercambio a través de la barrera se rige por la ley de Fick, cuya fórmula es:  $Q/T = K \times A \times (C_m - C_f)D$  donde: Q/T = Cantidad de sustancia libre transferida por unidad de tiempo; K = Constante de difusión de la sustancia que depende de las características fisicoquímicas, peso molecular, solubilidad en lípidos y grado de ionización; A = Superficie disponible para el intercambio; C<sub>m</sub> = Concentración materna de sustancia libre; C<sub>f</sub> = Concentración fetal de sustancia libre; D = Grosor de la barrera.

La presión del oxígeno en la sangre materna es mayor que en el capilar fetal, por lo que hay un gradiente de oxígeno. A medida que el oxígeno pasa hacia el feto, la hemoglobina capta dicho gas, al tiempo que libera anhídrido carbónico, manteniendo así la diferencia de presiones de uno y otro gas. En el feto, la presión parcial de anhídrido carbónico es mayor de la que existe en el lado materno. La captación de oxígeno en el feto es mayor, por lo siguiente:

- La concentración de hemoglobina en los hematíes fetales es mayor que en sangre materna
- La hemoglobina fetal tiene mayor afinidad por el O<sub>2</sub>.

- La sangre materna transfiere O<sub>2</sub> a la sangre fetal; al mismo tiempo, el feto elimina CO<sub>2</sub> y otros metabolitos hacia la madre, lo que origina en la sangre materna una disminución pasajera del pH que, a su vez, produce liberación de O<sub>2</sub> de la Hb materna para captar CO<sub>2</sub> del feto, manteniendo así una elevada pO<sub>2</sub> en la madre.

- El poder de difusión del CO<sub>2</sub> es veinte veces superior al del O<sub>2</sub> y la transferencia se hace en forma gaseosa. La captación de O<sub>2</sub> por parte de la Hb fetal lleva consigo la liberación simultánea de CO<sub>2</sub>.

- La cantidad de agua que en condiciones normales pasa desde la madre hacia el feto, en la semana 14 de gestación, es 100 mL por hora, aumentando progresivamente conforme avanza el embarazo y llegando hasta 3.500 mL por hora, en la semana 33; desciende luego a 1.500 mL por hora, en la semana 40. Del volumen de agua que pasa por la barrera, el feto retiene 700 mL, en la semana 14, y alrededor de 3.000 mL, en la semana 33. Pasan por difusión simple, como ya se ha mencionado, el cloro, sodio, potasio, así como yodo, hierro y fósforo (Hernández J., 2016).

#### **4.1.2.2. Difusión facilitada**

Mecanismo de transferencia placentaria mediada por carrier, pero no dependiente de energía. Permite la transferencia de compuestos endógenos como la glucosa. No utilizado para el transporte de fármacos. Hay transporte a través de cargas eléctricas.

Coexiste con un componente de difusión simple, pero, aumenta la constante de difusión de la sustancia. Por este mecanismo pasan también los lactatos de feto a madre. Es necesario destacar tres aspectos de la transferencia de la glucosa:

- La glucosa es la fuente primaria de energía para el feto; la ausencia de gluconeogénesis en el feto es razón para que el feto obtenga este importante nutriente del plasma materno. El feto tiene una alta demanda de glucosa, especialmente en el tercer trimestre, cuando el crecimiento fetal es máximo; por lo que, necesita de una rápida y alta transferencia materna (Janson T., 1993).

#### **4.1.2.3. Transporte activo**

Mecanismo de transferencia mediante un 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.

Es un evento sodio dependiente. Así, los aminoácidos, que se encuentran en mayor concentración en la sangre fetal, deben pasar desde la sangre materna en contra de esta gradiente; la tasa de recambio de proteínas totales y de los diferentes aminoácidos en las

proteínas de la placenta y tejidos fetales es mayor a la de los tejidos maternos. El feto utilizará los aminoácidos de la madre, no solo para la síntesis de proteínas, sino también para su metabolismo oxidativo (Baumann M. et al., 2002; Gluckman, 2002).

#### **4.1.2.4. Pinocitosis**

Es una forma de endocitosis en la que el material que se engloba es una muestra pequeña de líquido extracelular. Este método se reserva para moléculas grandes.

En este proceso, los solutos son invaginados hacia la membrana celular en la barrera y luego transferidos al lugar opuesto. Las inmunoglobulinas G pasan de la madre a feto, por este mecanismo; las otras inmunoglobulinas no atraviesan la barrera; las bacterias, virus y parásitos pasarían por el mecanismo de fagocitosis y también por pinocitosis. También, tiene importancia el paso de los fármacos a través de poros existentes en la barrera. Los poros celulares tienen un diámetro de 10 Å (= 1 nm), análogo a los del tracto intestinal y a los de la barrera hematoencefálica. Por ellos pasan también moléculas hidrosolubles, hasta un peso molecular de 100 DA, como por ejemplo la urea (Purizaca Benites 2008).

#### **4.1.2.5. Arrastre de solventes**

Los movimientos de agua a través de la placenta podrían influenciar el transporte de medicamentos. Aunque la importancia de este mecanismo es remota (Scientifica et al. 2008).

#### **4.1.3. Metabolismo farmacológico (enzimas)**

Comprende un conjunto de reacciones bioquímicas y fisicoquímicas que conducen a la conversión de los fármacos en metabolitos para su posterior eliminación del organismo. Durante la gestación puede alterarse por algunos factores como los niveles aumentados de progesterona, niveles de estrógenos, entre otros. Los estudios que se han hecho, proponen que la actividad de las familias de CYP, de las UGT (uridin-difosfato-glucuronil transferasas) y también de varios de los transportadores de drogas está regulada por una variedad de receptores nucleares incluyendo el Receptor de Pregnane X (PXR), el receptor de Androstano Constitutivo (CAR), el receptor de hidrocarburos aromáticos (AhR) y factores hepáticos nucleares (Drake et al., 2010).

##### **4.1.3.1. Enzimas que aumentan su actividad durante el embarazo**

CYP3A4: Es la enzima más importante de la familia de citocromo P450. Su actividad es de 2 a 3 veces mayor durante el embarazo que post parto. Es por esto que el metabolismo de **metadona, nifedipina, indinavir, inhibidores de la proteasa y midazolam** aumenta durante el embarazo.

CYP2D6: Su actividad aumenta en un 26% en el primer trimestre y un 48% en el tercer trimestre. La **fluoxetina** y otros **inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina**, van a ser más metabolizados.

CYP2A6: La actividad de esta enzima aumenta durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Uno de sus sustratos es la **nicotina**.

CYP2C9: La actividad de esta enzima aumenta durante el embarazo. Es por esto que la **fenitoína**, tiene un aumento de su metabolismo y eliminación durante el embarazo (Ferrandez, 2006).

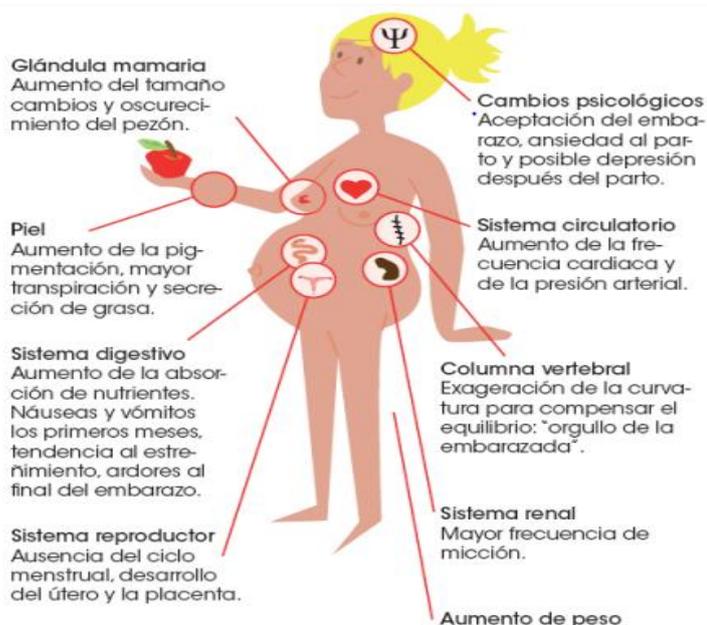
#### 4.1.3.2. *Citocromos que tienen su actividad disminuida durante el embarazo.*

Esto provoca que algunas drogas vayan a ser metabolizadas en una forma más lenta, por lo que los pacientes deben ser monitorizados para evitar intoxicaciones. Entre ellos se encuentran:

CYP1A2: Disminuye aproximadamente un 33% durante el primer trimestre y más del 65% durante el tercer trimestre. Es encargado del metabolismo de **teofilina** y **cafeína**.

CYP2C19: encargado del metabolismo de **fenitoína** y **nelfinavir** (Ávila Darcia and Flores, 2016).

## 4.2. CAMBIOS FISIOLÓGICOS



**Figura 2.-** Cambios fisiológicos

(Diapositiva nº 7; Tema 4 Farmacia Clínica; Dra. Marina Sánchez Hidalgo. Facultad de Farmacia. Departamento Farmacología. Sevilla).

Durante la gestación se producen una serie de modificaciones en la fisiología materna, que es conveniente conocer y no confundir con estados patológicos que cursan con síntomas similares. Estas modificaciones o adaptaciones del cuerpo de la madre tienen como misión principal favorecer la nutrición y la difusión de nutrientes desde la madre al niño.

De todos estos cambios, por ser muchos, solo nos vamos a detener en aquellos que pueden modificar los niveles de fármaco al feto.

#### **4.2.1. Volumen sanguíneo**

La mujer embarazada se encuentra en un estado hipovolémico crónico. El volumen de agua corporal total se incrementa debido a la retención de sal y agua por los riñones. Esta mayor cantidad de agua ocasiona dilución de la sangre, y por lo tanto de los fármacos (Ojeda et. al 2011).

#### **4.2.2. Fisiología renal**

Hay un aumento de hasta un 40% del flujo sanguíneo renal, motivado por el aumento del volumen minuto cardíaco; esto va a provocar un aumento de la diuresis. Desde el punto de vista farmacocinético, el aumento del flujo sanguíneo renal tiene una importancia capital, ya que se producirá un aumento de la filtración de aquellos medicamentos susceptibles de utilizar la vía renal para su eliminación (hidrosolubilidad y fracción no unida a proteínas plasmáticas). Como consecuencia, se producirá una mejor y mayor eliminación de fármacos por vía renal, con la consiguiente disminución de su concentración plasmática y de su semivida (Ojeda et. Al 2011).

#### **4.2.3. Fisiología digestiva**

##### **4.2.3.1. Estómago**

Se produce una alteración estática por elevación del mismo, además y como norma general para todo el tubo digestivo, se produce una hipomotilidad y enlentecimiento en el tránsito intestinal que puede conducir, en algunas ocasiones, a un retardo en el vaciado del estómago o, lo que es lo mismo, a un aumento del tiempo de contacto de las sustancias (alimentos, medicamentos...) con el estómago.

##### **4.2.3.2. Intestino delgado**

También debido a la hipomotilidad e hipotonía que experimenta el tubo digestivo, los alimentos y los medicamentos van a estar durante más tiempo en contacto con la mucosa intestinal, aumentándose su absorción.

#### **4.2.3.3. Intestino grueso**

Por el mismo motivo indicado, se tiene tendencia al estreñimiento y a la aparición de hemorroides, esto último coadyuvado por el éxtasis venoso ya comentado.

#### **4.2.3.4. Hígado**

Se produce un déficit funcional con insuficiencia de la función glucogenética, disminuyendo la reserva de glucógeno. Aunque no existe alteración de la función hepática, sí se produce una mayor eliminación de bilis por un exceso de pigmentos debidos al aumento de la hemólisis (la vida media de los eritrocitos en la embarazada es la mitad de lo normal: 60 días), también se elimina más por el aumento de sales biliares debido al metabolismo de los estrógenos y de otras hormonas esteroideas y por una hiperquinesia biliar. Consecuencia de todo esto es la aparición de prurito, aumento de la fosfatasa alcalina y un notable incremento de los lípidos (sobre todo, colesterol).

Estos cambios fisiológicos y “adaptativos” pueden conllevar una reducción importante en las concentraciones de determinados fármacos y son necesarios para apoyar las necesidades del feto en cuanto a los requerimientos de energía y eliminación y afectan a la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de metabolitos (Ojeda et al., 2011).

#### **4.2.4. Fisiología Pulmonar**

El volumen corriente, la ventilación por minuto, el consumo de oxígeno y la frecuencia respiratoria son las funciones pulmonares aumentadas durante el embarazo; el resultado esperado será, por consiguiente, una tendencia a la alcalosis de origen respiratorio (Zarzuelo Zurita, 2014).

#### **4.2.5. Fisiología endocrina**

Función suprarrenal: siguiendo la tónica que ocurre en toda la función endocrina, en el embarazo hay un aumento notable de la función suprarrenal. Este aumento afecta a todas las hormonas producidas en la corteza suprarrenal, a nivel de sus tres capas: fascicular, glomerular y reticular (Zarzuelo Zurita, 2014).

### **4.3. CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS DEPENDIENTES DE LA MADRE**

#### **4.3.1. Absorción oral**

La disminución de la motilidad gastrointestinal va a favorecer que exista un contacto durante más tiempo entre el medicamento y la mucosa gastrointestinal, lográndose una mayor tasa de absorción del fármaco, sobre todo en aquellas formas farmacéuticas de lenta disolución o liberación del principio activo. Así, en la mujer gestante se produce un aumento en la absorción de **Ca** y **Fe** por este mecanismo. Además, en la embarazada existe una disminución

de la producción de CIH, lo que va a producir un incremento relativo del pH (se hará más alcalino), con lo que los medicamentos ácidos se encontrarán principalmente ionizados y tendrán dificultad para atravesar la barrera intestinal (dificultad de absorción). Por el contrario, en pH alcalino, las bases se encontrarán no ionizadas y, por tanto, difundirán con mayor facilidad a través de la barrera intestinal (mayor absorción). Otro aspecto que interviene en la absorción oral de medicamentos en la embarazada es el ligero retraso en la velocidad de vaciado gástrico que experimentan éstas (Drake et al., 2010).

#### **4.3.2. Absorción pulmonar**

En administración pulmonar (inhaladores...) hay que esperar un aumento de la absorción del fármaco, motivado en parte por el aumento del flujo sanguíneo pulmonar y en otra por el estado de hiperventilación provocado por la taquipnea fisiológica (Ferrandez, 2006).

#### **4.3.3. Distribución**

La distribución del medicamento en el organismo de una mujer embarazada se ve influido por dos factores que van a producir efectos opuestos:

- Proteinuria fisiológica que conduce a una hipoproteinemia o disminución de la tasa de proteínas en plasma (principalmente albúmina). La disminución de los niveles de albúmina va a hacer que se incremente la fracción libre de los medicamentos, siendo especialmente importante en aquéllos con una elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas. Ya sabemos que la fracción de fármaco libre es la farmacológica y toxicológicamente activa, por ser la única que puede atravesar membranas, ya sea para acceder a sus puntos de acción o para ser eliminada.

Por este factor, si sólo dependiera de él, habría que disminuir la dosis de los medicamentos administrados a mujeres embarazadas, tanto más cuanto más se una el medicamento a proteínas plasmáticas que estarán disminuidas. Pero, por otra parte, hay que tener en cuenta el aumento de volumen plasmático que se produce en la mujer embarazada y que recomienda aumentar la dosis. Además, no hemos de olvidar que la hipoproteinemia reinante produce una disminución de la presión oncótica plasmática, lo que origina una tendencia a la extravasación de plasma fuera del lecho vascular, provocando edemas (Ávila Darcia and Flores, 2016).

#### **4.3.4. Metabolismo**

El metabolismo hepático de primer paso no experimenta grandes cambios en las embarazadas y salvo excepciones, no va a ser un factor que modifique el comportamiento previsto de un medicamento. Lo que sí se puede esperar es que se produzca un aumento de los fenómenos de inducción enzimática de forma endógena, motivados fundamentalmente, por el incremento de la tasa de progesterona en la gestante. La progesterona, comportándose como inductor

enzimático, va a aumentar la tasa y la velocidad del metabolismo de otros fármacos (sobre todo, los que tienen un elevado índice de metabolismo hepático), conduciendo a una disminución de su semivida y, por consiguiente, de su acción. Por ejemplo, las concentraciones de **fenitoína** están disminuidas durante la gestación, y esto se asocia a un aumento de la frecuencia de las convulsiones en el embarazo. Con el **fenobarbital** y la **carbamacepina** se produce la misma situación, pero de forma menos notable. Por ello, conviene monitorizar los anticonvulsivos de forma mensual durante todo el embarazo.

También hay que tener presente que se pueden producir otras interferencias que vienen a distorsionar en sentido contrario a lo comentado. Así, el aumento de los niveles de **glucocorticoides** que ocurren en la embarazada (ver cambios fisiológicos endocrinos) va a producir un aumento en el metabolismo de éstos (Rodríguez et al., 2011).

#### 4.3.5. Excreción

En la embarazada, los cambios en la función renal van a condicionar el ritmo y la cantidad de fármaco excretado. El aumento de volumen por minuto va a conducir a un notable incremento del flujo sanguíneo renal, elevando, por consiguiente, el ritmo de filtración glomerular.

La consecuencia lógica va a ser un aumento de la cantidad de medicamento excretado, con la consiguiente disminución de su concentración plasmática y de su semivida. Este aspecto es muy importante para aquellos medicamentos que tienen un elevado porcentaje de eliminación renal, sirviendo de ejemplos característicos los **digitálicos** y los **antibióticos**.

Hay que recordar que la excreción renal se va a ver, además, favorecida por el aumento de la fracción libre de fármaco que ocurre por la hipoproteinemia fisiológica. Si además nos encontramos en presencia de un medicamento hidrosoluble y con bajo peso molecular, las condiciones serán las óptimas para un aclaramiento eficaz y rápido del fármaco.

Un ejemplo de ello sería el **litio**, la **digoxina**, la **ampicilina**, la **cefazolina**, y otras **cefalosporinas**, que requerirán un aumento de la dosis durante el embarazo.

Durante la gestación, el pH urinario se acerca a valores básicos; De ahí el intento del riñón de paliarla aumentando la eliminación de bicarbonato. Por tanto, estaremos en presencia de una orina alcalina; sabemos que ésta favorece la reabsorción de medicamentos de carácter básico (**quinidina**, **anfetamina**...) a la circulación general, aumentando su semivida. Razonamiento contrario debemos hacer con los medicamentos de carácter ácido (**ácido ascórbico**, **ácido acetilsalicílico**...) (Gallego, 2007; Vera Carrasco, 2015).

## 4.4. CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS NO DEPENDIENTES DE LA MADRE

Hasta ahora, hemos comprobado cómo los cambios que experimenta una mujer embarazada en su organismo son capaces de modificar la respuesta o el comportamiento de un medicamento. Ahora bien, de igual importancia son aquellos otros factores que no dependen de la madre directamente, sino de circunstancias ajenas a ella.

### 4.4.1. Placenta

Es el “intermediario” entre la madre y el feto en el intercambio de sustancias, va a jugar un papel primordial en el paso de medicamentos a través suyo. Dicho de otra forma, del comportamiento y las propiedades de la placenta va a depender, en gran medida, que un medicamento alcance la circulación fetal y allí pueda ejercer sus efectos (terapéuticos, secundarios, teratógenos...). Como norma general, podemos establecer que cuanto mayor superficie y menor grosor tenga la placenta, mejor se producirá la difusión de medicamentos a través suyo, y viceversa (Rodríguez et al., 2011).

### 4.4.2. PH cordón umbilical

El pH del cordón umbilical también va a contribuir a conformar la respuesta, o bien, el comportamiento de un medicamento. El pH de la sangre del cordón es ligeramente más ácido que el de la sangre materna, por consiguiente, se producirá un mayor atrapamiento de los medicamentos básicos en el cordón, donde se encontrarán más ionizados (Heymann, 2005).

### 4.4.3. Las propiedades físico-químicas del fármaco administrado:

#### 4.4.3.1. Liposolubilidad

A mayor liposolubilidad, mayor difusión a través de membranas y mayor distribución hacia los tejidos con alto contenido lipídico (recordar que en la embarazada está aumentada la tasa de lípidos corporales) (Iribarren et al., 2004).

#### 4.4.3.2. Grado de ionización

Los medicamentos ionizados están atrapados y no difunden a través de membranas (ácidos en medio básicos y bases en medio ácido). Depende del pka del fármaco: cuanto más cercano al pH corporal menos ionizado y más paso placentario; Pka es el pH en el cual las concentraciones de base libre y catión están en equilibrio; Es el pH en el que el fármaco esta ionizado en 50% (Rodríguez et al., 2011).

#### 4.4.3.3. Peso molecular

Cuanto menor sea el Pm tanto mejor difundirá y se filtrará el fármaco, y viceversa. Esta es la razón por la que la **insulina**, con un elevado peso molecular, no es capaz de atravesar la

barrera placentaria y no alcanza al feto, convirtiéndose en el tratamiento de elección de la embarazada diabética. Menor de 500 daltons atraviesan fácilmente; De 500 a 1000 daltons pasan lentamente; Más de 1000 daltons no atraviesan la placenta. La mayoría de fármacos anestésicos tienen un peso molecular menor a 500 Da (Iribarren et al., 2004).

#### **4.4.3.4. Unión a proteínas plasmáticas**

La fracción de fármaco unida a las proteínas plasmáticas no es susceptible de difundir, actuar ni eliminarse del organismo. Sólo la fracción libre es la farmacológica y toxicológicamente útil; por tanto, habrá que prestar gran atención a los desplazamientos de sus puntos de unión con proteínas plasmáticas o a estados de hipoproteinemias.

En resumen, la mayor permeabilidad placentaria se presenta para fármacos con PM bajo, escasa unión a proteínas, alta liposolubilidad y grado bajo de ionización (Vera Carrasco, 2015).

### **4.5. USO DE MEDICAMENTOS EN EL EMBARAZO**

La posible repercusión de la administración de un medicamento a una mujer embarazada y al feto va a estar sujeta a un gran número de variables. Entre ellos por supuesto a la naturaleza del propio fármaco que vendría determinado por el potencial intrínseco de un medicamento de ser o no perjudicial para la madre y el feto.

Una de las tareas más difíciles que ocurren en el período de postcomercialización de un principio activo es determinar sus posibles efectos secundarios sobre el feto cuando se administra a una mujer embarazada. Aunque se exige legalmente la normativa de ensayar todo nuevo principio activo que va a ser comercializado, sobre sus efectos teratógenos en animales de experimentación, lamentablemente los resultados obtenidos no siempre pueden ser extrapolados a la mujer. Demostrar que un principio activo conlleva un riesgo para el feto, puede quedar claro con un número relativamente escaso de estudios clínicos y epidemiológicos. Sin embargo, demostrar que un principio activo es inocuo requiere una exhaustiva investigación, no solamente en número de estudios clínicos, sino también en el tiempo, ya que los efectos teratógenos puede que no se manifiesten en el momento del nacimiento, sino meses o años después.

#### **4.5.1. Clasificación**

Para poder establecer un marco de actuación en cuanto a la teratogenicidad o no de un medicamento, nos basamos en la clasificación que la Food and Drugs Administration (FDA) hace para tal fin. La FDA clasifica los medicamentos dentro de cinco categorías según su potencial teratógeno (A, B, C, D, X).

Tabla 1.- Clasificación de teratogenicidad según la FDA

Acarbosa	C	Buspirona	B	Colestipol	C
Aceclofenac	D	Busulfán	D	Colestiramina	C
Acenocumarol	D	Butilescopolamina	C	Cortisona	D
Acetazolamida	C	Calcifediol	A D*	Cotrimoxazol	C
Acetilsalicílico ácido	C D (3)	Calcitonina	B	Cromoglicato	B
Acetohexamida	D	Captoprilo	D	Cumarina	D
Aciclovir	C	Carbamazepina	C	Dalteparina	B
Adrenalina	C	Carbasona	D	Daunorrubicina	D
Alcohol	D	Carbimazol	D	Desmopresina	B
Alizaprida	C	Carteolol	C	Detaxtrano	D
Almagato	A	Cefaclor	B	Dexametasona	C
Alopurinol	C	Cefadroxilo	B	Dexbromfeniramina	C
Alprazolam	D	Cefalexina	B	Dexclorfeniramina	B
Alufibrato	D	Cefixima	B	Dexfenfluramina	C
Aluminio hidróxido	A	Cefonicida	B	Dextrometorfanol	C
Aminocaproico ácido	C D (3)	Cefotaxima	B	Diazepam	D
Aminofilina	C	Cefpodoxima	B	Diazóxido	D
Aminoglutetimida	D	Ceftibuteno	B	Diclofenac	B D (3)
Aminopterina	X	Ceftriaxona	B	Dietilestilbestrol	X
Amiodarona	C	Cefuroxima-axetilo	B	Difenhidramina	C
Amitriptilina	D	Ciclofosfamida	D	Diflunisal	C D (3)
Amobarbital	D	Ciclosporina	C	Digoxina	C
Amoxapina	C	Cimetidina	B	Dihidrocodeína	B D* (3)
Amoxicilina	B	Cinarizina	C	Dihidroergotamina	D
Amox.-Clavulánico	B	Ciproheptadina	B	Diltiazem	C
Ampicilina	B	Cisaprida	C	Dimenhidrinato	B
Anfetamina	C	Cisplatino	D	Dimeticona	C
Anfepramona	B	Claritromicina	C	Dipiridamol	B
Anfotericina B	B	Cleboprida	C	Dipirona	C
Anticonceptivos orales	X	Clindamicina	B	Diprofilina	C
Arabinósido de citosina	D	Clofibrato	C	Disopiramida	C
Ascorbato ferroso	B	Clomipramina	D	Disulfiram	X
Atenolol	C	Clonazepam	C	Domperidona	B
Atropina	C	Clorambucil	D	Doxazosina	B
Azatioprina	D	Cloranfenicol	C	Doxepina	C
Azitromicina	B	Clorazepato	D	Doxiciclina	D
Beclometasona	C	Clordiazepóxido	D	Enalaprilol	D
Bencilpenicilina	B	Clorhexidina	B	Enoxaparina	B
Betametasona	C	Cloroquina	C	Ergotamina	D
Betaxolol	C	Cloroquinina	D	Eritromicina	B
Bezafibrato	D	Clortiazida	D	Espectinomocina	B
Binifibrato	D	Clorpromazina	C	Espiramicina	C
Biperideno	C	Clorpropamida	D	Espironolactona	D
Bisacodilo	B	Clortalidona	D	Estanozolol	X
Bismuto subcitrato	C	Clortetraciclina	D	Estradiol	X
Bretilio	C	Clotrimazol	B	Estreptomocina	D
Bromocriptina	C	Cloxacilina	B	Estreptoquinasa	C
Bromoprida	C	Codeína	C D* (3)	Estrógenos	X
Bromuros	D	Colchicina	C	Etacrínico ácido	D
Buprenorfina	C	Colecalciferol	A D*	Etambutol	B

Etidronato	C	Hierro	B	Metotrexato	D
Etotoína	D	Ibuprofeno	B D (3)	Metronidazol	B
Etofibrato	D	Imipramina	D	Mexiletina	C
Etosuximida	C	Indometacina	B D* (3)	Miconazol	C
Famotidina	B	Insulina	B	Midazolam	D
Fenfluramina	C	Ipratropio bromuro	B	Misoprostol	X
Fenilbutazona	D	Isoniazida	C	Morfina	B D* (3)
Fenilefrina	C	Isosorbida dinitrato	C	Mupirocina	B
Fenilpropanolamina	C	Isosorbida mononitrato	C	Nabumetona	C
Fenitoína	D	Isotretinoína	X	Nadriparina	B
Fenobarbital	D	Kanamicina	D	Nalorfina	D
Fenofibrato	D	Ketazolam	D	Nandrolona	X
Fenprocumona	D	Ketoconazol	C	Naproxeno	B D (3)
Fenproporex	C	Ketoprofeno	B D (3)	Nedocromilo	B
Finasteride	X	Ketorolaco	C	Niclosamida	D
Ferritina	B	Lactitol	C	Nicofibrato	D
Fitomenadiona	C	Lactulosa	C	Nifedipino	C
Flecainida	C	Lamotrigina	C	Nimodipino	C
Fluconazol	C	Lansoprazol	C	Nistatina	B
Fludrocortisona	C	Levodopa	C	Nitrazepam	D
Flufenazina	C	Levomepromazina	C	Nitroglicerina	C
Flunarizina	C	Levotiroxina	A	Nitrofurazona	B
Flunitrazepam	D	Lidocaína	C	Norfloxacina	C
Fluorouracilo	D	Lipresina	C	Nortriptilina	D
Fluoxetina	B	Litio	D	Octreótido	B
Flurazepam	X	Loperamida	B	Ofloxacina	C
Flurbiprofeno	B	Loprazolam	D	Omeprazol	C
Flutamida	D	Lorazepam	D	Orciprenalina	C
Fólico ácido	A C*	Lormetazepam	D	Oxazepam	D
Furosemida	C	Lovastatina	X	Oximetazolina	C
Fusídico ácido	B	Magnesio hidróxido	A	Paracetamol	B
Gemfibrozilo	B	Maprotilina	B	Parafina aceite	C
Gentamicina	C	Mebendazol	C	Parametadiona	X
Glibenclamida	C	Meclozina	B	Paromomicina	C
Gliclacida	C	Medroxiprogesterona	D	Paroxetina	B
Glipentida	C	Mefenámico ácido	C	Penicilina	B
Glipizida	C	Mefloquina	C	Penicilina G procaína	B
Gliquidona	C	Megestrol	D	Penicilina V	B
Glucagón	B	Meperidina	B D* (3)	Pentazocina	B D* (3)
Gonadorelina	B	Meprobamato	D	Perfenazina	C
Goserelina	X	Mercaptopurina	D	Petidina	B D* (3)
Griseofulvina	C	Mesalazina	B	Pilocarpina	C
Haloperidol	C	Mestranol	D	Pimozida	C
Heparina	D	Metformina	D	Pinazepam	D
Hidralazina	C	Metildopa	C	Piperazina	B
Hidroclorotiazida	D	Metilergometrina	X	Pirantel	C
Hidrocortisona	B	Metilprednisolona	C	Pirifibrato	D
Hidroxiprogesterona	D	Metocarbamol	C	Piridoxina	A C*
Heparina	C	Metoclopramida	B	Pirimetamina	C
Hidantoína	D	Metoprolol	B	Piroxicam	B D (3)

Pirvinio	C	Salvado de trigo	A	Tioridazina	C
Plántago ovata	A	Senósidos	C	Tocainida	C
Potasio	A	Sermorelina	C	Tolbutamida	D
Potasio cloruro	A	Sertralina	B	Trazodona	C
Potasio gluconato	A	Simvastatina	X	Triamcinolona	C
Povidona yodada	D	Somatotropina	C	Triazolam	X
Pravastatina	X	Sucralfato	B	Trifluoperazina	C
Praziquantel	B	Sulfadiazina argéntica	B D (3)	Triflusal	D
Prazosina	C	Sulfamidas	B	Trihexifenidilo	C
Prednisolona	B	Sulfasalazina	B D*	Trimetadiona	X
Prednisona	B	Sulfinpirazona	C	Trimetoprim	C
Primidona	D	Sulindaco	B D (3)	Tripolidina	C
Probucof	D	Sumatriptan	C	Ursodesoxicólico ácido	B
Procainamida	C	Tamoxifeno	D	Valproico ácido	D
Progestágenos	X	Temazepam	X	Verapamilo	C
Propafenona	C	Teofilina	C	Vinblastina	D
Propranolol	C	Terazosina	C	Vitamina A	A X*
Pseudoefedrina	C	Terbinafina	B	Vitamina B12	A C*
Quazepam	D	Terbutalina	B	Vitamina D	A D*
Quenodesoxicólico ácido	X	Terfenadina	C	Warfarina	D
Quinidina	C	Tetraciclina	D	Zidovudina	C
Quinina	D	Tetrazepam	D	Zol	
Ranitidina	B	Tiabendazol	C		
Reserpina	D	Tiamazol	D		
Retinol	A X*	Tiamina	A C*		
Rifampicina	C	Ticlopidina	C		
Salbutamol	C	Tietilperazina	C		
Selegilina	C	Timolol	C		

(\*): Categoría otorgada por otras causas como vía de administración, dosis elevadas o tratamientos prolongados.

(3): Categoría en el tercer trimestre de gestación o en embarazo a término.

#### 4.5.1.1. Categoría A

Fármacos de uso seguro en el embarazo. Estudios adecuados y controlados no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de embarazo y no hay evidencia de riesgo en trimestres posteriores. La posibilidad de daño al feto o de teratogénesis parece remota (Scientifica et al., 2008).

#### 4.5.1.2. Categoría B

Indica una de las siguientes posibilidades:

a) En estudios sobre animales no ha existido manifestación teratógena, pero esto no ha sido confirmado en mujeres.

b) En estudios sobre animales se ha detectado un cierto potencial teratógeno, es decir, han demostrado efectos adversos, pero no ha podido ser confirmado en la mujer y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores (Villagrasa Sebastián, 2012).

#### **4.5.1.3. Categoría C**

Indica una de las siguientes posibilidades:

a) En estudios sobre animales se han detectado efectos adversos, pero aún no se ha ensayado en la mujer. Estos efectos pueden ser muerte del embrión, teratogénicos, u otros.

b) Aún no se han efectuado estudios (ni en animales ni en mujeres). Sólo deberían emplearse en mujeres embarazadas cuando los beneficios potenciales justifiquen el emplearlos a pesar del riesgo para el feto (Pérez-Landeiro et al., 2002).

#### **4.5.1.4. Categoría D**

Se han efectuado estudios que demuestran efectos teratógenos sobre el feto humano pero, en ocasiones, el beneficio obtenido con el empleo de estos medicamentos puede superar el riesgo esperado (uso en situaciones límite de posible muerte materna, enfermedades graves y que no existan más alternativas seguras) (Hernández-Castro et al., 2007).

#### **4.5.1.5. Categoría X**

Medicamentos que han mostrado, indudablemente, poseer efectos teratógenos manifiestos y cuyos riesgos superan con creces el posible beneficio a obtener. Fármacos totalmente contraindicados en las mujeres embarazadas o cuando existe una posibilidad de embarazo (Vera Carrasco, 2015).



**Figura 3.-** Deformaciones en las extremidades por la talidomida.

[www.abc.es/sociedad/abci-talidomida-resurgimiento-medicamento-maldito-201710032157\\_noticia.html](http://www.abc.es/sociedad/abci-talidomida-resurgimiento-medicamento-maldito-201710032157_noticia.html)

Es importante destacar que los fármacos de la **Clase A** no sólo no suponen un riesgo para el embrión/feto en desarrollo, sino que previenen la aparición de defectos congénitos. El **ácido fólico** o el **yodo**, en las dosis adecuadas y en el momento adecuado, o el tratamiento con

hormona tiroidea en madres con hipotiroidismo, son ejemplos claros de fármacos que disminuyen el riesgo de defectos congénitos (Villagrasa Sebastián, 2012).

Para aplicar esta clasificación a la hora de realizar una prescripción hay que tener en cuenta que los estudios en animales son orientativos, pero no extrapolables a la especie humana. Así, por ejemplo, la talidomida no demostró ser teratógena en los ensayos realizados con roedores y, sin embargo, está contraindicada en el embarazo (categoría X). Un caso contrario podría ser el del ácido acetilsalicílico, que ha mostrado efectos teratogénicos y embriocidas en animales (categoría D) y, sin embargo, en estudios controlados realizados en humanos no ha mostrado teratogenia. Hay que recordar, además, que muchos principios activos no tienen ninguna categoría asignada por la FDA, que hay otros de uso muy común en Europa (metamizol, deflazacort) que no están comercializados en EE.UU., que algunos clínicos ateniéndose al principio de "primum non nocere" prescriben medicamentos "naturales" o de origen vegetal de los que no se tienen datos ni en embarazadas ni en animales de experimentación y, por último, que la categoría C es como un "cajón desastre" donde se encuadran muchos medicamentos a los que se les asigna esa categoría al aprobarlos. Por otra parte, hay que destacar que los estudios en embarazadas son retrospectivos, ya que no es éticamente aceptable realizar ensayos clínicos de este tipo, por lo que solamente se dispone de experiencia con los fármacos más antiguos como los neurológicos (Pérez-Landeiro et al. 2002; Viroga, 2013).

#### **4.5.2. Frecuencia y momento de administración**

Ante un mismo medicamento, no son idénticos los efectos esperables si se administra el fármaco de forma esporádica, periódica o continua y según se realice la administración del medicamento en el primer, segundo o tercer trimestre, las consecuencias pueden ser cualitativa y cuantitativamente diferentes (Rodríguez et al., 2011).

#### **4.5.3. Fase en la que se encuentra el embarazo**

El momento concreto en el que se encuentra la gestación va a conferir un teórico potencial de riesgo a la mujer embarazada.

Etapas de formación del blastocisto (primera y segunda semana postfertilización): es el período de máxima embriotoxicidad. En esta fase precoz los fármacos pueden producir la muerte del embrión, pero no dan lugar a malformaciones o al menos no se dispone de pruebas de que puedan producirlas (Zarzuelo Zurita, 2014).

Período de Organogénesis: se desarrolla desde la semana 3 a la semana 8 de gestación en los humanos. Es cuando se pueden producir malformaciones específicas importantes.

Período fetal: comienza en los días 56-58 antes del nacimiento. Hay diferenciación, crecimiento y maduración tisular. Aunque no se han desarrollado en su totalidad los órganos, todos están presentes y reconocibles. La exposición durante este período dará efectos en el crecimiento y la maduración funcional del sistema nervioso central, déficits motores o descenso en la fertilidad que se observan a lo largo de la vida postnatal.

#### 4.5.4. Predisposición genética

Hay ciertos factores en la madre que pueden afectar al desarrollo fetal como enfermedades, estado nutricional, inmune y metabólico, estrés y toxicidad de la placenta; Un mismo medicamento puede comportarse de forma distinta según el estado orgánico y funcional de la embarazada. Habrá que prestar, por tanto, especial atención a las patologías asociadas en el transcurso del embarazo.

#### 4.5.5. Umbral de sustancia

Es aquella dosis por debajo de la cual no va a haber respuesta teratógena. Es difícil establecer una relación dosis-respuesta ya que hay varios factores que la condicionan: la dosis que llega al feto, tipo de agente y el tipo de exposición.

### 4.6. TRASTORNOS Y GRUPOS TERAPÉUTICOS HABITUALES EN EMBARAZADAS.

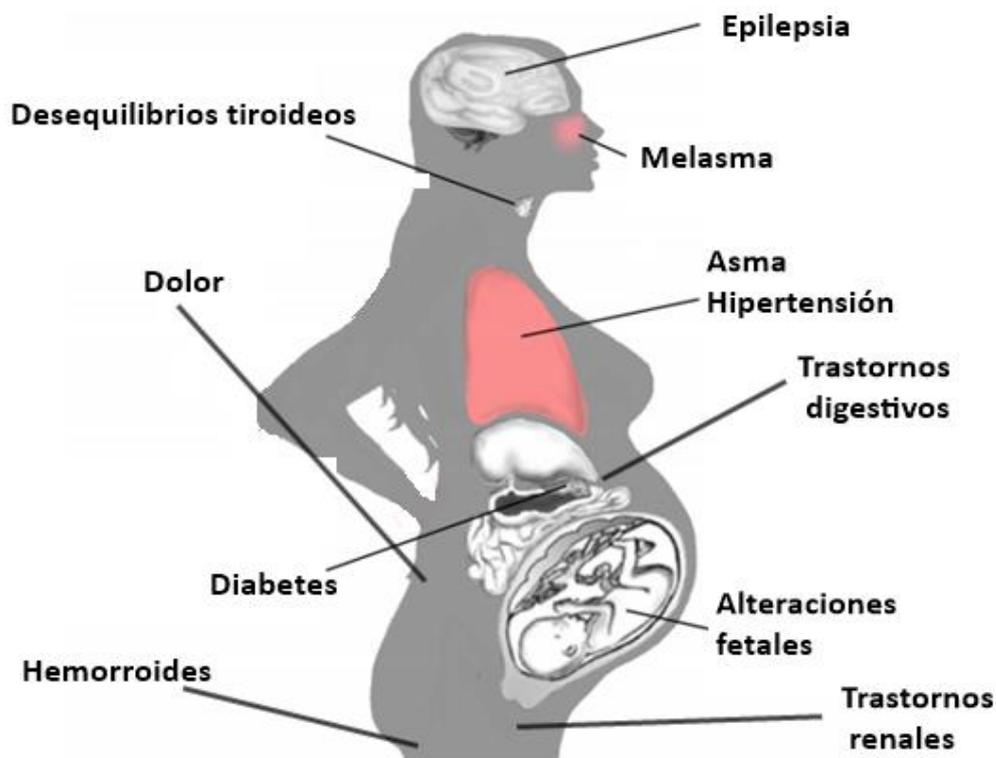


Figura 4.- Trastornos que pueden requerir farmacoterapia durante el embarazo.  
([www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X16302344](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X16302344))

#### 4.6.1. Náuseas, vómitos e hiperémesis gravídica

Es la sintomatología más frecuente, se suelen presentar en el inicio de la gestación y tienden a disminuir conforme avanza. Lo primero en el tratamiento son las medidas no farmacológicas como: modificaciones en la dieta y reposo postprandial (Viroga, 2013).

Principales **antieméticos** utilizados para el tratamiento en la emesis gestacional: **Vitamina B6, Doxilamina, metoclopramida, prometacina, hidroxicina, tietilperacina, dimenhidrato, raíz de jengibre**. El más usado en España es una asociación del antihistamínico **doxilamina con piridoxina** (González et al., 2010).

El **dimenhidrato** alternativa bastante segura, aunque no debe utilizarse al final de la gestación ya que puede producir un efecto oxitócico y originar hiperestimulación fetal (bradicardia) y posible ruptura uterina (Scientifica et al., 2008).

La **tietilperazina**, se suele reservar para casos resistentes a la **prometazina**, ya que queda por dilucidar su posible asociación con alteraciones cardiovasculares (Scientifica et al., 2008).

La **metoclopramida**, aun siendo considerado un medicamento seguro para utilizar durante la gestación (categoría B), constituye la última alternativa de tratamiento, porque se ha empleado menos que los antieméticos antihistamínicos, y no existe evidencia de su seguridad basada en estudios controlados. Además, debido al riesgo de que provoque reacciones extrapiramidales en mujeres jóvenes, debería reservarse sólo para casos refractarios al tratamiento con los fármacos anteriormente mencionados (Matok et al., 2009; ACOG, 2004; Quinlan, 2003).

#### 4.6.2. Pirosis y dispepsia

La mayoría de las embarazadas sufren de ardores epigástricos. Parece que como consecuencia de los cambios hormonales disminuye la presión del esfínter esofágico produciendo un reflujo gastroesofágico de ácido; aunque también puede ocurrir un reflujo de contenido alcalino duodenal (incluso bilis) durante la gestación (Viroga, 2013).

El tratamiento de la pirosis es sintomático. Como primera medida se recomienda excluir alimentos y hábitos que empeoren los síntomas (grasas, alcohol, tabaco, etc.), realizar comidas ligeras y frecuentes, elevar la cabeza unos 10 a 15 cm. al acostarse y no comer 4 horas antes de acostarse (González et al., 2010).

Los **antiácidos y protectores de la mucosa gástrica**, no se recomiendan durante el primer trimestre y su consumo crónico puede producir hipocalcemia, hiper e hipomagnesemia y aumento de reflejos tendinosos en los fetos y recién nacidos. El **ácido algínico** no se absorbe y

el **hidróxido de aluminio** y el **trisilicato de magnesio** también pueden emplearse ya que se absorben muy poco (Berdaguer et al., 2008).

En general, los **antiulcerosos** se consideran menos seguros que los antiácidos y el sucralfato; y dentro de ellos el **omeprazol** (categoría C) parece menos seguro que los **antihistamínicos H2** para su uso durante el embarazo. Los antihistamínicos H2 (anti H2) no han demostrado alteraciones fetales en humanos (Pasternak et al., 2010).

El **misoprostol** es un fármaco teratógeno y está contraindicado (Nikfar et al., 2002).

#### 4.6.3. Estreñimiento

El estreñimiento es muy común entre las embarazadas, especialmente al final de la gestación, como consecuencia de la reducida motilidad gastrointestinal y del retraso de vaciado intestinal que produce la presión del útero (aumento de niveles de progesterona). Se aconseja a estas pacientes que aumenten la ingesta de líquidos, fruta fresca, vegetales y alimentos ricos en fibra. También es de gran ayuda eliminar medicamentos que pueden causar estreñimiento (p. ej., **antiácidos con aluminio**).

Los **laxantes** se administrarán solamente si las medidas dietéticas son insuficientes, y su uso ha de ser consultado ya que algunos de estos fármacos están contraindicados durante el embarazo. Los **formadores de bolo (psyllium o ispagula o Plantago ovata, salvado, esterculia y metilcelulosa)** son los laxantes de primera elección durante la gestación, ya que prácticamente no se absorben. Los **senósidos** pueden utilizarse en casos refractarios al tratamiento ya que su absorción gastrointestinal es mínima, y no se han observado efectos teratógenos ni en animales ni en humanos (a pesar de tener categoría C). No obstante han de utilizarse en períodos limitados y bajo supervisión médica, ya que su uso continuado puede causar desequilibrios electrolíticos. El **bisacodilo** y los supositorios de glicerina también se absorben en escasa proporción, y aunque no han demostrado ser teratógenos en animales los datos de su utilización en gestantes son limitados.

El **aceite de ricino** está absolutamente contraindicado ya que puede inducir contracciones prematuras y causar rotura de los tejidos uterinos distendidos provocando la muerte materna y fetal. Los **agentes lubricantes (parafina líquida o aceite mineral)** no deben utilizarse ya que su uso prolongado pueda disminuir la absorción materna de vitaminas liposolubles provocando hipoprotrombinemia y hemorragia neonatal (Scientifica et al., 2008; Fraca Padilla et al., 2013).

#### 4.6.4. Hemorroides

Las formulaciones tópicas han demostrado mayor seguridad, se desaconsejan los **corticoides tópicos**. Los protectores como la **calamina** previenen la irritación y el picor de las heces. Los **anestésicos locales** se deben utilizar solo si son estrictamente necesarios (Quijano et al., 2008; Mar and Rodríguez, 2010).

#### 4.6.5. Anemia y otros estados carenciales.

Este es un problema frecuente en el embarazo, suele ser debida a un déficit de hierro.

Al detectarse la anemia se aconseja administrar suplementos de hierro a partir del segundo trimestre. El **sulfato ferroso** se considera de elección por su eficacia y bajo coste; pero puede elegirse otro producto atendiendo al perfil de efectos adversos. Las distintas **sales de hierro** difieren en el contenido de hierro elemental, por ello las dosis recomendadas por la OMS se expresan en términos de **hierro elemental** (100 mg/día).

Rutinariamente se suele prescribir **ácido fólico** (0.8-1 mg/día). La deficiencia de ácido fólico provoca defectos medulares fetales, por ello las mujeres con antecedentes de este problema deberían recibir 4-5 mg/día, incluso antes de la concepción. No debe administrarse ácido fólico para tratar la anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B12, ya que produce remisión hematológica, pero no impide el desarrollo de manifestaciones neurológicas. La FDA recomienda el **ácido folínico (leucovorin)** en el tratamiento de la anemia megaloblástica asociada al embarazo como alternativa al ácido fólico cuando éste no pueda utilizarse (p. ej., déficit de tetrahidrofolato reductasa); en el resto de los casos el ácido folínico no aporta ventajas sobre el ácido fólico, ya que en este tipo de anemias no se ha perdido la capacidad de conversión de ácido fólico a tetrahidrofolato. (Revez et al., 2008; Revez et al., 2012).

#### 4.6.6. Melasma

El melasma o cloasma es una hiperpigmentación muy común en las embarazadas, que aparece por lo general en cara, cuello y antebrazos. El tratamiento actual del melasma consiste en la administración de **cremas de hidroquinona** (al 2-4%), y de **tretinoína** (0.025-0.1%) asociadas a fotoprotectores opacos o de elevado factor de protección (>30). La mayoría de los autores no aconsejan tratar esta situación durante el embarazo, quizás porque normalmente desaparece pocos meses después del parto, y es una situación benigna, y no una señal de una patología subyacente (Scientifica et al. 2008; Patricia and Zuniga,2011).

#### 4.6.7. Tos y resfriado

Es muy común que durante un embarazo se presenten episodios de tos y/o resfriado, y que la paciente solicite alguna medicación para aliviar los síntomas. La mayoría de los preparados

destinados a mejorar los síntomas de los resfriados contienen un simpaticomimético descongestionante y/o un antihistamínico asociados a un analgésico u otras sustancias: expectorantes y la mayoría tienen categoría C por lo que no se ha demostrado su seguridad. Se recomienda evitar el uso de asociaciones de medicamentos durante la gestación.

La mayoría de los **antitusígenos** tienen categoría C o no se les ha asignado.

Los **derivados opiáceos** pueden, potencialmente, afectar al feto en desarrollo, y la mayoría de los expectorantes se consideran ineficaces.

Por la naturaleza autolimitante de la tos y la controvertida eficacia de los medicamentos empleados para paliar esta situación, en embarazadas se aconseja administrar un **jarabe simple, miel o paracetamol** (CADIME et al., 1995; ACOG et al., 2010; Rubio et al., 1993; Vera Carrasco, 2015; Rungsiprakarn et al., 2015).

#### 4.6.8. Dolor y fiebre

La mayoría de las molestias y dolores que surgen durante el embarazo no justifican instaurar un tratamiento medicamentoso. Sin embargo, algunas situaciones, como la migraña, la cefalea tensional o los dolores odontológicos pueden necesitar tratamiento (González et al., 2010).

El **analgésico y antipirético** de elección y el más seguro durante el embarazo es el **paracetamol**, del que se dispone de una amplia experiencia de uso en gestantes sin que se hayan observado efectos teratógenos. Sin embargo, el paracetamol está exento de propiedades antiinflamatorias, ya que ejerce su acción suprimiendo la síntesis de prostaglandinas preferentemente en el sistema nervioso central, mientras que el **ácido acetil salicílico** (y demás antiinflamatorios) inhibe la síntesis de prostaglandinas en la misma proporción en todas las áreas corporales (Orueta, 2007; Petersen et al., 2018; Zarzuelo Zurita, 2014).

El **ibuprofeno** y el **diclofenaco** no deben utilizarse en el tercer trimestre (Petersen et al., 2018).

El **ácido acetilsalicílico (AAS o aspirina)** ha sido ampliamente utilizado durante el embarazo y, aunque no se han observado malformaciones fetales a dosis terapéuticas, se desaconseja su utilización por los efectos adversos que puede inducir sobre la función plaquetaria y la hemostasis, lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragias, tanto en la madre como en el feto. La administración de AAS a dosis elevadas, especialmente en las últimas semanas de la gestación disminuye la contractibilidad uterina, de modo que puede prolongar la gestación, aumentar la duración del parto y originar cierre prematuro del ductus arterioso. Puede

aumentar el riesgo de mortalidad perinatal, producir retraso del crecimiento intrauterino y efectos teratogénicos. Sin embargo se ha demostrado que a dosis bajas mejoran resultados como preeclampsia, mortalidad neonatal o fetal y aborto recurrente (Orueta, 2007; Aguilera; Agustí, 2007).

Con respecto a los restantes analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (**AINES**) existe menor experiencia clínica. Se conoce que pueden causar cierre prematuro del ductus arterioso, y los riesgos aumentan al elevar la dosis, si son medicamentos potentes (p. ej., **indometacina, naproxeno**), especialmente si se administran al final del embarazo (después de la 32ª semana de gestación), por lo que durante esta etapa del embarazo la categoría de la FDA pasa de B a D (González et al., 2010; G. Briggs et al., 2009).

El **metamizol sódico** está retirado en numerosos países, existe escasa información sobre sus efectos adversos, terapéuticos y teratogénicos; aunque se siguen detectando casos mortales de agranulocitosis y efectos adversos perinatales (Vera Carrasco, 2015; Larrubia Muñoz et al., 2010).

Evitar **ergotamina e dihidroergotamina** (Briggs et al., 1995).

#### 4.6.9. Colesterol

Se recomienda suspender el tratamiento farmacológico y seguir las recomendaciones dietéticas y llevar un estilo de vida saludable.

Si los niveles de colesterol fueran muy elevados, se puede prescribir **resinas**, que actúan únicamente a nivel intestinal y por tanto, no se absorben. Pero hay que tener en cuenta que las resinas, en ocasiones producen molestias gástricas y/o tendencia al estreñimiento.

Las **estatinas** tienen categoría X por lo que estarían contraindicadas (Merchán et al. 2016).

#### 4.6.10. Insomnio, ansiedad y depresión

El insomnio puede ser una situación usual en un embarazo normal, aunque en ocasiones también puede ser un síntoma de ansiedad o depresión, por lo que la necesidad de tratamiento deberá ser evaluada por el médico. Se estima que más del 10% de las embarazadas sufren ansiedad, siendo más frecuente en mujeres con antecedentes de trastornos psicológicos o de abortos.

Las **benzodiazepinas** han sido los medicamentos más utilizados, tanto para tratar el insomnio como la ansiedad, siendo el **diazepam** del que más experiencia clínica se tiene. Aunque las evaluaciones posteriores no pudieron establecer claramente una asociación causal, su

seguridad durante la gestación ha sido un tema controvertido, ya que a las benzodiazepinas en general, y al diazepam en particular, se les atribuyeron diversos efectos teratógenos, especialmente cuando se administraban durante el primer y segundo trimestres del embarazo (labio y paladar hendidos, hernia inguinal y alteraciones cardiovasculares). Su uso cerca al parto produce depresión, somnolencia y atonía del recién nacido (L. Frías; S. Leonardo,1989).

Se ha propuesto el empleo de benzodiazepinas de acción corta para tratar el insomnio (p. ej., **oxazepam, temazepam**), como alternativas más seguras que el diazepam, pero tampoco están exentas de posibles efectos adversos perinatales y teratógenos (L. Frías; S. Leonardo,1989).

Se desconocen los efectos de los nuevos **hipnóticos** (p. ej., **zopiclona, zolpidem**) sobre el feto humano y por ello está contraindicada su utilización en embarazadas. La FDA ha otorgado categoría B al zolpidem, quizás basándose en que se ha demostrado un cierto potencial teratógeno en animales, pero que no se ha confirmado en mujeres (Sharmilla et al., 2008).

La **bupiriona**, agente ansiolítico no benzodiazepínico, también tiene categoría B, y aunque los estudios en animales no han demostrado teratogenicidad, no existen estudios bien controlados en humanos, por lo que también se desaconseja su administración durante la gestación (Zarzuelo Zurita, 2014; Sharmilla et al., 2008).

Los **antidepresivos** tricíclicos son fármacos muy utilizados para tratar la depresión durante el embarazo, debido a su seguridad y amplia experiencia clínica. En líneas generales, muchos de los efectos teratógenos que se le han atribuido no se han corroborado en estudios epidemiológicos posteriores, aunque si pueden manifestarse síntomas de abstinencia cuando el feto ha estado expuesto a estos medicamentos, especialmente al final de la gestación (Zarzuelo Zurita, 2014).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (**ISRS**) cuentan con una escasa experiencia clínica, la **fluoxetina** no se ha asociado a efectos teratógenos graves, ni en embarazos humanos ni en animales. Si bien estos datos se consideran aún insuficientes para asumir su total seguridad, supone una alternativa frente a los antidepresivos tricíclicos para el tratamiento de embarazadas con tendencias suicidas. Su uso durante el tercer trimestre se asocia con el síndrome de retirada en el niño (G. Briggs et al., 2009).

Se aconseja no utilizar inhibidores de la monoaminoxidasa (**IMAO**) por varias razones. En primer lugar han demostrado ser teratógenos en animales, y la información sobre sus posibles efectos durante el embarazo humano es extremadamente limitada. Además, los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) pueden originar una reacción hipertensiva que desemboque en

alteraciones vasculares graves, tanto para la madre como para el feto. La **moclobemida** es un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) reversible que posee mucho menor riesgo de originar crisis hipertensivas que los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) convencionales, sin embargo no existe información de su utilización durante la gestación, por lo que habitualmente se contraindica en embarazadas (Berlin et al., 1990; Hartter et al., 1996).

Durante el embarazo las dosis de medicamentos antidepresivos pueden ser mayores debido a la inducción enzimática del citocromo P450 (Orueta 2007; González et al., 2010).

#### 4.6.11. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es una de las principales causas de morbilidad materna y fetal. Se considera que una hipertensión arterial preexistente o que se manifiesta antes de la vigésima semana de embarazo es una hipertensión arterial crónica. Sin embargo la hipertensión arterial inducida por el embarazo (HIPE) suele manifestarse después de la 20ª semana, y puede cursar sin proteinuria (hipertensión arterial transitoria o gestacional) o con edema y proteinuria superior a 300 mg/24 horas (pre-eclampsia).

La pre-eclampsia conlleva riesgos para la madre tales como: hemorragia cerebral, convulsiones eclámpicas, edema pulmonar, insuficiencia renal y hepática, coagulación intravascular diseminada y muerte. Los riesgos para el feto son aquellos derivados de la insuficiencia placentaria (retraso del crecimiento intrauterino, asfixia y desprendimiento de la placenta). La hipertensión arterial no controlada aumenta el riesgo de insuficiencia uteroplacentaria y retarda el crecimiento fetal.

El tratamiento de primera elección es la **metildopa** (0,5-2 g/día) y como alternativa se puede usar un **bloqueador alfa betaadrenérgico** como el **labetalol**. Se han citado casos de neonatos con un perímetro craneal menor de lo normal, pero no se ha podido establecer una relación causal con la administración de metildopa durante la gestación, y además se demostró que el intelecto y el desarrollo cerebral no fueron afectados. Aunque puede ser un medicamento eficaz para el tratamiento de las crisis hipertensivas graves, presenta el inconveniente de que el comienzo de su acción es lento (Zarzuelo Zurita, 2014; Cardo, 2012).

Los **betabloqueantes** se consideran los fármacos de segunda elección (especialmente **atenolol** y **metoprolol**) para tratar la hipertensión arterial crónica moderada durante la gestación. Aunque no existen evidencias de que sean teratógenos cuando se administran durante el primer trimestre, se dispone de datos limitados sobre su seguridad, por lo que algunos autores recomiendan que se administren sólo durante el tercer trimestre. El atenolol no debe utilizarse

en el primer trimestre del embarazo porque se ha evidenciado que produce retraso de crecimiento fetal (Zarzuelo Zurita, 2014; G. Briggs et al., 2009; González et al., 2010).

El **labetalol** (antagonista de los receptores alfa y beta adrenérgicos) ofrece ventajas teóricas sobre los agentes betabloqueantes en el tratamiento de la hipertensión arterial pre-eclámpsica, ya que al poseer también actividad beta-bloqueante produce vasodilatación placentaria; sin embargo, en la práctica, no se ha puesto de manifiesto tal superioridad (González et al., 2010).

La experiencia disponible en relación con el uso de los antagonistas del calcio durante el primer trimestre es extremadamente limitada; durante el tercer trimestre pueden inhibir o retrasar el parto, por reducir las contracciones uterinas. Producen hipoxia fetal por hipotensión materna. El **nifedipino** está indicado solo en emergencias hipertensivas y no hay evidencia de efectos adversos en el feto. El **nifedipino** si está indicado en las emergencias hipertensivas graves (superior a 178/110 mm Hg) ya que comportan un gran riesgo en estos casos, por lo que se recomienda su administración vía sublingual (a dosis de 10-20 mg) y derivar a la enferma a un centro hospitalario (Zarzuelo Zurita, 2014; González et al., 2010).

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (**IECA**) (**captopril, enalapril**) y **ARA II**, están totalmente contraindicados durante el embarazo ya que pueden causar graves daños renales sobre el feto (oligohidramnios, anuria neonatal y muerte fetal por insuficiencia renal), deformaciones craneofaciales, retraso del crecimiento intrauterino, hipotensión neonatal grave e hipoplasia pulmonar (Zarzuelo Zurita, 2014; Cardo, 2012; González et al., 2010).

Los **diuréticos** no han demostrado claramente ser beneficiosos ni disminuir la mortalidad perinatal por lo que, en general, también están contraindicados. Su uso agrava la disminución del volumen plasmático, lo cual puede comprometer aún más la ya reducida perfusión útero-placentaria. Según algunos autores, sólo estarían indicados para tratar la hipertensión en las que se asocia una insuficiencia ventricular izquierda o a un edema pulmonar; y además pueden ser útiles instaurados antes del embarazo como tratamiento complementario de una hipertensión arterial crónica (Cardo, 2012).

La **hidralazina** por vía parenteral ha sido el medicamento más empleado en el tratamiento de las crisis hipertensivas graves y la pre-eclampsia, sin que se hayan detectado efectos teratógenos, aunque no debería utilizarse antes del tercer trimestre. Su uso durante el embarazo presenta dos inconvenientes: en primer lugar, sus efectos adversos pueden

confundirse con una eclampsia inminente; y, en segundo lugar, puede acumularse causando hipotensión. Su uso parece seguro pero se han comunicado casos de trombocitopenia fetal (Madrigejos et al., 2004; Health, 2010; Hons et al., 2018; G. Briggs et al., 2009; Cardo, 2012).

### **Prevención de la preeclampsia**

Bajas dosis de **aspirina** reducen el parto prematuro, muerte neonatal y riesgo de preeclampsia (Aguilera; Agustí, 2007).

**Suplementos de calcio** reducen el riesgo de preeclampsia en un 32% en mujeres de alto riesgo y con baja ingesta de calcio.

#### **4.6.12. Diabetes mellitus**

La incidencia de diabetes, estimada por distintos autores, es de un 0,5-4% de todos los embarazos. La gestación dificulta el control de los niveles de glucosa en sangre (p. ej., enzimas placentarias que destruyen insulina) que una gestante sana compensa segregando mayor cantidad de insulina. Sin embargo, la diabetes no tratada durante el embarazo comporta riesgos, tanto para la madre, como para el neonato.

Las gestantes diabéticas tienen un índice de mortalidad 20 veces superior a la media general, mayor riesgo de abortos, mayor riesgo en el parto si existe macrosomía (tamaño corporal exagerado), mayor frecuencia de infecciones urinarias y mayor riesgo de sufrir pre-eclampsia y cetoacidosis. Los riesgos que, la diabetes materna inadecuadamente controlada, puede comportar para el neonato son: hiperinsulinismo fetal con tendencia a la hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, macrosomía, aumento de la hemoglobina glicosilada que puede disminuir el transporte de oxígeno, retraso en la maduración pulmonar, riesgo de estrés respiratorio, muerte fetal tardía, hipertensión y malformaciones fetales: sobre todo cardíacas, óseas, y del sistema nervioso. La diabetes no controlada aumenta el riesgo de aborto, parto prematuro y muerte fetal.

Las **biguanidas y sulfonilureas** están contraindicadas por ser teratógenos. Las sulfonilureas ingresan al torrente circulatorio fetal y causar hipoglucemias en el neonato (NICE, 2015; Pathways et al., 2018).

Durante el embarazo sólo está indicado el uso de **insulina** (categoría B de la FDA). Teniendo en cuenta que en el primer trimestre los requerimientos de insulina pueden disminuir por el consumo fetal de glucosa. Durante los trimestres posteriores las necesidades de insulina aumentarán progresivamente. Se aconseja utilizar insulina humana para evitar la formación de

anticuerpos, que pueden causar morbilidad en el niño. (Simmons et al., 2004; Langer et al., 2000; Janet et al., 2015).

#### 4.6.13. Asma

El asma no controlada reduce el oxígeno en la sangre fetal y amenaza la supervivencia fetal; aumentan el riesgo de hipertensión arterial gestacional, preeclampsia, hiperémesis gravídica, hemorragia vaginal o parto inducido.

Fármacos aceptados: **salbutamol inhalado, terbutalina inhalada, beclometasona, prednisona oral y teofilina.**

Fármacos alternativos: **nedocromil, cromoglicato, montelukast/zafirlukast, salmeterol, bromuro de ipratropio** (Scientifica et al. 2008; P BEPKCVHNSMCCM, 2014).

#### 4.6.14. Bacteriuria asintomática e infección urinaria

Son las más comunes de las afecciones bacterianas durante el embarazo. Presente en el 4 a 7% de las embarazadas, pues la disminución del tono de los uréteres predispone a la pielonefritis.

Pueden usarse cefalosporinas orales como **cefixima o cefazolina**, así como **nitrofurantoína, clotrimoxazol o fosfomicina**. Las quinolonas están contraindicadas y los preparados a base de arándano americano pueden utilizarse durante el embarazo como profilaxis. (Madrigejos et al., 2004; Vera Carrasco, 2015; Jc and Abalos, 2011).

#### 4.6.15. Patología tiroidea

Un hipotiroidismo no tratado o mal tratado se relaciona con un mayor riesgo de preeclampsia, prematuridad y bajo peso. La **Levotiroxina** oral es el tratamiento óptimo, las embarazadas suelen requerir dosis mayores.

El hipertiroidismo puede provocar durante el embarazo muerte fetal, bajo peso al nacer y malformaciones. Se considera que el fármaco de elección es el **propiltiouracilo** (Miho Inoue et al., 2009).

#### 4.6.16. Procesos alérgicos

Los **antihistamínicos clásicos (dexclorfeniramina**, categoría B de la FDA) y más modernos **cetirizina y loratadina** (también categoría B) no se consideran teratógenos aunque se recomiendan tratamientos de corta duración (Scientifica et al., 2008).

#### 4.6.17. Enfermedades de transmisión sexual

**Chlamydia trachomatis:** tratamiento de elección **eritromicina** (Muanda et al., 2017).

**Herpes genital:** Aunque la FDA no tiene aprobado ningún antiviral el **Aciclovir** ha sido utilizado ampliamente para este fin.

**Vaginosis bacteriana:** Tratamiento de elección: **metronidazol** (Vera Carrasco, 2015).

**Candidiasis vaginal:** tratamiento **miconazol** y **nistatina** (Consell catalá, 2007).

#### 4.6.18. Edema y calambres de las extremidades inferiores

Ocasionados por insuficiencia venosa no son peligrosos, pero pueden ocasionar síntomas como dolor, pesadez, calambres y parestesias. La presencia de edemas en las piernas pueden ser un síntoma de preeclampsia. En el año 2002 la AEMPS restringió el uso de **flebotónicos** a los casos de alivio a corto plazo de los edemas y los síntomas relacionados con la insuficiencia venosa crónica (Consell catalá, 2007).

#### 4.6.19. Antineoplásicos

Son teratogénos de categoría X. Están contraindicados en pacientes gestantes (Villagrasa Sebastián, 2012).

#### 4.6.20. Corticoides

Son de categoría B (**hidrocortisona, prednisolona, prednisona**). Se han utilizado ampliamente en mujeres embarazadas (Villagrasa Sebastián, 2012).

#### 4.6.21. Depresores del sistema nervioso central

- **Antiepilépticos.** Pertenecen a la categoría D, aunque el riesgo de malformaciones congénitas en pacientes que reciben estos fármacos puede considerarse aceptable cuando se compara con los riesgos de una epilepsia mal controlada (Weston et al., 2016). Sin embargo, en febrero de 2018 el Ministerio de Sanidad hizo una revisión sobre el **ácido valproico** y se recomienda evitarlo en caso del embarazo. Dicha evaluación está disponible en el siguiente enlace:

[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI-MUH\\_FV\\_3-acido-valproico.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI-MUH_FV_3-acido-valproico.pdf)

- **Antipsicóticos.** El **litio** debe evitarse durante el embarazo (categoría D), especialmente en el primer trimestre. Se indica un pequeño incremento de teratogenia asociado al uso de **fenotiazinas**; Los fármacos antipsicóticos «típicos» se consideran relativamente seguros (Villagrasa Sebastián, 2012).

## 5. CONCLUSIONES

En un embarazo ideal, no existe o está limitada la exposición a medicamentos. Sin embargo, en las mujeres con afecciones médicas crónicas como enfermedades del corazón, a menudo esto no es posible. Además existe una serie de trastornos muy frecuentes en embarazo como los que están expuestos anteriormente. Desde hace años existe una demanda creciente entre los profesionales sanitarios y pacientes de información sobre el posible daño al feto.

1. Las clasificaciones que se han expuesto pueden ayudarnos a valorar el posible daño al feto pero, excluyendo los fármacos que son claramente teratógenos o claramente inertes para el feto, la mayoría están encuadrados en categorías que nos dicen que no existen estudios. Por todo ello vamos a demandar una clasificación de medicamentos según su riesgo de teratogénesis más específica y unificada y que, además, se incluya siempre información adicional que aclare por qué está encuadrado en esa categoría.
2. Se recomienda no utilizar fármacos nuevos de efectos adversos mal conocidos, utilizar dosis eficaces durante el menor tiempo posible, valorar el riesgo-beneficio que ofrece el fármaco, elegir el medicamento que tenga menos cantidad de principios activos, reevaluar los fármacos consumidos con anterioridad, considerar a toda mujer en edad fértil como embarazada, prescribir los fármacos absolutamente necesarios, restringir de forma rigurosa la prescripción de fármacos durante el primer trimestre de gestación, informar sobre los peligros de la automedicación, vigilar la aparición de posibles complicaciones y explicarle bien a la gestante los motivos de la prescripción.
3. Es necesario estudios más concluyentes sobre los posibles efectos teratógenos de los medicamentos porque son muchas las incógnitas actuales, de manera que se mejore la administración de los fármacos durante el embarazo aprovechando las nuevas tecnologías.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Mayo de 2018].
- Aguilera C, Agustí A. Ácido Acetilsalicílico En Dosis Bajas Durante El Embarazo. *Med. Clin. (Barc)*. 2007;128(1):31–3.
- Al-Enazy S, Ali S, Albekairi N, El-Tawil M, Rytting E. Placental control of drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev. Elsevier B.V.*; 2017; 116:63–72.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004; 103(4): 803-15.
- 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).
- Baumann M, Deborde S, Illsley N. Placental glucose transfer and fetal growth. *Endocrine*. 2002; 19(1):13-22.
- Berdaguer P. Medicamentos, embarazo y lactancia: riesgos para el feto, el neonato y el lactante. Buenos Aires: AscuneHnos, 2008.
- Berlin I, Zimmer R, Thiede H, Payan C, Hergueta T, Robin L, et al. Comparison of the monoamine oxidase inhibiting properties of two reversible and selective monoamine oxidase-A inhibitors moclobemide and toloxatone, and assessment of their effect on psychometric performance in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1990;30(6):805–16.
- Briggs GG, Freeman KR, Yaffe JS. Fármacos durante el embarazo y la lactancia. Guía de referencia sobre el riesgo fetal y neonatal. 8ª Edición. 2009.
- CADIME. Medicamentos y embarazo. Monografía núm8. Boletín terapéutico Andaluz. 1995. Escuela Andaluza Salud Pública.
- Cardo E. Atención farmacéutica a mujeres embarazadas (I). Medicación y teratogenicidad. *Atención Farm*. 2012; 21(8):112–20. España: Elsevier.
- Cochrane. Cochrane Iberoamérica. [En línea]. [Consultado en Enero 2018]. Disponible En: <http://es.cochrane.org/es>.
- Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 468: Influenza vaccination during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2010 Oct; 116(4):1006-7.
- Drake, R., Vogl, W. y Mitchell, A. (2010). Gray: Anatomía para estudiantes. España: Elsevier.
- Dra. Sharmila J. Menon. Fuente: Traducción y resumen objetivo: Dra. Marta Papponetti. *Esp. Medicina Interna. Archives of Gynecology and Obstetrics*.277(1):1-13. Epub 2007 Aug 21.

Enero 2008. Psicotrópicos durante el embarazo y la lactancia. El manejo de la psicopatología en el embarazo.

“Fármacos y gestación” Protocolos asistenciales en obstetricia. SEGO. 2004

FDA warns against women using unapproved drug, domperidone, to increase milk production.

Junio de 7, 2004. Disponible en:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm173886.htm>

Ferrandez, J. P. (2006). El sistema linfático: historia, iconografía e implicaciones fisioterapéuticas. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.

Fonseca, F. (2009). Anatomofisiología y patologías básicas. Madrid, España: ARAN.

Fraca Padilla M, Muñoz-Navas M, Rey Díaz-Rubio E. Diagnóstico Y Tratamiento Del Estreñimiento Durante El Embarazo. Soc. Española Ginecol. y Obstet. 2013;

Gallego, J. (2007). Manual de parasitología: Morfología y biología de los parásitos de interés sanitario. Barcelona, España: Universidad de Barcelona.

Gluckman PC. Maternal – placentar – fetal interactions in the endocrine regulation of fetal growth: Role of somatotrophic axes. *Endocrine*. 2002; 19(1):81–9.

González Zarca, MT. García López, F. Muñoz Carreras. Tratamiento Farmacológico de las patologías prevalentes en el embarazo. Vol. XI, Nº 4. 2010. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla la Mancha.

Härtter S., Dingemans J., Baier D., *et al.* (Agosto de 1996). «The role of cytochrome P450 2D6 in the metabolism of moclobemide». *European Neuropsychopharmacology* (Elsevier Science) 6(3): 225-230.

Health NCC for W and C. Hypertension in pregnancy: diagnosis Hypertension in pregnancy: diagnosis and management and management Clinical guideline. NICE Clin. Guidel. 2010;(August 2010).

Hernández-Castro, Flavio, Vázquez-Lara, Julia, Cortés-Flores R. Uso de Metformina en el embarazo. *Rev Per Ginecol Obs.* . 2007; 53(1):235–8.

Hernández J. Morfogénesis y morfología de la placenta a lo largo de la gestación. En: Cabero L (edit). *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2003:204-2016.

Heymann, D. (2005). *Control of communicable diseases manual*, (18º Ed.). Washington, USA: American Public Health Association.

Hons DL, Hons M, Collis RE, Bs MB. Hypertension in pregnancy. 2018; 16(April):33–7.

Iribarren, J. y Aguirre, H. (2004). Adenopatías. Recuperado de publicaciones de la salud de: [www.cfnavarra.es/salud/PUBLICACIONES/Libro%20electronico%20de%20temas%20de%20Urgencia/10.Hematologicas/Adenopatias](http://www.cfnavarra.es/salud/PUBLICACIONES/Libro%20electronico%20de%20temas%20de%20Urgencia/10.Hematologicas/Adenopatias).

- Jaime L. Frías y Victoria S. Leonardo. Capítulo 10. Tranquilizantes. Martínez-Frías ML. Medicamentos y teratogenia. Revisión bibliográfica y situación en España. 1989. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Monografías técnicas número 12.
- Janson T, Powell T, Illsley N. Non- electrolyte solute permeabilities of human placental microvillous and basal membranes. *J Physiol.* 1993; 468:261-74.
- Jc V, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy ( Review ) Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Endocrinología.* 2011;(1):1–3.
- Joost G, Thorens B. The extended glut family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members. *Mol Memb B.* 2001;18(4):247–56.
- Langer L, Conway DL, Berkus MA. Comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Eng J Med* 2000; 343; 1132-1138.
- Larrubia Muñoz, O. , Pérez Domínguez F. Fármacos y Embarazo. Terapéutica. 2010;(C):66–71. Servicio Navarro de Salud. Libro electrónico de Temas de Urgencia Ginecológicas.
- Madriguejos M., Sanz T. Medicamentos y embarazo. *Revista de atención primaria en salud. FMC* 2004; 11(10):651-661.
- Marina Sánchez Hidalgo. Tema nº 4- Situaciones especiales que modifican la respuesta a los fármacos. *Farmacia Clínica.* Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia de Sevilla. 2017.
- Mar M, Rodríguez G. Tratamiento de las hemorroides en Embarazo y Puerperio. 2010;
- Martínez-Frías ML. Medicamentos y teratogenia. Revisión bibliográfica y situación en España. 1989. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Monografías técnicas número 12.
- Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. The Safety of Metoclopramide Use in the First Trimester of Pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 360:2528-253.
- Merchán A, Ruiz ÁJ, Campo R, Prada CE, Toro JM, Sánchez R, et al. Hipercolesterolemia familiar: Artículo de revisión. *Rev. Colomb. Cardiol. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular;* 2016;23:4–26.
- Miho Inoue, Naoko Arata, Gideon Koren, Shinya Ito. Hyperthyroidism during pregnancy. *Canadian Family Physician. Le Médecin de famille canadien* Vol 55: July 2009.
- Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *Can. Med. Assoc. J.* 2017; 189(17):E625–33.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE Guidel. [NG3]. 2015;(August 2015):1–67.

NikfarS, Abdollahi M, Moretti ME, Magee LA, Koren G. Use of Proton Pump Inhibitors During Pregnancy and Rates of Major Malformations. A Meta-Analysis Digestive Diseases and Sciences. 2002; 47(7): 1526-9.

Ojeda González José, Rodríguez Álvarez Maritza, Estepa Pérez Jorge, Piña Loyola Carmen, Cabeza Poblet Bárbara. Cambios fisiológicos durante el embarazo. Su importancia para el anesestiólogo. Medisur [Internet]. 2011 Oct [citado 2018 Jun 08] ; 9( 5 ): 484-491. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2011000500011&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2011000500011&lng=es).

Organizacion Mundial de la Salud. 2018. [Consultado en Junio 2018] disponible en: <http://www.who.int/es/>.

Orueta R. Empleo de fármacos en embarazo y lactancia. 2007; 1–3. Médico de familia. Grupo de Utilización de Fármacos. Centro de Salud Sillería. Toledo

Orueta Sánchez, R; López Gil, M.J;”Manejo de fármacos durante el embarazo”.Inf Ter Sist Nac Salud 2011; Vol 35:107-113.

Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors en early pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med 2010; 363:2114-23.

Pathways N, Pathways N, Pathway N. Head injury o ov verview. 2018;(October 2017):1–9.

Patricia DRA, Zuniga A. Actualizaciones en el tratamiento de melasma. 2011. Máster de medicina cosmética y del envejecimiento. Sociedad española de medicina y cirugía cosmética.

P BEPKCVHNSMCCM. Interventions for managing asthma in pregnancy (Cochrane review) [with consumer summary]. Cochrane Database Syst. Rev. 2014;Issue 10. 2014;(10).

Pérez-Landeiro A, Allende-Bandrés MA, Agustín Fernandez MJ, Palomo Palomo P. *Servicio de Farmacia. Clínica Quirón de Zaragoza. Hospital Universitario Miguel Servet*. Vol. 26. N.º 3, pp. 171-177, 2002.

Petersen TG, Liew Z, Andersen AN, Andersen GL, Andersen PK, Martinussen T, Olsen J, Rebordosa C, Tollanes MC, Uldall P, Wilcox AJ, Strandberg-Larsen K. Use of paracetamol, ibuprofeno raspirin in pregnancy and risk of cerebral palsy in the child. Int J Epidemiol. 2018 Feb. 1; 47:121-130. PubMed. Published by Oxford University Pres son behalf of the International Epidemiological Association.

Purizaca Benites M. La placenta y la barrera placentaria. Rev Per Ginecol Obs. 2008;54:270–8.

Quinlan JD, Hill DA. Nausea and vomiting of pregnancy. Am FamPhysician. 2003; 68:121-8.

Revez L, Gyte GML, Cuervo LG. Tratamientos para la anemia ferropénica en el embarazo. En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd.

Rungsiprakarn P, Laopaiboon M, Us S, Lumbiganon P, Jj P. Interventions for treating constipation in pregnancy ( Review ) Summary of findings for the main comparison. 2015;(9).

Simmons D, Walters BNJ, Rowan Ja, McIntyre HD. Metformin therapy and diabetes in pregnancy. MJA. 2004; 180: 462-4.

Srinivasan R, Ak A. Thalidomide and thalidomide analogues for induction of remission in Crohn's disease ( Review ). 2010;(2):2009–11.

Teratogénesis: Clasificaciones. Farm. Hosp. 2002; 26(3):171–7. Pregnant women y influenza (flu). Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Accessed October 2, 2010

Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. Tratamiento farmacológico de la mujer embarazada: fármacos contraindicados durante la gestación. Semergen. 2010; 36 (10): 579-585. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/semergen-medicina-familia-40/tratamiento-farmacologico-mujer-embarazada-farmacos-contraindicados-durante-13188228-formacion-continuada-2010>

Rodríguez SC, Parrilla MN, Simón CR. Administración de Medicamentos en Circunstancias Especiales: Embarazo, Lactancia, Niños y Ancianos. 2011; Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/genetica/medicamentos\\_y\\_embarazo.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/genetica/medicamentos_y_embarazo.pdf)

Scientífica R, Científica S, Medicina DE De, Revisión ADE, Rocio L, Hurtado F. Artículo de revisión. 2008. p. 8–11; Disponible en: [www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/1017/3/Articulo-de-revision.-Medicamentos-y-embarazo](http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/1017/3/Articulo-de-revision.-Medicamentos-y-embarazo).

Sáez T, de Vos P, Sobrevia L, Faas MM. Placenta. Journal homepage: [www.elsevier.com/locate/placenta](http://www.elsevier.com/locate/placenta). 2018; 61: 48-54.

U.S. National Library of Medicine 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894 U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health. Medline Plus. 2018.

Vera Carrasco O; Actualización. Uso de fármacos en el embarazo. Rev. Méd. La Paz vol. 21 nº2. 2015.

Viroga DS. Gastrointestinal drugs safety in pregnancy. 2013;35(2):49–54.

Weston J, Bromley R, Cf J, Adab N, Greenhalgh J, Hounscome 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).

Zarzuelo A. Actualizaciones farmacológicas en situaciones especiales: Embarazo, Lactancia y Vejez. VII Edición. 2014.