

Edita: Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)  
Nº 28 Abril de 2011



### PREVENCIÓN PRIMARIA DE DEFECTOS CONGÉNITOS:



### ¿Cuáles son los fármacos que se consideran seguros para su uso durante el embarazo?

María Luisa Martínez-Frías

Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) – Instituto de Salud Carlos III  
Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid  
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)

\*\*\*\*\*

#### Respuesta a la pregunta

No existe fármaco alguno que pueda considerarse seguro al 100% para todos los individuos de la población, incluyendo la mujer embarazada, el embrión y el feto. De hecho, siempre hay personas que sufren diferentes efectos adversos con cada uno de los medicamentos que se comercializan. *A sensu contrario*, durante el embarazo, ni siquiera los compuestos que tienen mayor efecto teratogénico, afectan al 100% de los embriones expuestos. Por ejemplo, tanto la talidomida como los retinoides sintéticos (algunos de los más potentes teratógenos actuales), sólo afectan al 25% de los embriones expuestos. En la actualidad, el avance en los conocimientos sobre la estructura funcional del genoma humano y los procesos epigenéticos, están ayudando a entender esta variabilidad en la respuesta individual al efecto de los medicamentos (y otros productos químicos)<sup>1</sup>.

Por ello, la respuesta a la pregunta que da título a este Propositus, es que durante el embarazo pueden utilizarse aquellos fármacos que, estando **totalmente indicados**, no incrementan la frecuencia de defectos congénitos sobre la frecuencia que tienen en la población general. Tomemos, a modo de ejemplo, el caso de la espina bífida. La frecuencia poblacional de espina bífida en nuestro país es de 4,73 por 10.000 nacimientos (datos del ECEMC). Para considerar que un fármaco determinado no produce esa malformación, tiene que demostrarse que entre las madres expuestas al mismo, la

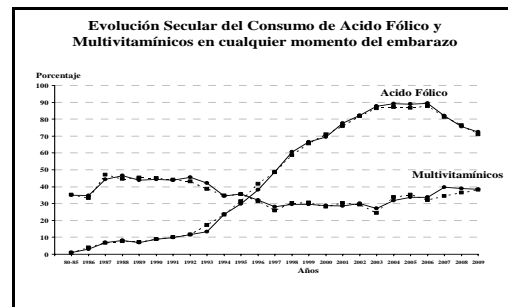
frecuencia de recién nacidos con espina bífida es la misma que la frecuencia poblacional, es decir, 4,73 por 10.000.

La frecuencia poblacional representa un promedio, y no aporta información alguna sobre la susceptibilidad individual, es decir, sobre los motivos por los que un sujeto se ve afectado y otro no. Cabe esperar que, en el futuro, los avances en genómica y epigenética, proporcionarán test biológicos que detecten las diferentes susceptibilidades. Pero, por el momento, sólo disponemos de la valoración sobre el riesgo global y, por tanto, la prescripción de fármacos en el embarazo debe ser prudente y ajustada a dos preceptos: la necesidad incuestionable y la dosificación mínima posible. Esto implica que, incluso los fármacos que se consideran seguros (Tabla 1), no se deben prescribir sin realizar una rigurosa valoración del beneficio materno y del riesgo fetal.

Al hablar de tratamientos con una paciente embarazada, incluso cuando la prescripción corresponde a uno de los medicamentos “seguros” que figuran en la Tabla 1, NUNCA se debe decir que su hijo no tendrá defectos, porque esa mujer tiene, igual que cualquier otra, el riesgo poblacional. La intervención correcta sería: “En todos los embarazos existe un riesgo de malformaciones, cuyas causas son, en el momento actual, desconocidas. Pero el fármaco que se le está prescribiendo no aumenta ese riesgo”. Los fármacos que se incluyen en la Tabla 1 no incrementan el riesgo para defectos

congénitos cuando se utilizan durante el embarazo. No obstante, se podrían clasificar en tres grupos: 1) Fármacos precisos, sin cuyo uso el embarazo no prosperaría (por ejemplo, la insulina en las embarazadas diabéticas). 2) Fármacos que disminuyen riesgos al tratar las enfermedades aunque sean leves (como el tratamiento con paracetamol cuando exista fiebre de 38,5° o más, ya que ésta supone un gravísimo riesgo para el embrión y el feto). 3) Fármacos que previenen riesgos (como el **ácido fólico**, que previene la aparición de varias malformaciones, por lo que debe ser utilizado. La prescripción del ácido fólico debe aconsejarse en la planificación del embarazo, al menos desde tres meses antes de que se produzca, en dosis de **0,4mg/día** tanto para la mujer como para su pareja<sup>1-2</sup>. Además, las embarazadas necesitan ingerir más cantidad de vitaminas y minerales (VM), de forma que el embrión y el feto tengan los niveles necesarios para que su desarrollo sea correcto. Por ello, las dosis que deben aportarse están bien establecidas y son las que se incluyen en los preparados específicos para el embarazo.

teratogénica (aunque su exceso –más de 10.000 UI/día- también supone un alto riesgo de malformaciones). Por ello, en los preparados de VM se incluyen las dosis de vitamina A que deben suplementar a las de la alimentación durante el embarazo.



### ¿Son importantes las dosis de los fármacos de la Tabla 1?

Aunque estemos considerando los fármacos que se pueden utilizar durante el embarazo, los tratamientos también han de establecerse utilizando **SIEMPRE**, las dosis mínimas que tengan efecto terapéutico. Es necesario tener muy presente que la inmensa mayoría atraviesa fácilmente la placenta (son muy pocos los que tienen un peso molecular mayor de 600 Dalton). Por tanto, en la valoración de las dosis hay que tener siempre en cuenta que al medicar a una mujer embarazada, se está medicando también al embrión/feto, y con dosis de adulto. Además, como el feto traga el líquido amniótico y lo orina, se producen sucesivas reexposiciones.

Como ejemplo, podemos comentar lo que venimos observando con el paracetamol. Éste se considera un fármaco seguro, por lo que se utiliza tanto en el embarazo como en la población general incluyendo los niños. Sin embargo, muchas veces no se respetan las dosis indicadas, ya que se está prescribiendo 1g (y hasta 2g) cada 8 horas, en lugar de la dosis recomendada de 600mg y aumento progresivo si fuera necesario. El cuidado de la dosis en este medicamento es muy importante porque el paracetamol es hepatotóxico a dosis altas (a partir de los 5g) y el hígado fetal no tiene capacidad para activar y desactivar sustancias químicas mediante procesos de oxidación hasta el 3<sup>er</sup> mes de gestación. Si a esta circunstancia se añade la reexposición y a dosis de adulto, se comprende la importancia de la dosificación mínima en el embarazo.

### Referencias:

1. Martínez-Frías ML. Can our understanding of epigenetics assist with primary prevention of congenital defects? *J Med Genet.* 2010;47:73-80.
2. Martínez-Frías ML; Grupo de trabajo del ECEMC. Ácido fólico en la prevención de defectos congénitos *Med Clin (Barc).* 2007 Apr 28;128(16):609-16

**Agradecimientos:** Al Instituto de Salud Carlos III (MICINN), Al Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. A las Consejerías de Sanidad de: Andalucía, Cantabria, C. La Mancha, C. y León, Galicia, P. de Asturias y Región de Murcia. A la Fundación 1000, sobre defectos congénitos.

Acido fólico	Clotrimazol	Lincomicina
Acido nalidíxico	Codeína	Liotironina
Acido pantoténico	Dexclorfeniramina	Nitrofurantoína
Amoxicilina	Digoxina	Nistatina
Ampicilina	Difenhidramina	Metildopa
Anfotericina B	Dihidrotaquisterol	Miconazol (2)
Antiácidos	Doxilamina	Minerales (3)
Atropina tópica	Econazol (3)	Paracetamol
Bisacodil	Ergocalciferol	Penicilinas
Bromhexina	Eritromicina	Piridoxina (3)
Cefalosporinas	Etambutol	Riboflavina
Ciclicina	Fenoterol	Sulfasalacina
Ciproheptadina	Folinato cálcico	Tiamina
Clindamicina	Hierro	Tiroglobulina
Clorfeniramina	Inmunoglobulina (1)	Vacuna del tétanos
Cloridio de amonio	Insulina	Vacuna de difteria
Clorohexidina	Isoniacida	Vacuna hepatitis B
Cloroquina (4)	Levotiroxina	Vitaminas (3)

(1) Antitétánica o Antirhesus-D. (2) vía tópica. (3) A dosis recomendadas para el embarazo. (4) Como profilaxis

A lo largo de los últimos 30 años, en nuestro país se observa una disminución del consumo de vitaminas y minerales en el embarazo, a medida que aumenta el consumo de ácido fólico, según datos del ECEMC. (Ver Gráfica).

La información de la Gráfica sugiere que se ha ido sustituyendo la prescripción de preparados de VM por ácido fólico, lo que supone un grave problema. Las VM son necesarias para el adecuado desarrollo de todas las estructuras embrionarias y fetales, incluyendo placenta y membranas. Por otra parte, lo aconsejable es utilizar preparados de VM que incluyen ácido fólico, a las dosis recomendadas en el embarazo. Hay que tener en cuenta que, en la actualidad, una parte importante de la población no sigue una dieta rica en vitaminas y minerales y que deficiencias de ciertas vitaminas suponen un riesgo importante. Por ejemplo, la deficiencia de vitamina A es muy