



PREVENCIÓN PRIMARIA DE DEFECTOS CONGÉNITOS:

¿Qué medicamentos se pueden utilizar 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

La mayoría de los profesionales sanitarios que se enfrentan a la necesidad de prescribir un tratamiento farmacológico a una mujer embarazada, sienten la preocupación de que ese tratamiento pueda alterar el desarrollo embrionario-fetal. De ahí la frecuencia con la que realizan la pregunta que da título a este **Propositus**. Sin embargo, en la actualidad, y como se explica más adelante, la única respuesta que se puede dar a esa pregunta, es: “**Cualquiera que esté totalmente indicado tras una valoración riesgo/beneficio considerando las características individuales de cada paciente**”. Sólo unos pocos medicamentos se consideran absolutamente contraindicados durante el embarazo y su planificación (Tabla 1)¹; por dos razones: a) que existen alternativas terapéuticas sin riesgo; b) que el riesgo de las enfermedades es pequeño, o no existe, frente al riesgo de malformaciones por esos medicamentos.

Orígenes de esa pregunta

Hasta hace poco más de 50 años, las causas de las malformaciones y otros defectos congénitos eran desconocidas. En los primeros años 60, cuando ya se había identificado alguna alteración cromosómica que causaba defectos congénitos, se descubrió que un fármaco, la Talidomida, producía graves malformaciones de las extremidades.

Fue tal el impacto que tuvo conocer que una sustancia que tomaba la madre pasaba al compartimento fetal y alteraba el desarrollo embrionario, que se pasó a considerar que las

mujeres embarazadas no podían tomar medicamentos, al menos, durante el primer trimestre de la gestación; una idea que aún persiste. Esto llevó a establecer clasificaciones de los medicamentos en cuanto a sus potenciales efectos para el desarrollo embrionario (como la de la FDA). Estas clasificaciones se basaron en los datos disponibles de experimentación animal y de observaciones clínicas, y posteriormente se fueron modificando al conocerse algunos

Tabla 1.- Fármacos totalmente contraindicados durante la gestación y desde tres meses antes de buscar embarazo

Fármacos	Momento del embarazo en que está contraindicado	Alternativas terapéuticas
Talidomida	Siempre	Hay alternativas
Retinoides sintéticos	Siempre	Hay alternativas
Altas dosis vitamina A (retinol)	Siempre	Dosis ≤ 9.000 UI
Dicumarínicos	1º y 3º trimestre	Heparinas
Captopril y enalapril	Siempre	Hay alternativas
Dietilestilbrestol (DES)	Siempre	No
Metimazol	1º trimestre	Propiltiouracilo
Misoprostol	Siempre	Omeprazol y otros
Fluconazol (dosis > 400mg/día)	Siempre	Anfotericina
Leflunomida	Siempre	Hay alternativas

resultados de estudios epidemiológicos observacionales. Sin embargo, con los conocimientos actuales, se considera que esas clasificaciones son obsoletas². Sobre todo por el gran desarrollo que se ha producido en el conocimiento clínico y causal de las alteraciones del desarrollo embrionario. Así, los

avances tecnológicos que han propiciado tanto el uso de test diagnósticos, como de las técnicas de análisis bioestadísticos, han permitido saber que algunas enfermedades maternas, así como otros muchos agentes genéticos, ambientales y de estilo de vida, pueden alterar el desarrollo embrionario y fetal.

¿Cómo y qué se debe valorar para el tratamiento a una mujer que está embarazada o puede estarlo?

Los nuevos conocimientos implican que la valoración que debe hacerse para prescribir un medicamento a las mujeres embarazadas (y a las que planean un embarazo), ha de realizarse en forma individualizada en cada pareja. Deben valorarse dos aspectos fundamentales:

A: El tipo de alteración del desarrollo que produce el fármaco que se considera más adecuado para la patología, y el momento del embarazo en el que se produce.

En cada paciente hay que tener en cuenta lo siguiente:

1. Considerar si el momento del embarazo en el que está la paciente corresponde o no con el periodo en el que el fármaco produce el efecto. Esto es importante porque si está fuera del periodo de riesgo, ese fármaco se podrá utilizar.
2. El riesgo de la enfermedad que padece la paciente y sus características (como la de cursar con fiebre alta, que implica un riesgo importante). De hecho, siempre que exista fiebre alta, hay que bajarla rápidamente; para ello, lo más apropiado es pautar paracetamol (si la paciente no es alérgica y no tiene otra contraindicación) a las menores dosis que sean eficaces.

B: La magnitud del riesgo y su significado

1. Todas las parejas tienen, en cada embarazo, un riesgo de hasta un 6% de que el niño nazca con un defecto. Este riesgo es el basal o poblacional.
2. Los teratógenos no producen su efecto en el 100% de los embriones o fetos expuestos, sólo incrementan el riesgo poblacional de cada defecto.

EJEMPLO. Trastorno bipolar tratado con litio

Si una mujer embarazada padece un trastorno bipolar controlado con litio (o es preciso iniciar un tratamiento durante el embarazo), la valoración (e información que se debe dar a la mujer) es la siguiente: Hoy sabemos que el litio incrementa el riesgo para la anomalía de Ebstein (desplazamiento de la válvula tricúspide), entre 2 y 7 veces el valor poblacional. Esto significa que, como la frecuencia de la anomalía de Ebstein en nuestro país es de 1,1 por cada 100.000 recién nacidos (datos del ECEMC), la frecuencia en hijos de mujeres expuestas al fármaco estaría en valores entre 2,2 y 7,7 por 100.000. Por tanto, al ser un defecto tan poco frecuente, la exposición incrementa el riesgo en unos niveles que son bajísimos a nivel individual. Compárese con el riesgo para síndrome de Down, incluso en las más jóvenes, que se considera muy bajo y es de 1/700. En consecuencia, si el fármaco es totalmente necesario, se debe utilizar.

Riesgos Concomitantes.

Al prescribir un fármaco a una gestante (o a una mujer que planea un embarazo), hay que valorar los riesgos que no dependen del fármaco, como:

1. Potenciales exposiciones ambientales de riesgo que pueda tener la paciente. Por ejemplo, altas dosis de sustancias químicas ocupacionales, tipo de alimentación, ingesta de alcohol, tabaco, otras drogas,...
2. Si hay parientes afectados por algún tipo de defecto congénito, o si la pareja es consanguínea. En estos casos puede existir un riesgo genético independiente del fármaco.

Es de gran importancia tener en cuenta estos riesgos, ya que si no se comentan a las pacientes, y luego tienen un hijo afectado, siempre lo van a atribuir a la medicación.

¿Y las dosis?

Como la mayoría de los fármacos tiene un peso molecular menor de 600 Dalton, atraviesan fácilmente la placenta. Por tanto, en la valoración del tratamiento hay que tener siempre presente 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. Esto implica que, para proteger al embrión/feto, los tratamientos han de establecerse utilizando **SIEMPRE**, las dosis mínimas que tengan efecto terapéutico.

¿Qué sistemas existen para facilitar a los médicos esa evaluación en forma actualizada?

En la gran mayoría de los países desarrollados y algunos en vías de desarrollo, existen sistemas de Información Telefónica (SIT) atendidos por personal experto en evaluación de riesgos para defectos congénitos de cualquier causa.

En nuestro país, el grupo del ECEMC, que desde el año 2002 integra el CIAC en el Instituto de Salud Carlos III, viene atendiendo dos SIT, que se iniciaron el año 1991 (patrocinados por el entonces Ministerio de Sanidad). Uno para profesionales sanitarios (91 8222435), llamado **Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE)** y otro para la población general (91 8222436), con especial referencia a las mujeres en edades reproductivas y embarazadas, llamado **Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE)**.

Referencias:

1) E. Rodríguez-Pinilla, M.L. Martínez-Frías. Tratamiento farmacológico de la mujer embarazada: fármacos contraindicados durante la gestación. Rev. Semergen.2010; 36:579-85.

2) Merlob P, Stahl B. Classification of drugs for teratogenic risk: an anachronistic way of counseling. Teratology 2002; 66:61-62.

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.