

1121758
21

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

**CONSUMO DE FARMACOS EN EL
EMBARAZO**



TESIS QUE PRESENTA:

DR. LUIS ALBERTO VILLANUEVA EGAN
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD
EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

México D.F. octubre de 1997.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

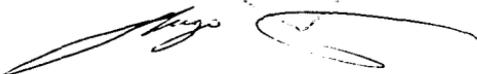
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

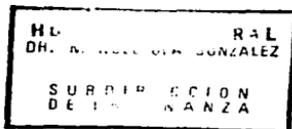
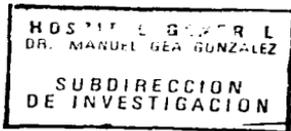

DR. ENRIQUE GARCIA LARA.

Subdirector de Ginecología y Obstetricia.

DIRECTOR DE TESIS:


DR. HUGO MARTINEZ AYALA

Jefe del Servicio de Obstetricia.



ESTE TRABAJO LO DEDICO A

MIS PADRES :

**DON JOSE VILLANUEVA y DOÑA ANA MARIA EGAN
QUIENES ME ENSEÑARON A VIVIR DE PIE (LO CUAL ME HA
CERRAUO MUCHAS PUERTAS). GRACIAS, TODAS.**

MIS HIJOS:

**MARIANA Y BETO, QUIENES OCUPAN LA MAYOR PARTE DE
MIS PENSAMIENTOS (LO QUE ME HA CONDUCIDO A UN
ESTADO DE ANGUSTIA). BIEN POR USTEDES.**

MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS DEL GEA:

**CON QUIENES COMPARTI MOMENTOS INOLVIDABLES (DE
CUYO TRAUMA TODAVIA NO ME RECUPERO). ¡VIVA LA RAZA!**

A LAS MUJERES:

**DE QUIENES HE APRENDIDO LO MAS IMPORTANTE EN MI
VIDA (ENTIENDASE COMO SEA).**

• **INDICE**

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES HISTÓRICOS	3
PRINCIPIOS FARMACOCINETICOS EN EL EMBARAZO	5
MATERIAL Y METODO	20
RESULTADOS	24
DISCUSION	26
BIBLIOGRAFIA	32

- **INTRODUCCION**

El empleo de medicamentos constituye la forma de atención a la salud más frecuente. Dentro de los principales consumidores de fármacos se encuentran las mujeres embarazadas y en trabajo de parto (1). Doering y Stewart (1978) observaron que, en promedio, las mujeres embarazadas consumen once diferentes medicamentos durante los nueve meses del periodo prenatal y entran en contacto con siete distintos tipos de fármacos durante el trabajo de parto (2). En un estudio multicéntrico realizado por el Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano de la OPS/OMS se observó que en el transcurso del embarazo suele ser común la administración de tres a cuatro productos en promedio, ya sea por prescripción médica para tratamiento de patologías maternas o bien por autoprescripción para el alivio de síntomas. Además de los suplementos vitamínicos y minerales, los productos más utilizados fueron: analgésicos, antiácidos, antieméticos, antihistamínicos, antimicrobianos, tranquilizantes, hipnóticos, diuréticos y corticoides (3). Casi todos los fármacos que entran en la circulación materna –salvo los de alto peso molecular- pasan a través de la placenta y alcanzan al feto, pudiendo producir en él efectos farmacológicos deseados (tratamientos intrauterinos) y efectos no deseados o adversos. La transferencia placentaria de casi todas las drogas y agentes xenobióticos se atribuye principalmente a la difusión. Para las drogas lipofílicas, su transferencia estará principalmente limitada

por el flujo sanguíneo. Para las drogas hidrofílicas, la transferencia depende del paso restringido a través de canales y, en consecuencia, depende directamente del tamaño molecular. En general, los fármacos solubles en agua con un peso molecular menor de 800 daltones parecen transferirse por difusión (4).

Los fármacos que se administran durante el embarazo pueden afectar desfavorablemente la evolución del embrión y del feto. La exposición embrio-fetal a algunos productos puede causar una alteración permanente de la forma o de la función. Los agentes o factores que tienen esa capacidad se denominan teratógenos. La clase principal de agentes teratógenos incluye a los fármacos y a los agentes químicos ambientales. Sus efectos dependen de la época del embarazo en que ocurre la exposición. El momento más crítico para cualquier órgano es cuando está creciendo y formando sus estructuras particulares. Los diferentes órganos tienen diferentes periodos críticos, no obstante el periodo del embarazo comprendido entre los días 15 y 60 es crítico en la mayoría de los órganos. El corazón se forma principalmente durante las semanas 3 y 4, mientras que los genitales externos son más sensibles durante las semanas 8 y 9. El cerebro y el esqueleto son sensibles siempre, desde el inicio de la tercera semana hasta el final del embarazo y durante la vida posnatal (5).

• **ANTECEDENTES HISTORICOS**

I. En 1960 se registró en Alemania Occidental un incremento en el número de recién nacidos con malformaciones en las extremidades.

Los individuos afectados tenían amelia (ausencia de extremidades) o diferentes grados de focomelia (reducción de la extremidades), más en los brazos que en las piernas y comprometiendo ambos lados. Si bien también se observaron cardiopatías congénitas, anomalías oculares, intestinales y renales, así como malformaciones del oído externo, los defectos en las extremidades constituían la alteración característica.

En 1961, Lenz y Mc Bride, trabajando independientemente, uno en Alemania y el otro en Australia, identificaron al sedante talidomida como el agente causal (6,7). La talidomida se introdujo en 1956 por la Chemie Grunenthal como un hipnótico sedante, empleado a través del mundo como inductor del sueño y para disminuir la náusea y el vómito durante el embarazo, sin toxicidad aparente o potencial adictivo en humanos o animales adultos expuestos a niveles terapéuticos. Después de que se estableció la asociación, la talidomida fue retirada del mercado a fines de 1961, dejando un número estimado entre 6 a 7 mil casos de embriopatía provocada por el fármaco (6).

II. El dietilestilbestrol (DES) es un estrógeno sintético no esteroide que fue ampliamente utilizado desde los 1940's hasta la década de los 70's en los Estados Unidos con el objeto de prevenir problemas

reproductivos tales como el aborto, parto prematuro, muerte fetal intrauterina y toxemia. Entre 1966 y 1969, siete mujeres jóvenes con edades entre 15 y 22 años fueron vistas en el Massachusetts General Hospital con adenocarcinoma de células claras de la vagina. Este tumor no había sido observado en mujeres menores de 30 años. Un estudio epidemiológico caso-control encontró una asociación con exposición a DES durante el primer trimestre del embarazo (7). El uso materno de DES antes de la 8a. semana de gestación parecía una condición necesaria para la inducción de anomalías del tracto genital en el producto. Además, la incidencia de alteraciones benignas en la vagina y el cérvix se estimó tan alta como del 75 por ciento (8).

En los productos masculinos de los embarazos expuestos se observó una alta incidencia de quistes del epidídimo, testículos hipertroficados, microfalo, varicocele, induración capsular junto con alteraciones en la calidad del semen (9).

III. Desde la descripción del síndrome de alcohol fetal (SAF) por Jones y Smith en el inicio de los 1970's se han reportado cientos de estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales de los efectos de la exposición a etanol durante la gestación (10). El SAF comprende dismorfismo craneofacial, retardo en el crecimiento intrauterino y posnatal, retardo psicomotriz y del desarrollo intelectual y otras anomalías menores y mayores. Asociado con el SAF se estima un nivel de consumo materno

mínimo de 90 mL de alcohol absoluto/día. Parece que cantidades bajas se asocian con retardo en el crecimiento intrauterino y posnatal, mientras que un consumo alto se vincula a un incremento en el riesgo de malformaciones y muerte fetal. Si el feto sobrevive, los efectos congénitos más graves relacionados con la exposición fetal al alcohol son los que afectan al sistema nervioso central. Las anomalías anatómicas específicas que han sido detectadas en cerebros de niños nacidos de madres alcohólicas de acuerdo con estudios de autopsia, incluyen hidrocefalia, ausencia del cuerpo caloso y migración anormal de las células nerviosas y gliales de soporte (11).

Si bien la etiología de la mayoría de las malformaciones fetales se desconoce, el 1% se atribuye a exposición química o a fármacos (12). Sin embargo, el conocimiento en este campo relativo a los productos de reciente introducción en el mercado, así como el de aquellos que se emplean con una frecuencia baja, hace imposible descartar que en ciertas circunstancias algunos de ellos puedan tener un efecto teratógeno.

- **PRINCIPIOS FARMACOCINETICOS EN EL EMBARAZO.**

Los cambios farmacocinéticos durante el embarazo deben considerarse en el contexto de una unidad integrada de múltiples compartimentos: madre-placenta-membranas extramnióticas-líquido amniótico-feto. Cada uno tiene funciones propias, con características genéticas o celulares y controles diferentes.

La mayor parte de los estudios de disposición materno-fetal de fármacos proviene de estudios realizados utilizando el modelo de oveja embarazada. En este modelo animal, se colocan catéteres fijos en los vasos maternos y fetales lo cual permite obtener muestras sanguíneas de la madre y del feto repetidamente después de la administración de fármacos a una u otro (13).

Las fisiologías materna y fetal pueden ejercer una influencia compleja sobre la biodisponibilidad de un fármaco y, por lo tanto, sobre la respuesta a la terapia.

Cuando a la madre se le administran fármacos por vía intravenosa, la concentración en el plasma fetal se incrementa debido a que se establece un gradiente materno-fetal con tendencia al equilibrio, momento que coincide con el pico de la concentración fetal. Conforme el fármaco se depura del plasma materno, el gradiente de difusión se revierte y la concentración fetal declina. Así, los niveles fetales de un fármaco dependen no sólo de la transferencia placentaria sino también de la velocidad de eliminación materna del fármaco. Si la velocidad de transferencia placentaria es más lenta en relación a la velocidad en la que el fármaco se elimina de la madre, entonces las concentraciones del fármaco no alcanzarán niveles altos en el feto.

La velocidad y extensión de la distribución del fármaco al feto puede modificarse por la vía de administración a la madre, siendo menor la exposición con la vía intramuscular en relación a la vía intravenosa.

Cuando los fármacos se administran repetidamente a la madre, la concentración de la droga alcanza un estado estable tanto en la madre como en el feto. De aquí que bajo condiciones de estado estable, además de la permeabilidad placentaria y la eliminación materna de fármacos, sea importante considerar la unión a proteínas y la eliminación fetal del fármaco (14).

El feto es un sitio de localización o fijación, metabolismo y excreción seleccionado. Además de un sitio para la acción de una sustancia química, puede constituir un depósito.

Se debe considerar la posibilidad de que el fármaco y sus metabolitos se excreten por el riñón fetal y, por tanto, recirculen del feto a la orina y de esta al líquido amniótico, a la vía gastrointestinal o piel fetal (el feto humano produce 15 a 20mL/hr de orina y deglute 5 a 7 mL/hr de líquido amniótico). En consecuencia, el líquido amniótico puede funcionar como un reservorio, especialmente para metabolitos polares (15). Para fármacos liposolubles la velocidad de eliminación del fármaco está dictada por las características de eliminación materna, lo cual sugiere que la depuración placentaria es la vía predominante de eliminación fetal de fármacos liposolubles.

Por otra parte, se ha demostrado que la placenta tiene la capacidad de metabolizar fármacos a compuestos más activos o tóxicos; también puede actuar como un depósito. Por tanto, es posible que la placenta module la eliminación del fármaco produciendo metabolitos y

reteniendo grandes cantidades para su liberación de regreso al feto (16). No se puede suponer que todos los fármacos se transferirán rápidamente a la madre; más bien, es posible que estos agentes se distribuyan de preferencias a los órganos fetales, por ejemplo al encéfalo, con base en su liposolubilidad y fijación específica en sitios receptores fetales. Muchos receptores en el sistema nervioso central y otros órganos fetales aparecen tempranamente durante el desarrollo (17).

a) La Madre.

Durante el embarazo la absorción de los fármacos administrados por vía oral se modificará debido a la combinación de retraso en el vaciamiento gástrico y disminución de la motilidad intestinal. La consecuencia de un vaciamiento gástrico más lento puede ser una reducción en el ritmo de absorción del fármaco, en relación con el retardo en el ingreso al intestino delgado. El paso más lento a través del intestino delgado puede, sin embargo, aumentar la absorción de ciertos fármacos (18). La absorción en sitios diferentes al tracto gastrointestinal también puede afectarse; por ejemplo, la absorción pulmonar se incrementa como resultado de un incremento en la superficie y en el flujo sanguíneo (19).

El volumen aparente de distribución de varios fármacos se incrementa durante el embarazo conforme se expande el volumen

plasmático, aproximadamente un 40-50%, desde el inicio de la gestación hasta alcanzar su punto máximo a las 32 semanas. Cambios concomitantes ocurren en el gasto cardíaco y en la tasa de filtración glomerular. La expansión del volumen aparente de distribución junto con un incremento en la depuración renal lleva a una disminución en la concentración materna circulante del fármaco. El flujo sanguíneo hepático permanece constante, de modo que el porcentaje del gasto cardíaco total destinado al hígado disminuye, con lo que puede reducirse el metabolismo de primer paso hepático de algunos fármacos, lo que puede provocar una elevación en su concentración plasmática. La colestasis se desarrolla frecuentemente durante el embarazo y puede causar una disminución en la depuración de fármacos que sufren excreción biliar (18,19).

b) La Placenta.

Los procesos básicos por los que una sustancia atraviesa la placenta y accede al feto son muy semejantes a los que ocurren en los adultos. La ecuación de Fick describe la transferencia de sustancias por difusión simple:

$$\text{Velocidad de difusión} = D \times \Delta c \times A/d$$

Donde D es la constante de difusión de la droga, Δc es la concentración de la droga a través de la placenta (*concentración plasmática materna - concentración plasmática fetal*); A es el área a

través de la que ocurre la transferencia, y d es el grosor de la membrana (20).

Durante la fase de crecimiento placentario, la superficie vellosa periférica se incrementa de 3.7 m^2 en la semana 25 a 11 m^2 durante el último mes de gestación. Sin embargo, la superficie real de intercambio entre la madre y el feto disminuyen de 92 m^2 a 67 m^2 en el mismo período, a causa de una disminución en la densidad de microvellosidades (21).

La distancia que separa a las sangres materna y fetal disminuye durante la gestación por una disminución en el área de sección transversal de la vellosidad desde $170 \mu\text{m}$ al inicio de la gestación hasta $40 \mu\text{m}$ en la gestación tardía. El grosor del sinciotrofoblasto disminuye de $10 \mu\text{m}$ a $1.7 \mu\text{m}$ al final del embarazo. Las membranas vasculosiniciales se desarrollan al término y es en estas regiones donde el trofoblasto adelgazado está en contacto estrecho con la pared vascular fetal (4). La placenta humana contiene diversos sistemas enzimáticos incluyendo aquellos responsables de la conjugación, hidrólisis, reducción y oxidación de fármacos. Estos sistemas están involucrados principalmente con el metabolismo de esteroides endógenos (20).

Durante el embarazo existe un incremento importante en el flujo sanguíneo uteroplacentario, con una distribución proporcional hacia cotiledones, endometrio y miometrio, de modo que cerca del término el flujo sanguíneo cotiledonario representa el 90% del flujo sanguíneo uterino total (22).

Estas modificaciones seguramente afectan la difusión de fármacos a través de la placenta. La depuración placentaria está determinada por la liposolubilidad, tamaño, unión a proteínas y grado de ionización del fármaco.

c) El feto

Desde la perspectiva de la distribución fetal del fármaco es conveniente resaltar que, dado que los fármacos que atraviesan la placenta llegan al feto vía la sangre venosa umbilical y que el 50% de esta entra en la circulación hepática y el resto atraviesa el ducto venoso, entonces la mitad del fármaco transportado es susceptible de metabolismo hepático y la otra mitad ingresa a la circulación fetal directamente.

La distribución de un fármaco en el feto constituye un factor determinante en el grado de exposición fetal y es en gran parte regulado por variaciones en el pH y en la unión a proteínas.

Al inicio del embarazo, el pH intracelular en el feto es mayor que en la madre, lo cual resulta en el secuestro de ácidos débiles y en la acumulación potencial de fármacos ácidos (p ejem: ácido valproico) en los tejidos fetales (23). Conforme avanza la edad gestacional, el pH intracelular fetal se hace más ácido, con el potencial atrapamiento de bases débiles tales como el verapamil (24). Durante el embarazo también

pueden ocurrir variaciones en la unión a proteínas fetales (25). La concentración de la glucoproteína ácida- α 1 la cual une fármacos lipofílicos ácidos, disminuye en el feto en relación con la madre a lo largo del embarazo, siendo insignificante a las 16 semanas de gestación y correspondiendo a un tercio de la concentración materna al momento del parto. La albúmina, la cual une fármacos ácidos lipofílicos, está presente desde las semanas 12 a 15 de gestación, no obstante las concentraciones maternas superan en 3 a 4 veces las fetales. Sin embargo, conforme transcurre el embarazo, las concentraciones fetales de albúmina se incrementan en comparación con las maternas y a término son aproximadamente 20% mayores que las concentraciones maternas (26).

Los sistemas enzimáticos fetales destinados a la biotransformación se detectan desde las semanas 5 a 8 de gestación y su actividad se incrementa hasta las semanas 12 a 14, cuando alcanza alrededor del 30% de la actividad del adulto. No es sino hasta el primer año de vida posnatal que el sistema enzimático hepático se compara al del adulto (27). El primer sistema que se expresa es el citocromo P450; más activo en la glándula adrenal fetal que en el hígado y también está presente en el riñón e intestino. Las monooxigenasas están compuestas de un conjunto de formas inducibles y puede dividirse en dos grupos principales de acuerdo a las sustancias que inducen su actividad: fenobarbital o hidrocarburos aromáticos policíclicos (28).

La alcohol deshidrogenasa se expresa durante las primeras seis semanas de gestación (9).

Los fetos humanos generalmente tienen bien desarrolladas la actividad enzimática de conjugación excepto por la glucuronidación, la cual continúa baja hasta poco después del término (29). El metabolismo fetal puede generar intermediarios tóxicos indicando la participación del feto y de su estructura genética como factores en la susceptibilidad al desarrollo de toxicidad.

La presencia de fármacos en los líquidos fetales y amniótico resulta de su paso a través de la orina o líquido traqueal el cual se excreta dentro del líquido amniótico o sacos alantoicos, por transferencia a través de la piel fetal o por transporte directo desde la madre a las membranas corioalantoicas (30).

- **MODELOS FARMACOCINETICOS PARA LA UNIDAD MATERNO-FETAL.**

Los modelos farmacocinéticos representan simplificaciones del modelo biológico real que facilitan la comprensión del fenómeno y permiten realizar predicciones exactas sobre la disposición del fármaco en el organismo. Desde la perspectiva de la unidad materno-fetal su diseño es particularmente importante debido a que los efectos de un fármaco en los tejidos fetales están en gran parte determinados por el tiempo de

exposición y este a su vez por los procesos de distribución y excreción de los compartimentos materno y fetal.

Los fármacos una vez dentro del organismo tienden a desplazarse entre los distintos compartimentos corporales. El análisis del fenómeno inicia con el estudio de los cambios en la concentración del fármaco en un compartimento en función del tiempo, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$dC/dt = -kC^n$$

En donde, dC/dt significa el cambio en la concentración en relación al tiempo, y $-kC^n$ se refiere a que la disminución en la concentración de un fármaco es una función de tipo exponencial.

Cuando el exponente n es igual a cero, la velocidad de cambio es independiente de la concentración del fármaco:

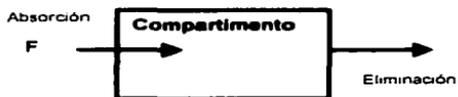
$$dC/dt = -k$$

El proceso es de orden cero y es lo que ocurre en los fenómenos saturables.

Cuando el valor del exponente es 1, el proceso es de primer orden y la velocidad de cambio es proporcional a la concentración del fármaco:

$$dC/dt = -kC$$

Cuando el fármaco después de ingresar en el organismo se distribuye en un compartimento homogéneo y después se elimina siguiendo un proceso de primer orden, se considera un modelo abierto de un compartimento:

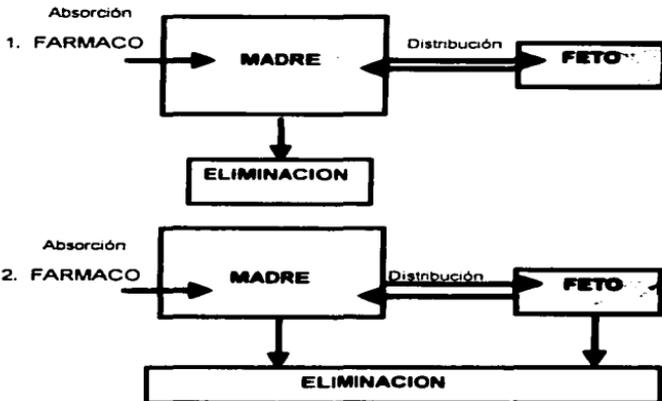


Cuando el sistema biológico está formado por un compartimento central en el que el fármaco se absorbe y se elimina, y un compartimento periférico comunicado con el anterior en donde la distribución del fármaco es un proceso reversible entre dos compartimentos, entonces se trata de un modelo abierto de dos compartimentos:



En la unidad materno-fetal, un fármaco administrado a la madre se transfiere de la placenta al feto vía la vena umbilical y regresa del feto a la placenta vía las arterias umbilicales. El modelo más simple para este fenómeno es el de dos compartimentos representados por la madre y el feto con distribución bidireccional entre ellos (31). Existen dos modelos de este tipo:

1. El fármaco es eliminado sólo por la madre.
2. El fármaco es eliminado por la madre y el feto



Todos los procesos de distribución y eliminación siguen cinéticas de primer orden. La eliminación materna es el resultado tanto de la excreción del fármaco como de la distribución al feto y depende de la concentración del fármaco en el compartimento materno. En el caso de la eliminación fetal la eliminación se deriva del proceso de biotransformación y de la transferencia feto-materna. La concentración fetal del fármaco será menor que la de la madre sólo si :

1. La velocidad de eliminación materna es mayor que la velocidad de transferencia materno-fetal.
2. La velocidad de transferencia feto-materna es mayor que la materno-fetal.
3. El feto o la placenta biotransforman el fármaco.

- **CLASIFICACION DE LA FDA**

En 1980 la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos impuso a las empresas farmacéuticas la obligación de suministrar notas informativas acerca de todos sus nuevos medicamentos, utilizando para ello cinco categorías que indican el potencial de una droga para causar defectos fetales (32).

1. **Categoría A.** Se aplica a los fármacos en los que estudios controlados no han demostrado un riesgo para el feto en el 1er. Trimestre (sin evidencia de riesgo en otros trimestres). La posibilidad de daño fetal es remota.
2. **Categoría B.** Los estudios realizados en animales no han demostrado riesgo fetal o han demostrado un efecto adverso que no se demostró en mujeres.
3. **Categoría C.** Indica que los estudios efectuados en animales han revelado efectos adversos en el feto y no se han realizado estudios controlados en mujeres o no se dispone de estudios en mujeres y animales. Los medicamentos incluidos en esta categoría deberán emplearse exclusivamente si el posible beneficio justifica el riesgo para el feto.
4. **Categoría D.** Existe evidencia positiva de riesgo humano, pero los beneficios potenciales del fármaco pueden ser aceptables a pesar de su riesgo conocido. Un fármaco en esta categoría deberá ser usado solamente en una situación con riesgo de muerte o una enfermedad grave para la cual no se disponga de otros medicamentos.
5. **Categoría X.** Incluye fármacos en los que se ha demostrado anomalías fetales en animales o humanos y cuyo riesgo potencial supera visiblemente los beneficios potenciales. Estos fármacos están definitivamente contraindicados en el embarazo.

- **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

¿Cuál es el patrón de consumo de medicamentos en las mujeres embarazadas?

- **JUSTIFICACION.**

Muchos de los fármacos consumidos por las mujeres embarazadas pueden tener efectos adversos sobre el crecimiento y desarrollo intrauterino, lo cual destaca la importancia del problema.

El uso de fármacos tiene variaciones de una comunidad a otra e incluso entre distintos medios dentro de la misma comunidad, por lo que resulta indispensable realizar estudios locales.

Habitualmente no se tiene una idea clara de la calidad y cantidad de fármacos utilizados durante el embarazo ya que no forma parte del interrogatorio habitual.

- **OBJETIVO.**

Obtener información sobre los fármacos consumidos por las mujeres gestantes en los distintos trimestres del embarazo.

- **DISEÑO.**

Se trata de un estudio descriptivo, abierto, observacional y transversal.

- **MATERIAL Y METODO.**

Se realizó una encuesta de acuerdo a una ficha precodificada a 200 mujeres embarazadas que acudieron a control prenatal a la consulta externa del servicio de obstetricia del Hospital General "Dr. Manuel Gea González". No se emplearon otros criterios de selección para su inclusión en el protocolo.

Además de los parámetros demográficos incluyendo la paridad, la encuesta incluía especificar los nombres de los productos, dosis, vía de administración, momento del embarazo en que fueron consumidos, la presencia de afecciones maternas o enfermedades subyacentes y la presencia de autoprescripción.

Análisis Estadístico.

Para el análisis de los datos se emplearon pruebas de estadística descriptiva: media, desviación estándar y normalización porcentual. En el análisis comparativo entre grupos se emplearon prueba de t, análisis de varianza y el método de Dunn como procedimiento de comparación múltiple para aislar los grupos diferentes. Considerando una diferencia estadísticamente significativa con un valor de $P < 0.05$.

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con los estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud. Artículo 17. Fracción I. Investigación sin riesgo.

1er. Trimestre			2o. Trimestre		3er. Trimestre	
Fármaco	Prescrito (si o no)	Duración Dosis	Prescrito (si o no)	Duración Dosis	Prescrito (si o no)	Duración Dosis
Antibióticos						
Antieméticos						
Antiepilépticos						
Antihipertensivos						
AINES						
Corticoides						
Diuréticos						
Hipnóticos Sedantes						
Hipoglucemiantes						
Paracetamol						
Uteroinhibidores						
Vitaminas						
Otros						

NOTAS:

FORMULA OBSTETRICA	EDAD MATERNA:	ORIGEN	RESIDENCIA:
GESTAS	ESCOLARIDAD:		
PARAS	FUM:		
CESAREA	OCUPACION:		
ABORTO	NUMERO DE CONTROLES:		
ECTOPICO			
PATOLOGIA MATERNA	1er. Trimestre	2o. Trimestre	3er. Trimestre
EMESIS			
INFECCION G-U			
AMENAZA DE ABORTO			
HIPERTENSION			
DIABETES			
ANEMIA			

Tabla I. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS (n= 200).

	MEDIA	RANGO	MAXIMO	MINIMO
EDAD (AÑOS)	25	26	41	15
PARIDAD (GESTAS)	2.18	6	7	1
ESCOLARIDAD (AÑOS)	9	17	17	0

• **RESULTADOS**

Se realizaron 200 encuestas a mujeres embarazadas en los distintos trimestres del embarazo, distribuidas de la siguiente manera: 1er. Trimestre:36 (18%); 2o. Trimestre:46 (23%); y 3er. Trimestre:118 (59%). Las características demográficas pueden observarse en la tabla 1.

En respuesta a la dificultad para cuantificar el control prenatal debido a que las pacientes cursaban distintos momentos del embarazo, se diseñó un índice de control prenatal que relaciona el número de consultas recibidas entre el número del trimestre del embarazo. Para su ejecución, se consideró un mínimo de 6 consultas al final del embarazo como una cifra mínima aceptable. En el caso de que la relación resultara en una fracción decimal, si esta era ≥ 0.5 se aproximaba al entero inmediato superior. Los valores asignados fueron 1=insuficiente; 2=mínimo aceptable; 3=aceptable.

El control prenatal en el 52% de las mujeres se ubicó en la categoría de insuficiente, 26% en mínimo aceptable y 19% presentó una cantidad adecuada de consultas de acuerdo al período del embarazo.

El consumo medio de fármacos fue de 2 con un rango de 0 a 6. Después de aislar y comparar por trimestres, resultó significativamente mayor el consumo de medicamentos durante el segundo trimestre (Fig 1). Al relacionar el consumo con diferentes grupos etarios, años de escolaridad, índice de consultas y paridad no se encontraron diferencias (Fig. 2). La práctica de la autoprescripción se limitó al 3% de las mujeres encuestadas, reduciéndose al 1.5% después de relacionar medicamentos indicados vs automedicados.

CONSUMO DE FARMACOS POR TRIMESTRE

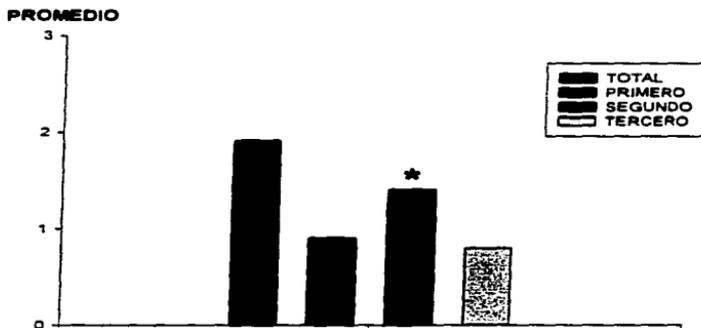


Fig.1 *El consumo en el segundo trimestre es significativamente diferente en relación al primer y tercer trimestres. $P < 0.05$

CONSUMO DE FARMACOS EN REALACION A LA EDAD Y LA ESCOLARIDAD

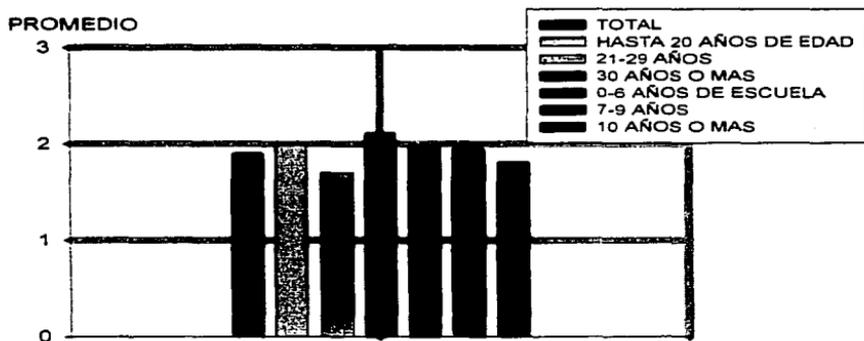
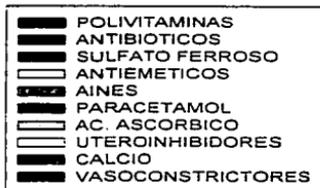
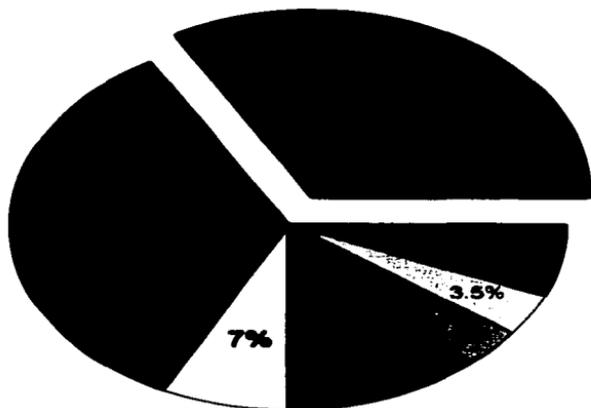


Fig. 2 No existen diferencias en la cantidad de fármacos consumidos entre los diferentes grupos.

FARMACOS CONSUMIDOS DURANTE EL EMBARAZO



Además de los suplementos vitamínicos y minerales , los productos más utilizados (Fig. 3) son los antibióticos (24%), antieméticos (7%), antiinflamatorios no esteroideos (6%), paracetamol (5%), uteroinhibidores (3.5%) y vasoconstrictores. Es importante mencionar que en un caso se registró el consumo de un preparado hormonal que contiene una combinación de caproato de hidroxiprogesterona (500mg) y valerato de estradiol (10 mg) cada 15 días en un período que abarcó todos los trimestres del embarazo.

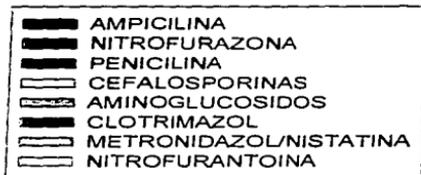
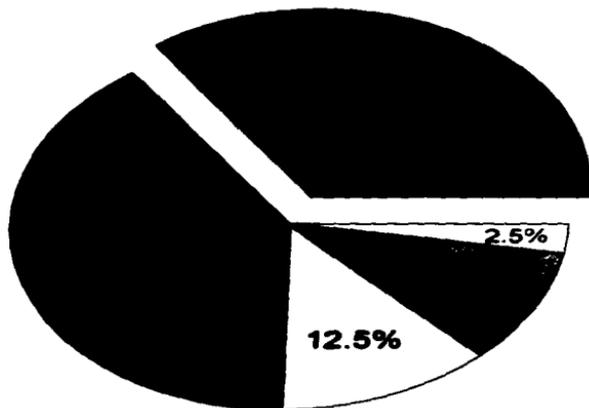
Debido a la gran variedad de medicamentos que conforman los grupos farmacológicos y por la posibilidad de que algunos de ellos interfieran con el crecimiento y/o desarrollo fetal, se desglosó el consumo de antibióticos-antisépticos y de analgésicos-antiinflamatorios en sus agentes individuales.

En el caso de los primeros, el de mayor consumo resultó ser la ampicilina (35%) seguido por nitrofurazona (22.5%), penicilina (17.5%), cefalosporinas (12.5%) y aminoglucósidos (5%) (Fig. 4). La vía de administración fué oral en el 52.5% , intramuscular en el 25% y vaginal en el 22.5%.

En relación a los analgésicos y/o antiinflamatorios el 47% del consumo correspondió al paracetamol y el 53% restante a los antiinflamatorios no esteroides entre los que se registraron diferentes tipos distribuidos de manera casi proporcional: indometacina, ácido acetil salicílico, naproxén, ketorolac, clonixinato de lisina y bumadizona.

Por otra parte, en relación a la presencia de afecciones maternas (Fig. 5), el 15% de las participantes las negaron, mientras que el 85% refirió al menos un problema de salud durante el embarazo, siendo el promedio 2 con un rango de 1

CONSUMO DE ANTIBIOTICOS EN EL EMBARAZO



AFECCIONES DURANTE EL EMBARAZO POR TRIMESTRE

PROMEDIO

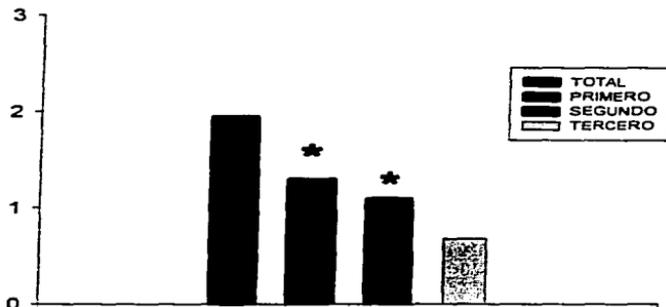


Fig. 5 *Se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar los dos primeros trimestres con el promedio de afecciones durante el tercer trimestre $P < 0.05$. Entre el primero y el segundo no existen diferencias.

CONSUMO DE FARMACOS EN ASOCIACION A LA PRESENCIA DE AFECCIONES DURANTE EL EMBARAZO

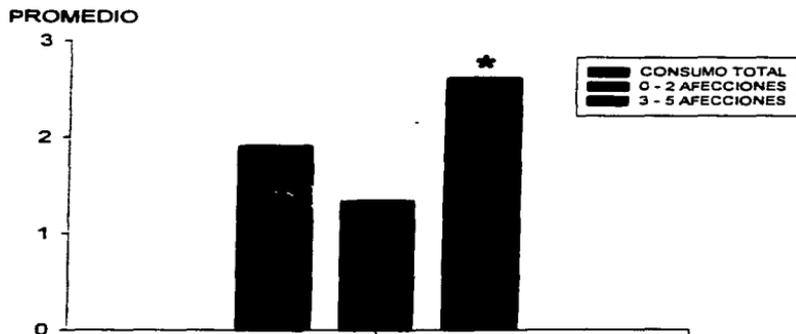


Fig. 6 *Al incremento de afecciones maternas corresponde un aumento en el consumo de fármacos. Diferencia estadísticamente significativa $P < 0.05$.

a 5 y con una presencia significativamente mayor en los dos primeros trimestres que en el tercero. Las afecciones maternas más frecuentes son los procesos infecciosos del tracto genito-urinario (30%), emesis gravídica (24%), anemia (14%), amenaza de aborto (12%), infección respiratoria (7%), amenaza de parto pretérmino (5%), hipertensión (3%) y diabetes gestacional (1.5%).

Al relacionar el consumo de fármacos con la presencia de afecciones maternas, se encontró que al elevarse el número de problemas de salud al rango de 3 a 5, el consumo de fármacos se incrementa de manera importante, siendo mayor que el promedio (Fig. 6).

El consumo de fármacos de acuerdo a la clasificación de riesgo de la FDA, se resume en la tabla 2. Es notorio el incremento en la proporción de fármacos de tipo B en relación a los del grupo A, así como la presencia de las categorías D o X, conforme se incrementa la cantidad de medicamentos consumidos durante el embarazo.

- **DISCUSION**

Durante el embarazo la posibilidad de provocar una malformación congénita relacionada al consumo de fármacos constituye uno de los motivos más frecuentes de angustia en el médico y en los padres. Si bien, el consumo materno en nuestra muestra es bajo, no necesariamente representa un motivo de satisfacción, mas aún considerando que alrededor de 50% de las mujeres encuestadas refirió un control prenatal insuficiente. Cuando se recibe atención médica insuficiente en cantidad para aportar a la salud y bienestar del paciente todos los beneficios posibles, es claro que la atención es deficiente en calidad

debido a su insuficiencia cuantitativa (33). Queda claro que el problema del consumo materno de medicamentos debe contemplarse desde una perspectiva cualitativa, sin embargo, es notorio que conforme se incrementa la cantidad de fármacos consumidos también aumenta la posibilidad de exponerse a productos que representan riesgo embrio-fetal. Parece que a medida que se añaden fármacos, cada incremento va teniendo mayores riesgos y menores beneficios. Las valoraciones acerca de la cantidad y calidad de los fármacos prescritos están entrelazadas y así deben tratarse.

En nuestro estudio, el consumo de fármacos es independiente de la escolaridad, edad y paridad de las mujeres, siendo el incremento en la cantidad de afecciones maternas la única variable relacionada, lo que se añade a una razón porcentual de autoprescripción correspondiente al 1.5% del total de fármacos consumidos, para concluir que el consumo de medicamentos durante el embarazo corresponde a una pauta de conducta social estandarizada por todos sus miembros a través de un proceso de aprendizaje de hábitos, ideas, actitudes y valores que son transmitidos por las mujeres de la comunidad, para quienes el consumo de fármacos durante el embarazo representa más un riesgo que un beneficio.

El control prenatal y sus contenidos científico-tecnológicos representan una manifestación de la civilización que no ha logrado adaptarse a los valores, normas, expectativas y aspiraciones de la totalidad de la población, lo cual conduce a la pérdida de bienes sociales y personales, por ejemplo: el costo de una atención médica prenatal inadecuada como puede ser la prescripción de un

medicamento con gran riesgo de producir alteraciones en los procesos de crecimiento y desarrollo intrauterino, representa quizá la pérdida de la posibilidad de una vida digna y feliz, el costo monetario de la atención de la invalidez y el desvío de recursos económicos y humanos que pudieran utilizarse en actividades más valiosas. Las repercusiones de una atención ineficiente tienen el atributo de ser inmensurables desde las perspectivas social e individual.

Para determinar si un fármaco puede o no alterar el desarrollo del feto, la información proporcionada por los laboratorios no siempre es útil, no es clara y deposita en el médico toda la responsabilidad de la prescripción. Tal es el caso de un preparado hormonal combinación de caproato de hidroxiprogesterona y valerato de estradiol, en el que el fabricante indica su empleo "para la profilaxis y el tratamiento del aborto de causa hormonal". En el apartado de precauciones o restricciones durante el embarazo refiere que "no existe evidencia" y advierte "limitar el empleo, durante los primeros meses del embarazo a los casos en que exista una estricta indicación". Es decir, se trata de un medicamento en el que su fabricante no cuenta con evidencias para contraindicar su uso durante el embarazo pero de cuya seguridad no se hace responsable.

Sin embargo, la FDA restringe el empleo de hidroxiprogesterona y de estradiol durante el embarazo debido a la posible asociación con malformaciones congénitas: genitales ambiguos, hipospadias, defectos cardiovasculares y aún alteraciones en el desarrollo psicosexual. Las categorías de riesgo asignadas son D y X, respectivamente.

Otro caso para comentar es el uso de vasoconstrictores cuya indicación por el fabricante es la llamada "hipotensión del embarazo", la cual valdría la pena definir en consideración de que las presiones sistólica y diastólica descienden de manera normal en la primera mitad de la gestación debido a la disminución de las resistencias periféricas totales.

Además, se informa de la ausencia de informes relativos a los efectos durante el embarazo y se advierte que "su uso queda bajo responsabilidad del médico". El componente de este producto es el clorhidrato de norfenefrina el cual "es un agente simpaticomimético con actividad predominantemente alfa adrenérgica" y que como resultado de su actividad "se incrementa la resistencia vascular periférica y se eleva o mantiene la tensión arterial". Es conveniente señalar que los vasos uterinos tienen solamente receptores alfa adrenérgicos por lo que el uso de estimulantes selectivos puede reducir el flujo sanguíneo uterino y producir hipoxia fetal. En un intento de compensar la ausencia de información relacionada al uso del clorhidrato de norfenefrina se utilizó la información derivada de la fenilefrina ya que se trata de otro agente simpaticomimético con actividad predominante alfa adrenérgica y que se ha relacionado a malformaciones menores del tipo de hernia inguinal y defectos musculoesqueléticos por lo que la FDA le otorgó la categoría C.

Es imposible afirmar que un medicamento o cualquier otro factor no intervengan en la producción de ciertas malformaciones, a menos que se estudie un número real de sujetos expuestos a dicho factor. En la práctica clínica el principio fundamental que habrá de tenerse en cuenta es la valoración del

riesgo/beneficio. En el otro extremo se aprecia que la actitud de no prescribir medicamentos durante el embarazo puede llevar a algunos trastornos en la madre que pueden poner en peligro tanto a ella como al feto.

Particular atención merece el empleo de los medicamentos más recientes en el mercado, y para los cuales es más grave la ausencia de información. Todo medicamento nuevo que se administre a una embarazada es un experimento no controlado de teratología humana (34).

Finalmente se propone realizar periódicamente un estudio de consumo de medicamentos y seguridad en el embarazo como un parámetro para evaluar la calidad de atención médica prenatal lo cual nos permitirá proyectar estrategias de salud más eficaces.

CONSIDERACIONES AL PRESCRIBIR FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO.

1. Casi todos los fármacos que entran en la circulación materna atraviesan la placenta y alcanzan al feto.
2. En el primer trimestre del embarazo no administrar fármacos a menos que se espere que el beneficio a obtener sea mayor que el riesgo teórico.
3. Administrar la dosis mínima eficaz.
4. Procurar no prescribir fármacos con potencial teratogéno durante la fase lútea en la mujer en edad fértil, con vida sexual activa y sin un método confiable de planificación familiar.
5. Los efectos de un fármaco pueden no aparecer inmediatamente (dietilestilbestrol).
6. Un fármaco puede producir diferentes malformaciones y diferentes fármacos pueden producir la misma malformación.
7. Los datos derivados de estudios en animales pueden ser irrelevantes al feto humano. Si un fármaco es teratogéno para varias especies animales a dosis bajas en relación a las tóxicas, la sospecha de teratogenicidad humana es alta; pero la ausencia de efectos no constituye garantía para humanos (talidomida).
8. Aún después del primer trimestre, la exposición a algunos agentes farmacológicos puede provocar alteraciones fisiológicas y retardos en el crecimiento (etanol).
9. Un fármaco puede producir efectos embriotóxicos dentro de un rango de dosis que no sea tóxico para la madre.
10. El efecto de un fármaco sobre el feto dependerá de su concentración, la edad gestacional, las propiedades físicas del agente, la variabilidad genética y otras influencias ambientales.

• **BIBLIOGRAFIA.**

1. Brackbill Y, Mc Manus K, Woodward L. Medicamentos y embarazo. Contacto del niño con los medicamentos y consumo materno. Fondo de Cultura Económica, México, 1988.
2. Doering PL, Stewart RB. The extent and character of drug consumption during pregnancy. *JAMA* 1978; 239:843-848.
3. Beitzky R. Estudio sobre hábitos y consumo de fármacos en el embarazo. CLAP OPS/OMS 1984. Publicación científica CLAP 1032.
4. Morris FH, Boyd RDH. Placental transport. En: *The Physiology of Reproduction*. Knobil E, Neill J (Eds) Raven Press, Ltd. New York, 1988, pp 2043-2083.
5. Gilbert SF. *Developmental Biology* Sinauer Associates Inc 4a. Ed. Massachusetts, 1994, pp 633-644.
6. Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 1988; 38:203-215.
7. Mc Bride WG. Thalidomide and congenital anomalies. *Lancet* 1961; 2:1358.
8. Poskanzer D, Herbst AL. Epidemiology of vaginal adenosis and adenocarcinoma associated with exposure to stillbirth in utero. *Cancer* 1977; 39:1892-1895.
9. Bibbo M, Gill W, Azizi F, et al. Follow-up study of male and female offspring of DES-exposed mothers. *Obstet Gynecol* 1977; 49:1-8.
10. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973; 2:999-1001.
11. Ernhart CB, Sokol RJ, Martier S, et al. Alcohol teratogenicity in the human: a detailed assessment of specificity, critical period and threshold. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:33-39.
12. Beckman DA, Brent RL. Mechanisms of teratogenesis. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1984; 24:483-500.
13. Szeto HH, Mann LI, Bhakthavathsalan A, Liu M, Iturrisi CE. Meperidine pharmacokinetics in the maternal-fetal unit. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 206:448-459.
14. Szeto HH. Maternal-fetal pharmacokinetics: Summary and future directions. *NIDA Res Monogr* 1995; 154:203-217.
15. Sohawane BR, Yaffe SS. Physiologic disposition of drugs in the fetus and newborn. En: *Drug and chemical action in pregnancy*. Fabro S, Scialli AR (Eds) Marcel Dekker. New York, 1986, 103-113.
16. Juchau MR. The metabolic rate of the placenta. En: *Drug and chemical action in pregnancy*. Fabro S, Scialli AR (Eds) Marcel Dekker. New York, 1986, 153-163.

17. Miller RK, Kellogg CK. The pharmacodynamics of prenatal chemical exposure. *NIDA Res Monogr* 1985;39.
18. Ward RM, Mirkin BL. Perinatal/neonatal pharmacology. En: *Human pharmacology Molecular to clinical*. Brody TM, Lerner J, Minneman KP, Neu HC (Eds) Mosby-Year Book, Inc St Louis MO, 1993. pp 843-854.
19. Cupit GC, Rotmensch HH. Principios de la terapéutica medicamentosa en el embarazo. En: *Medicina clínica en obstetricia*. Gleicher N (Ed) Editorial Médica Panamericana Argentina, 1989. pp 110-125.
20. Ward RM. Maternal-placental-fetal unit: Unique problems of pharmacology study. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 1075-1088.
21. Teasdale F, Jean Jaques G. Morphometric evaluation of the microvillous surface enlargement factor in the human placenta from mild gestation to term. *Placenta* 1985; 6: 375-381
22. Makowski EL, Meschia G, Droegemueller W, Battaglia FC. Measurement of umbilical arterial blood flow to the sheep placenta and fetus in utero. *Circ res* 1968; 23: 623-631
23. Nau H, Scott WJ. Weak acids may act as teratogens by accumulating in the basic milieu of the early mammalian embryo. *Nature* 1986; 323:276-278.
24. Farrar HC, Bluner JL. Fetal effects of maternal drug exposure. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1991; 31: 525-547.
25. Green TP, O'Dea RF, Mirkin BL. Determinants of drug disposition and effect in the fetus. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1979; 19:285-322.
26. Krauer B, Dayer P, Anner R. Changes in serum albumin and alpha 1-acid glycoprotein concentrations during pregnancy: An analysis of fetal-maternal pairs. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91:875-881.
27. Pelkonen O. Biotransformation of xenobiotics in the fetus. *Pharmacol Ther* 1980; 10: 261-281.
28. Dvorchik BH, Woodward G, Sitar DS, Tweed WA. Hydroxylation and glucuronidation of various xenobiotics by hepatic microsomes from the fetal lamb. *Dev Pharmacol Ther* 1986; 9:282-289.
29. Burchell B, Loughtrie M, Jackson M, Harding D, Fournel-Gigleux S, et al. Development of human liver UDP-glucuronosyl transferases. *Dev Pharmacol Ther* 1989; 13: 70-77.
30. Rudolph AM. Pharmacodynamics in the maternal-fetal-placental unit. *NIDA Res Monogr* 1995; 154:152-162.
31. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SS. *Drugs in pregnancy and lactation*. Williams and Wilkins, 4a. ed. Baltimore, 1994.
32. Szeto HH. Pharmacokinetics in the ovine maternal-fetal unit. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1982; 22:221-243.
33. Donabedian A. La calidad de la atención médica. Méx., D.F..La Prensa Médica Mexicana, 1991.p1-39.
34. Pagano M, Mastroiacovo P. Prescripción de fármacos en el embarazo. Méx., D.F., Nueva Editorial Interamericana, 1991,p 1-17.