UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

CUAUTITLAN

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN MUJERES EMBARAZADAS DE UN HOSPITAL PRIVADO DEL D.F.

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGA

PRESENTA:

NOEMI SARAI MORENO CONTRERAS

Asesora: M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza.

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX. 2011

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

ÍNDICE.

1.- INTRODUCCIÓN. 4

2.- OBJETIVO GENERAL. 5

3.- GENERALIDADES.

3.1. Atención Farmacéutica.

3.1.1. Aspectos Generales. 6
3.1.2. Antecedentes. 10
3.1.3. Definición de Atención farmacéutica. 14

3.2. Actividades de Atención Farmacéutica en la labor habitual del farmacéutico.

3.2.1. Dispensación. 16
3.2.2. Seguimiento farmacoterapéutico. 17
3.2.3. Farmacovigilancia. 18
3.2.4. Educación Sanitaria. 19
3.2.5. Formación en uso racional del medicamento. 20
3.2.6. Retos y deberes pendientes como farmacéuticos. 22
3.2.7. Los principios de la atención farmacéutica. 25
3.2.8. Factores que influyen en el desarrollo de la atención farmacéutica. 29
3.2.9. Funciones del personal de la farmacia en la provisión de AF. 30
3.2.10. Características que debe tener un CAF. 32

3.3. Embarazo.

3.3.1. Fisiología y Anatomía normal femenina. 40

3.3.2. Embarazo (Fisiología, Anatomía y Bioquímica).
3.3.2.1 Molestias comunes durante el embarazo. 55
3.3.2.2 Cambios durante el embarazo.
3.3.2.2.1. Aparato gastrointestinal. 57
3.3.2.2.2. Aparato urinario. 58
3.3.2.2.3. Sistema Hematológico. 60
3.3.2.2.4. Aparato Cardiovascular. 62
3.3.2.2.5. Aparato Respiratorio. 64
3.3.3. Placenta. 65
3.3.3.1 Desarrollo de la placenta. 66
3.3.3.2. Funciones de la unidad maternoplacentofetal. 67
3.3.3.2.1. Función circulatoria. 69
3.3.3.2.2. Función endocrina. 71
3.3.3.3 Transporte placentario. 72
3.3.3.4. Pasó De fármacos atravéz de la placenta. 74

3.4. Crecimiento y desarrollo embrionario y fetal. 76

3.5. Cambios farmacocinéticos durante el embarazo.
3.5.1. Absorción. 79
3.5.2. Distribución. 81
3.5.3. Metabolismo. 82
3.5.4. Excreción. 83

3.6 Susceptibilidad del embrión/feto a los medicamentos. 83

3.7. Enfermedades más frecuentes durante el embarazo.

3.7.1. Infección urinaria. 88
3.7.2. Neumonía. 92
3.7.3. Hipertensión. 96
3.7.4. Enfermedades Pulmonares. 105
3.7.5. Enfermedad Cardiovascular. 107
3.7.6. Enfermedad Toroidea. 108
3.7.7. Infecciones vaginales. 108
3.7.8. Toxoplasmosis. 109
3.7.9. Drogodependencia. 109
3.7.10. Epilepsia. 110
3.7.11. Anemia. 111
3.7.12. Transtornos Psicosomáticos. 111

3.8. Clasificación FDA de los medicamentos. 112

4.- METODOLOGÍA. 127

5.- RESULTADOS. 128

6.- ÁNALISIS DE RESULTADOS. 138

7.- CONCLUSIÓN. 141

8.- RECOMENDACIONES. 142

9.- BIBLIOGRAFÍA. 148

ANEXO I.- Reportes de RAM en bebes.

INTRODUCCIÓN.

El embarazo se define como el periodo que transcurre desde la concepción hasta el alumbramiento, el cuál dura en promedio 280 días ó 40 semanas a partir de la última menstruación de la madre y comprende todas las modificaciones que experimenta el organismo femenino durante el desarrollo del bebe en el interior de su útero.

Desde que el espermatozoide (célula sexual masculina) se une al óvulo (célula sexual femenina) y esta nueva célula se implanta en el útero, comienza el desarrollo de un nuevo ser. Esta célula inicial experimenta un conjunto de transformaciones y de desarrollo que darán lugar al finalizar la gestación al recién nacido.

El cigoto fertilizado se convierte en un conglomerado de células, luego en esfera hueca llamada blastocito, él cuál se adhiere a la pared uterina y más delante se transforma en embrión, él cuál ya tiene características humanas. Por su parte en el interior de la matriz se desarrolla la placenta que es un tejido que permite el intercambio de oxigeno y nutrientes y de generar las hormonas que ayudan a la gestación. [(12)]

Durante el embarazo ocurren cambios fisiológicos grandes en la madre, necesarios para el éxito del embarazo, pero que alteran la farmacocinética de los medicamentos. Estas alteraciones deben ser consideradas por el médico y el farmacéutico para asegurar una terapéutica adecuada y segura tanto para la madre como para el bebe que ésta en su desarrollo.

Las mujeres embarazadas se presentan al médico con las mismas afecciones y enfermedades, que los demás pacientes, sin embargo, el médico y farmacéutico deben afrontar el reto adicional del embarazo y todo lo que ello implica.

Un elevado porcentaje de embarazadas (hasta un 80%) están expuestas a algún medicamento durante la gestación, aunque se estima que sólo un 2-3% de los neonatos presentan anomalías congénitas, y sólo un 2-5% de éstas se atribuyen al consumo de fármacos, aunque muchas de ellas pueden prevenirse.

Es necesario considerar que los cambios fisiológicos propios de la gestación (aumento de volumen plasmático, incremento del aclaramiento renal, etc.) pueden afectar los parámetros farmacocinéticos de los medicamentos, alterando su eficacia y su toxicidad, tanto para la madre como para el feto. Por otro lado, aparecen otros compartimentos (placenta y órganos fetales) que también pueden modificar la respuesta farmacológica. [47]

Los medicamentos pueden dañar al feto en cualquier momento del embarazo, aunque el período de mayor riesgo es el primer trimestre, ya que durante la fase embrionaria (desde el día 20 hasta el 55) tiene lugar la formación de la mayoría de los órganos, por lo que existe más posibilidad de que un medicamento induzca anomalías estructurales sobre el feto, que son las malformaciones morfológicas más importantes.

Durante la etapa fetal, desde la 8ª semana hasta el parto, los fármacos pueden afectar el crecimiento y desarrollo funcional del feto, originar anomalías morfológicas de menor gravedad, e inducir complicaciones en el parto. Hay que tener en cuenta que los distintos órganos o sistemas en formación poseen distinta sensibilidad a sufrir teratogénesis. [9]

Por lo tanto dentro de los objetivos de esta tesis está ofrecer una revisión de los programas de atención farmacéutica a mujeres gestantes para propiciar el uso racional de los medicamentos en ellas que se encuentran reportados en algunas fuentes hemerográficas, cuidando especialmente al bebé, para que sea un material de apoyo dirigido a los profesionales de la salud que esten en contacto con este tipo de pacientes.

OBJETIVO.

Se revisarán programas de atención farmacéutica en mujeres embarazadas mediante la investigación bibliohemerográfica y electrónica para lograr el uso racional de los medicamentos que se requieran, aumentado el benefició y disminuyendo el riesgo tanto para ella como para el bebé.

OBJETIVOS PARTICULARES.

1. Se realizará una recopilación bibliohemerográfica y electrónica, abarcando los temas de embarazo y manejo de los medicamentos durante éste.

2. Se realizará una tabla sobre medicación segura de acuerdo a la FDA, mediante la información recopilada, para que sea un material de apoyo a los farmacéuticos.

3. Se analizarán los casos reportados en la bibliografía sobre reacciones adversas de los medicamentos en los bebes, para que formen parte del programa de atención farmacéutica.

GENERALIDADES.

3.1. ATENCIÓN FARMACÉUTICA.

3.1.1. ASPECTOS GENERALES.

La esperanza de vida de los seres humanos ha aumentado de forma espectacular a lo largo de los últimos años, sobre todo en los países desarrollados. Este hecho se debe a numerosos factores, tales como las mejoras en la nutrición y en la higiene, los avances tecnológicos en todos los campos, las protecciones sanitarias y sociales, etc. Pero entre todos estos factores beneficiosos, la existencia de medicamentos y el acceso a su utilización es considerada como uno de los que más ha contribuido al aumento de la esperanza de vida de la población. En este sentido, las vacunas, antibióticos, antineoplásicos, antidiabéticos y muchos otros medicamentos han contribuido a evitar la mayoría de las muertes prematuras. Además, existen otros medicamentos que se utilizan en el proceso de diagnóstico, clave para el posterior tratamiento de la enfermedad detectada. Por último, se debe tener presente que los avances en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades están relacionados, casi siempre, con los avances y descubrimientos en el campo de la farmacoterapia.

Adicionalmente, se ha visto que los medicamentos, además de conseguir una mayor cantidad de vida, también están permitiendo una mayor calidad de la misma, debido a que su función es curar las enfermedades y, cuando esto no es posible, pueden servir para controlarlas y/o aliviar sus síntomas.

En la actualidad, el número de medicamentos disponibles es muy alto, además de ser cada vez más seguros, eficaces y de calidad, lo que justifica que sean la estrategia terapéutica más utilizada para mantener la salud de los pacientes. Sin embargo, no siempre que se utiliza un medicamento el resultado es óptimo, bien sea porque aparecen efectos adversos o tóxicos, o bien porque no se consiguen los objetivos terapéuticos buscados. Esta consideración está fundamentada en una amplia variedad de estudios, principalmente observacionales, que muestran una elevada prevalencia de la morbilidad asociada al uso de medicamentos (iatrogenia terapéutica), que se traduce en unas consecuencias muy negativas para la salud de las personas. Con base en estos datos, no hay duda de que estos fallos de la farmacoterapia constituyen un auténtico problema de salud pública, que a veces ocasiona pérdidas de vidas humanas, daños en la salud y recursos sanitarios desperdiciados, por lo que uno de los retos a los que se enfrenta la sociedad actual es conseguir que los medicamentos produzcan los mejores resultados en salud posibles. [10]

Los fallos de la farmacoterapia se producen por dos situaciones:

1.- Cuando los medicamentos provocan daño: Todos los medicamentos son sustancias extrañas al organismo y, por tanto, pueden causar efectos indeseables, los cuales se consideran como resultados negativos asociados a la inseguridad de los medicamentos.

2.- Cuando los medicamentos no consiguen los objetivos terapéuticos buscados: La finalidad terapéutica de la utilización de una estrategia farmacoterapéutica es prevenir, curar y controlar enfermedades y/o el aliviar síntomas, lo que se refleja en el logro de una modificación en el estado de salud de un paciente (resultados positivos). En este sentido, cuando el medicamento no consigue el resultado esperado se consideran como resultados negativos asociados a la inefectividad de los medicamentos, como se muestra en la figura 1 las razones por la que la farmacoterapia falla.

Por lo anterior, el garantizar que los medicamentos consigan los resultados clínicos deseados (resultados positivos) y el evitar la aparición de los resultados clínicos no deseados (resultados negativos) representa un punto crítico del proceso farmacoterapéutico.

En esta dirección, se debe asegurar el cumplimiento adecuado de los requisitos o etapas de la cadena de utilización terapéutica (proceso de utilización terapéutica) de los medicamentos, la cual establece que el medicamento requiere que:

- ✓ Se investigue y resulte de utilidad terapéutica para un problema de salud.
- ✓ Se fabrique, mediante un proceso que asegure su calidad farmacéutica y terapéutica.
- ✓ Se prescriba, por el médico (o se indique, por el farmacéutico en el caso de los medicamentos que no necesitan receta médica), con base en la mejor evidencia científica disponible, a un paciente concreto.
- ✓ Se dispense, por el farmacéutico o bajo su supervisión.
- ✓ Se acondicione y use (administre), por el paciente (o cuidador).
- ✓ Se sigan y evalúen los resultados en salud obtenidos.

En dichos requisitos o pasos, la participación del farmacéutico de forma directa o indirecta es fundamental, especialmente en la evaluación y seguimiento de los resultados terapéuticos obtenidos. En este sentido, cuando se evalúa el resultado alcanzado con la utilización terapéutica de un medicamento en un paciente, lo deseable es haber conseguido el resultado positivo (cambio deseado en la salud del paciente). En el caso de que el resultado sea contrario (negativo), se deben realizar las intervenciones necesarias para orientar el proceso al logro de los resultados positivos (resolverlo).

Además de identificar y resolver los resultados negativos, resulta clave corregir las causas de los mismos, en especial las prevenibles (anomalías en la cadena terapéutica o proceso de utilización terapéutica). A este proceso de identificar, prevenir y resolver resultados negativos asociados al uso de los medicamentos, con el fin de lograr el objetivo en salud deseado, se le denomina seguimiento farmacoterapéutico. [21]

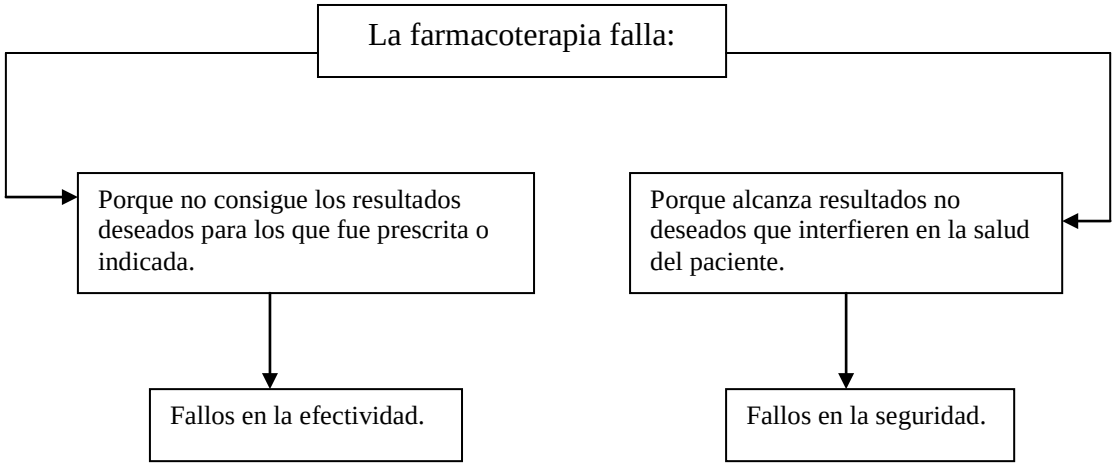


Figura 1: Razones por las que la farmacoterapia falla.

El seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes, tiende a identificar, prevenir y resolver resultados negativos asociados al uso de medicamentos, es una estrategia que permite un mejor control de la farmacoterapia y, por tanto, se convierte en una solución viable y factible a un problema sanitario que causa sufrimiento humano y costes innecesarios. Por ello, una de las funciones fundamentales del farmacéutico como profesional de la salud experto en medicamentos es ayudar a la prevención de los riesgos iatrogénicos evitables y a mejorar la efectividad de los medicamentos mediante el seguimiento farmacoterapéutico, dando respuesta a una necesidad social existente y que demanda ser atendida.

La farmacoterapia es un sistema complejo, integrado por un conjunto de procesos interdependientes y ejecutados con la participación de diferentes actores, con el propósito de conseguir, a través de la utilización de uno o más medicamentos (estrategia farmacoterapéutica), el mejor resultado posible en la salud de un paciente específico.

El éxito de la farmacoterapia aumenta si los medicamentos realmente se necesitan, están disponibles, son de calidad, están bien prescritos o indicados, bien dispensados, correctamente utilizados o administrados y se evalúan los resultados de salud alcanzados en el paciente.

Por otro lado, la prevención de los resultados negativos se ve favorecida por la realización de otras actividades asistenciales del farmacéutico, como es el caso de la dispensación, indicación farmacéutica, educación sanitaria y farmacovigilancia. Por lo anterior, diversos organismos, entre ellos la Organización Mundial de la Salud (OMS), establecen la importancia del papel del farmacéutico en los sistemas de salud. En este sentido, la OMS afirma que: “Los farmacéuticos tienen un papel fundamental que desempeñar en lo que se refiere a atender las necesidades de los individuos y de la sociedad, con el fin de asegurar una utilización racional y económica de los medicamentos en todos los países, cualquiera que sea su nivel de desarrollo”. [10,21]

Por ello, existe el convencimiento de que el mayor aporte del farmacéutico estará en la evaluación y contribución al logro de los objetivos terapéuticos de la farmacoterapia, concretamente su función consistirá en la identificación, prevención y resolución de los resultados negativos asociados a la medicación y de sus causas prevenibles.

La "Atención Farmacéutica" representa una filosofía de práctica profesional del farmacéutico como experto en medicamentos, orientada a alcanzar en el paciente los mejores resultados clínicos posibles. En este contexto, las revisiones y opiniones recientes de los expertos en el tema coinciden en que el paciente y su salud deben ser los centros de la actuación farmacéutica.

Por ello, es necesario atender a los pacientes para identificar y satisfacer sus necesidades y expectativas. El farmacéutico debe adquirir y desarrollar todos aquellos conocimientos, actitudes y habilidades, que contribuyan a que el paciente disfrute el mayor tiempo posible del máximo nivel de salud, asociado a los mejores resultados que se puedan alcanzar con el uso de medicamentos.

En general, el objetivo principal de la Atención Farmacéutica es identificar, prevenir y resolver todas las desviaciones que provocan que no se alcance el objetivo terapéutico, evaluando los problemas de salud de los pacientes desde la perspectiva de la necesidad, efectividad y seguridad de sus medicamentos. En este sentido, la dispensación de medicamentos, la indicación farmacéutica y el seguimiento farmacoterapéutico son actividades incluidas en el concepto de Atención Farmacéutica, que pretenden orientar directa o indirectamente una actuación farmacéutica que contribuya a elevar la salud de las personas que usan medicamentos.

Del mismo modo, la educación sanitaria, otra actividad también integrada en la Atención Farmacéutica, pretende otorgar al paciente autonomía y poder de decisión responsable en la prevención o en el mejor control de su enfermedad.

La Atención Farmacéutica nace de la necesidad de que no existan problemas de salud susceptibles de ser tratados con intervenciones terapéuticas, y que todos los tratamientos sean efectivos y seguros, así como de promover estrategias que proporcionen buena salud y prevengan enfermedades. Por ello, el término Atención Farmacéutica engloba todas las actividades que realiza el farmacéutico orientadas al paciente, con el objetivo de conseguir el máximo beneficio posible en términos de salud.

La Atención Farmacéutica facilita el logro de los resultados esperados de la farmacoterapia y minimiza la aparición de los no deseados, lo que se ve reflejado en un impacto positivo en el sistema de salud, debido a que:

- ✓ Elimina farmacoterapia innecesaria.
- ✓ Logra efectividad de tratamientos inefectivos.
- ✓ Minimiza reacciones adversas y toxicidad.
- ✓ Evita costos por consultas de urgencias y hospitalización.
- ✓ Disminuye consultas médicas.
- ✓ Facilita y mejora la relación con el paciente, lo que contribuye a mejorar la adherencia y persistencia a su tratamiento.[21,22]

3.1.2. ANTECEDENTES.

El término *Pharmaceutical Care*, traducido al español como Atención Farmacéutica, fue definido por primera vez por Mikeal en 1975 a través de una cita que puede considerarse histórica, donde se refiere a los servicios farmacéuticos como: *"Los cuidados que un paciente concreto requiere y recibe y que aseguran un uso seguro y racional de la medicación"*.

Ésta es la primera vez que se señala al paciente como objeto de la actuación del farmacéutico, y se resalta que necesita de una dedicación que garantice el uso racional y seguro de los medicamentos.

En 1980 Brodie, en su conferencia sobre Teoría de la práctica farmacéutica, propone que: *"El farmacéutico debe ser responsable del resultado de la terapia con medicamentos"*. Por tanto, Brodie es el primer autor que establece las bases teóricas de una práctica profesional, que acepta la responsabilidad sobre los resultados de los medicamentos utilizados por los pacientes.

Así que es Brodie quien introduce el término de *Pharmaceutical Care*, en el que se incluye: *"La valoración de las necesidades relacionadas con la medicación de un individuo concreto y la provisión, no sólo de los medicamentos solicitados, sino también de los servicios necesarios para garantizar una terapia lo más segura y efectiva posible"*. Sin embargo, fue en 1989-1990 cuando el concepto de Atención Farmacéutica es recibido por toda la comunidad farmacéutica internacional, tras la publicación por parte de dos profesores universitarios, Hepler y Strand, del artículo *Opportunities and responsabilities in Pharmaceutical Care.* En este artículo se define y desarrolla el concepto de *Pharmaceutical Care*, después de analizar los tres períodos por los que ha atravesado la farmacia en el siglo XX: el tradicional, el de transición y el de desarrollo de atención al paciente.

Esta publicación consolida los 3 puntos clave del *Pharmaceutical Care:*

a) Responsabilizarse del resultado del tratamiento farmacológico que se dispensa.
b) Seguimiento del curso de la farmacoterapia para poder conocer esos resultados.
c) Compromiso directo con los pacientes para conseguir mejorar su calidad de vida con el uso de los medicamentos.

Al año siguiente, se publica en los Estados Unidos un texto legal que se denominó OBRA´90, que trató de dar un importante impulso al proceso de cambio de la práctica farmacéutica, desde "servicios de distribución" hacia "servicios cognitivos", apelando a la responsabilidad profesional de los farmacéuticos.

En 1993, el concepto *Pharmaceutical Care*, traducido al español como Atención Farmacéutica, recibió un importante aval de la OMS en el Informe de Tokio sobre "El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud". En este informe se ratifica que el futuro profesional farmacéutico pasa obligatoriamente por realizar Atención Farmacéutica, señalando que ésta no sólo debe centrarse en la farmacoterapia del paciente, sino que el farmacéutico también debe implicarse en labores de prevención y promoción de la salud, junto con el resto del equipo sanitario. El informe termina dando toda una serie de recomendaciones a los gobiernos, asociaciones farmacéuticas, universidades y farmacéuticos en ejercicio, con el objetivo de aplicar medidas que desarrollen esta filosofía por el bien de los pacientes y de la sociedad en general.

Estas recomendaciones de la OMS se han reflejado en la creación en diferentes países de grupos de investigación y desarrollo en Atención Farmacéutica, que trabajan sobre todo en realizar estudios que demuestren la existencia y magnitud de los fallos de la farmacoterapia, y en el diseño e implantación de posibles soluciones a este auténtico problema de salud pública.

Acontecimientos que han influido en el desarrollo de la atención farmacéutica en España.

En la tabla 1, de forma general, se presenta una relación cronológica de algunos hechos que, por su contribución específica, han influido en el desarrollo de la Atención Farmacéutica en España. [22]

Tabla 1. Descripción general de los acontecimientos que han influido en el desarrollo de la Atención Farmacéutica en España. (Tomada de Faus D. M. J., Amariles M. P., Martínez M. F.; Atención Farmacéutica, conceptos, procesos y casos prácticos**;** ERGON; **2008.)**

Año y suceso.	**Contribución**
1975. Mikeal y cols.	Definen la atención farmacéutica (AF) como la atención que un paciente recibe para lograr un uso racional de los medicamentos.
1975. Informe Millis (Farmacéuticos para el futuro) de la Asociación Americana de Escuelas de Farmacia (AACP).	Se hace un resumen de la situación profesional en ese momento, señalado la necesidad de implicar a los farmacéuticos en el control del uso adecuado de los medicamentos.
1980. Brodie y cols.	Establecen que la AF, no sólo consiste en el aporte de los fármacos indicados, sino que además debe incluir aquellos servicios que garanticen la mayor eficacia y seguridad posibles, antes, durante y después del tratamiento.

1990. Hepler y Strand.	Publican el articulo “Oportunidades y responsabilidades en Pharmaceutical Care”; estableciendo el concepto y los objetivos.
1992. Desarrollo del “Minessota Pharmaceutical Care Project.”	Proyecto realizado en 20 oficinas de farmacia, con 12376 actos de Pharmaceutiocal Care, se identificaron 2.434 Problemas Relacionados con la Medicación (PRM). El 43% de los pacientes presentaban un PRM, y el 70% de ellos mejoraron con el seguimiento farmacoterapéutico.
1993. OMS publica el informe de Tokio sobre el papel del farmacéutico en los sistemas de salud.	La OMS establece que el farmacéutico, en el marco de la AF, debe cumplir funciones orientadas al paciente (control de la farmacoterapia) y a la comunidad (promoción de la salud y prevención de la enfermedad).
1993. La AF se expande fuera de EEUU.	El concepto de AF desarrollado en EEUU es difundido y adaptado en otros paises del Continente Americano y del Europeo.
1993. Se crea el grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.	Diseña y lleva a cabo estudios de investigación sobre AF. Desarrolla programas formativos para entrenar a farmacéuticos a que implanten AF.
1994. Se crea la red europea “Pharmaceutical Care Network European” (PCNE).	Coordina proyectos de investigación sobre AF, con el ánimo de extender esta filosofia profesional.
1995. Se celebra en Alcalá de Henares (España) un Simposium sobre Oficina de Farmacia; Atención Farmacéutica dentro del V Congreso de Ciencias Farmacéuticas.	El invitado de honor a este Simposium fue el doctor Charles Hepler, quien motivo a los farmacéuticos españoles a implementar la Atención Farmacéutica y a la implicación de todas las instituciones.

1996. Publicación del primer libro sobre Pharmaceutical Care.	Sus editores, Knowlton y Penna, son presidentes de la Asociación Americana de Farmacias.
2004 – a la fecha. Creación y funcionalidad del Foro de Atención Farmacéutica (Ministerio de Sanidad y Consumo, Consejo General de COF, Sociedades Cientificas de Farnacia Comunitaria, Farmacéuticos de Atención Primaria y Farmacia Hospitalaria, Fundación Pharmaceutical Care España, Real Academia Nacional de Farmacia y Grupo de investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.	Su objetivo es desarrollar el contenido del Documento de Consenso Español sobre AF de 2001. Publicación de un documento de consenso (2006) sobre el conmcepto de resultados negativos asociados a la medicación (RNM) y problemas relacionados con medicamentos (PRM). Propuesta del listado de PRM (causas prevenibles de RNM). Publicaciones sobre dispensación e indicación farmacéutica. Elaboración de herramientas informáticas en AF.
2007. Tercer Consenso de Granada sobre PRM y RNM.	Se adoptan las definiciones de PRM y RNM propuestas por FORO, así como el listado de PRM. Se propone una clasificación de RNM. Se adapta la definición de Seguimiento Farmacoterapéutico del Documento de Consenso del 2001.

3.1.3. DEFINICIÓN DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA.

Atención Farmacéutica se define de la siguiente manera: "Es la provisión responsable del tratamiento farmacológico con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente."

Estos resultados son:

1.- Curación de la enfermedad.
2.- Eliminación o reducción de la sintomatología del paciente.
3.- Interrupción o enlentecimiento del proceso patológico.
4.- Prevención de una enfermedad o de una sintomatología.

La Atención Farmacéutica implica el proceso a través del cual un farmacéutico coopera con un paciente y otros profesionales mediante el diseño, ejecución y monitorización de un plan terapéutico que producirá resultados terapéuticos específicos para el paciente.

Esto a su vez supone tres funciones primordiales:

1.- Identificación de PRM (problemas relacionados con los medicamentos) potenciales o reales.
2.- Resolver PRM reales.
3.- Prevenir PRM potenciales.

Se entiende por PRM cualquier problema de salud que presente un paciente y que sea producido o esté relacionado con su tratamiento farmacoterapéutico. La Atención Farmacéutica es un elemento necesario de la asistencia sanitaria y debe estar integrado con los otros elementos. Sin embargo, la Atención Farmacéutica es proporcionada para el beneficio directo del paciente y el farmacéutico es responsable directo ante el paciente de la calidad de esta asistencia. La relación fundamental en la Atención Farmacéutica es un intercambio mutuo beneficioso en el cual el paciente otorga autoridad al proveedor y el proveedor entrega competencia y compromiso (acepta responsabilidad) al paciente.

Los objetivos fundamentales, procesos y relaciones de la Atención Farmacéutica existen independientemente del lugar donde se practique. Para que esta definición quede más evidente, conviene destacar que Atención Farmacéutica NO es en ningún caso un intento de invadir competencias de otros miembros del equipo de salud sino al contrario. La colaboración multidisciplinaria es hoy, más que nunca, indispensable para dispensar una atención sanitaria global y completa y la Atención Farmacéutica es una parte integrante de la Atención Sanitaria. Por consiguiente, Atención Farmacéutica consiste en asumir, por parte de los farmacéuticos, el rol que les corresponde en las materias relacionadas con los medicamentos, desde la selección de los fármacos más adecuados, colaborando con el médico en la toma de decisiones para la prescripción, la recomendación y consejo a los pacientes sobre su uso, administración y precauciones, la asesoría responsable en el uso de medicamentos de dispensación sin receta médica, en la monitorización de los tratamientos farmacoterapéuticos que deben seguir los pacientes, en la vigilancia del cumplimiento de tales tratamientos y de las posibles reacciones adversas e identificar la presencia de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) en el paciente. El farmacéutico que practica Atención Farmacéutica hace con

frecuencia indicaciones farmacéuticas; ello no significa que el farmacéutico tenga que realizar una exploración física del paciente, pero sí reconocer aquellos signos o síntomas que pueden ser reveladores de la existencia de un PRM.

El farmacéutico que practica Atención Farmacéutica hace con frecuencia indicaciones farmacéuticas sobre los medicamentos que, cuando se trata de medicamentos de prescripción médica, deben dirigirse al médico, bien directamente, bien a través del propio paciente, pero en ningún caso la Atención Farmacéutica significa realizar prescripciones de medicamentos que requieren receta médica. Asimismo, la Consulta Farmacéutica, cuyo objetivo no es otro que el de asesorar al paciente para conseguir la máxima efectividad de la farmacoterapia, evitando en lo posible sus riesgos, no debe confundirse con la Consulta Médica cuyo objetivo es el de diagnosticar la enfermedad y establecer su tratamiento más idóneo. Creemos que también es importante señalar que los farmacéuticos que afirman que Atención Farmacéutica es lo que viene practicando desde siempre el farmacéutico, están en un grave error. La Atención Farmacéutica supone una diferencia esencial con la práctica tradicional de la Farmacia. Es la de asumir una responsabilidad directa en la atención a los pacientes que va mucho más allá de la simple dispensación y consejo puntual que se ha estado dando por los farmacéuticos desde el inicio de la profesión farmacéutica. La Atención Farmacéutica supone también una mayor autonomía como profesionales, en coordinación con otros profesionales de la salud, pero sin que esta coordinación se confunda con subordinación. Por lo tanto, se trata de un proceso de reprofesionalización del servicio farmacéutico a la población.

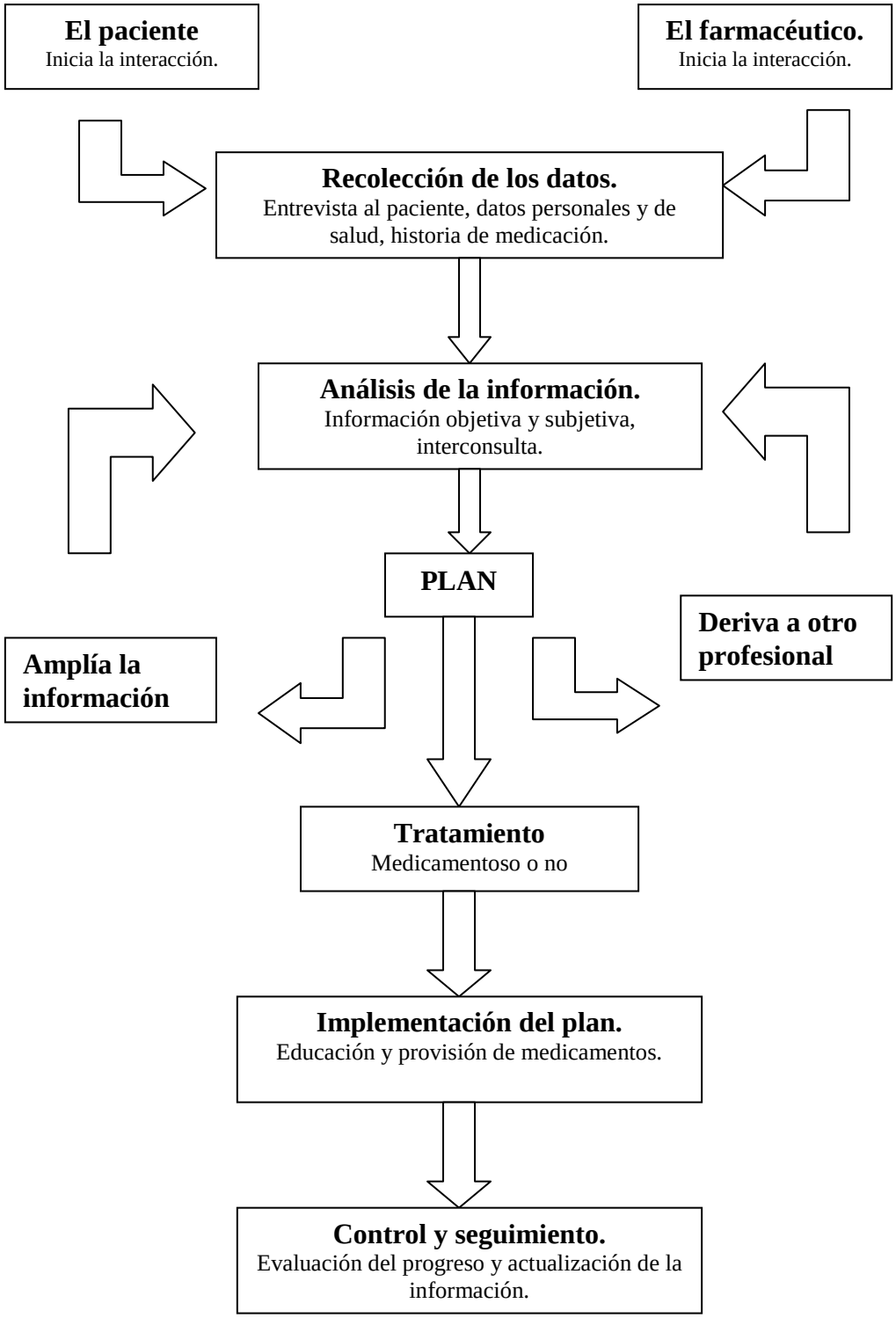
Finalmente, creemos que es esencial destacar que la Atención Farmacéutica supone un pacto entre el profesional farmacéutico y el paciente, establecido libremente por ambos y en el que el paciente deposita su confianza en el farmacéutico para que controle y le asesore en todo lo referente a su terapia farmacológica y el farmacéutico se compromete a aportar sus servicios y conocimientos al paciente. Por lo tanto, significa, por parte del paciente, un reconocimiento de autoridad al profesional realizado de forma libre y voluntaria.

Atención Farmacéutica debe cumplir con los requisitos siguientes:

- ✓ La Atención Farmacéutica debía estar orientada al paciente.
- ✓ Debía ser una atención individualizada para cada persona.
- ✓ Su práctica debía poder documentarse adecuadamente.
- ✓ Debía ser un servicio sanitario dirigido a toda la población en general, cumpliendo así con el principio de equidad.
- ✓ La práctica diseñada debía ser accesible a todos los farmacéuticos comunitarios que quieran asumirla, por tanto, su concepto y contenido de Atención Farmacéutica no deben ser excluyentes, debe potenciar la formación y adaptación de los profesionales para que pueda ser asumida y debe fomentar el uso de las tecnologías modernas.
- ✓ La actividad de Atención Farmacéutica debe poder cuantificarse y sus resultados deben poder medirse en términos de impacto sanitario, repercusión económica y satisfacción de los usuarios (pacientes, médicos, farmacéuticos y enfermeros/as).

En el esquema 1 se muestra el proceso de Atención Farmacéutica.

Esquema 1.- Proceso de Atención Farmacéutica (Tomado de Castillo I., Baldominos G.; Comisión de Normas y Procedimientos de la SEFH; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; España; Junio; 2002.)



Se han dividido las funciones de la Farmacia comunitaria en 4 grupos:

1) Dispensación de medicamentos y elaboración de fórmulas magistrales.
2) Consulta farmacéutica y educación sanitaria.
3) Farmacovigilancia.
4) Seguimiento farmacoterapéutico.

Al conjunto de las cuatro funciones anteriormente mencionadas se ha decidido denominarlo Atención Farmacéutica. [22]

3.2. ACTIVIDADES DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN LA LABOR HABITUAL DEL FARMACÉUTICO

En el contexto de la relación entre la labor habitual de la farmacia y las diferentes actividades de Atención Farmacéutica, es muy importante resaltar que, según el Documento de Consenso sobre Atención Farmacéutica del Ministerio de Sanidad y Consumo, las distintas definiciones no implican niveles diferentes en los que un profesional pueda "pararse" como se muestra en la tabla 2. Todas las actividades han de diseñarse como un: "servicio continuado, de modo que sirvan de mecanismo para ofrecer al paciente protección frente a la aparición o presencia de problemas relacionados con medicamentos, tanto en la dispensación (principal servicio demandado por los usuarios de las farmacias), como en la consulta o indicación farmacéutica, la educación sanitaria y por supuesto en el seguimiento farmacoterapéutico personalizado". [25]

Tabla 2.- Actividades del farmacéutico en el marco del Consenso Español sobre Atención Farmacéutica. (Tomada de Faus D. M. J., Amariles M. P., Martínez M. F.; Atención Farmacéutica, conceptos, procesos y casos prácticos**;** ERGON; **2008.)**

Orientadas al medicamento.	**Orientadas al paciente**.		
- Adquisición. - Custodia. - Almacenamiento. - Conservación de materias primas, especialidades farmacéuticas y productos sanitarios.	- Dispensación. - Formulación magistral.	-Consulta o indicación farmacéutica. -Formación en uso racional del medicamento. - Educación sanitaria. - Farmacovigilancia.	- Seguimiento farmacoterapéutico (Pharmaceutical Care)
	ATENCIÓN FARMACÉUTICA.		

Por todo lo anterior, se requiere la definición y estructuración de una cartera de servicios, dentro de los cuales, en el modelo actual del ejercicio profesional de la farmacia, se consideran como esenciales la Dispensación, la Consulta o Indicación farmacéutica y el Seguimiento farmacoterapéutico.

Además, desde una perspectiva proactiva, se considera conveniente la inclusión de otros servicios que también pueden tener un efecto positivo en la salud de los pacientes, como es el caso de la Educación sanitaria y la Farmacovigilancia. En este sentido, el Documento de Consenso sobre Atención Farmacéutica sólo desarrolla los servicios de dispensación, indicación farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico, pero no se debe olvidar que el término incluye otros servicios tales como: farmacovigilancia, educación sanitaria, formulación magistral y formación en uso racional de medicamentos.

3.2.1. DISPENSACIÓN.

Corresponde al servicio más demandado por las personas que acuden a una farmacia. En este caso, ante la solicitud de un medicamento concreto, con o sin prescripción médica, la actuación farmacéutica debe acompañar la entrega del medicamento con actividades tendentes a discriminar la posible existencia de problemas potenciales, al igual que de las instrucciones sobre la adecuada utilización del medicamento.

Aunque el Documento de Consenso carece de una definición sobre dispensación, se considera adecuada la siguiente: “Es la actuación profesional de un farmacéutico por la cual éste proporciona, a un paciente o a sus cuidadores, además del medicamento y/o producto sanitario, los servicios clínicos que acompañan a la entrega del mismo, con el objetivo de mejorar su proceso de uso y proteger al paciente de posibles RMN, causados por PRM”.

La indicación farmacéutica es el acto profesional por el que el farmacéutico se responsabiliza de la selección de un medicamento que no necesita receta médica, con el objetivo de aliviar o resolver un problema de salud a instancias del paciente, o su derivación al médico cuando dicho problema necesite de su actuación. Por ello, corresponde al servicio que se realiza cuando el paciente consulta al farmacéutico sobre el posible tratamiento para un problema de salud concreto, es decir, le pregunta “¿qué me da para...?”. Este caso estará siempre referido a aquellos síntomas o síndromes menores para los cuales la legislación permite la dispensación de un medicamento sin prescripción médica, o supondrá la derivación al médico en caso necesario.

3.2.2. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.

Se considera como “la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección de problemas relacionados con la medicación (PRM), y la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM), de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”. Con este servicio se busca alcanzar la máxima efectividad y seguridad de los medicamentos que el paciente va a utilizar o ya está utilizando.

A partir de estos elementos se puede establecer que el objetivo real de la Atención Farmacéutica es trabajar con:

- ✓ El paciente en la dispensación de medicamentos.
- ✓ El paciente en la indicación farmacéutica.
- ✓ El paciente en el seguimiento farmacoterapéutico.
- ✓ La salud del paciente.
- ✓ El contexto social del paciente.

3.2.3. FARMACOVIGILANCIA.

Se puede definir la farmacovigilancia como aquella actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados, permitiendo así el seguimiento de los posibles efectos adversos de los medicamentos.

Los farmacéuticos están obligados a notificar las sospechas de reacciones adversas que detecten en el transcurso de su trabajo habitual.

Los farmacéuticos deben tener este documento en la farmacia, si bien existen organismos que permiten la notificación electrónica a través de su página web.

Las notificaciones que deben hacerse afectan principalmente a:

- ✓ Reacciones adversas a medicamentos.
- ✓ Interacciones medicamentosas que conduzcan tanto a problemas de seguridad como de pérdida de efectividad.
- ✓ Síndromes de abstinencia, efectos rebote y cualquier otro problema producido por la supresión de un medicamento.

La notificación tiene un interés especial en los siguientes casos:

- ✓ Reacciones que provoquen desenlace mortal, pongan en peligro la vida del paciente, produzcan ingreso hospitalario o lo prolonguen, aunque sean bien conocidas y estén ya descritas en la literatura.

- ✓ Reacciones poco frecuentes o raras, aunque sean leves.

Hay que dejar claro que el farmacéutico, al igual que cualquier otro profesional de la salud, notifica sospechas que podrán ser comprobadas por los organismos pertinentes. Por tanto, no debe temer que finalmente no exista relación, sino que ante cualquier duda la mejor opción siempre es notificar. No obstante, se han propuesto diversos algoritmos que facilitan fundamentar la sospecha. La mayoría de ellos consideran que, para establecer una relación causal entre la reacción adversa y el medicamento, se han de cumplir los siguientes requisitos:

- ✓ Que exista una relación temporal entre la exposición del paciente al supuesto agente causal y la aparición de la reacción adversa.
- ✓ Que el estado del paciente mejore al suspender la administración del medicamento.
- ✓ Que exista en la literatura científica información que fundamente la sospecha.
- ✓ Que reaparezca la reacción adversa cuando el paciente vuelva a ser expuesto al agente sospechoso, si la situación lo permite.
- ✓ Que no se relacione con la patología de base.

No obstante, rara vez se puede dar respuesta a las cinco cuestiones, ya que la reexposición al agente causal puede no ser aconsejable y puede ser que la literatura científica incluso no haya descrito la reacción aún, por lo que el profesional debe notificar a veces sin tener toda la información.

3.2.4. EDUCACIÓN SANITARIA.

La Organización Mundial de la Salud ha definido el término Educación para la Salud *(Health Education)* como: "las oportunidades de aprendizaje creadas conscientemente que suponen una forma de comunicación destinada a mejorar la alfabetización sanitaria, incluida la mejora del conocimiento de la población en relación con la salud y el desarrollo de habilidades personales que conduzcan a la salud individual y de la comunidad".

La Educación para la Salud aborda la transmisión de información, al igual que el fomento de la motivación, las habilidades personales y la autoestima, necesarias para adoptar medidas destinadas a mejorar la salud. Incluye no sólo la información relativa a las condiciones sociales, económicas y ambientales subyacentes que influyen en la salud, sino también la que se refiere a los factores y comportamientos de riesgo, además del uso del sistema de asistencia sanitaria.

Es decir, la Educación para la Salud supone comunicación de información y desarrollo de habilidades personales, que demuestren la viabilidad política y las posibilidades organizativas de diversas formas de actuación dirigidas a lograr cambios sociales, económicos y ambientales, que favorezcan la salud.

La educación sanitaria del paciente juega un papel muy importante como punto de partida previo para que éste adopte el rol que se espera dentro del equipo de salud. Por esto, es esencial evaluar el grado de conocimiento que tiene sobre sus problemas de salud, y de esta forma establecer puntos de partida objetivos para aportarle las enseñanzas necesarias para que adopte el protagonismo deseado, que contribuya a su cooperación eficiente en la consecución de resultados en salud. La educación sanitaria de un paciente debe ser, como su propio nombre indica, individualizada a sus

características personales ya que, no sólo influirá su nivel cultural, sino que también serán claves su entorno, historial familiar, trabajo, costumbres, etc. Éstas son características que no pueden extrapolarse de un paciente a otro y que exigirán a los educadores un plan individual adecuado a cada paciente.

El farmacéutico, debido a su amplia formación y a su accesibilidad para los pacientes, es en potencia y en la práctica un excelente educador sanitario. El farmacéutico es el profesional de la salud que ocupa el eslabón más cercano a la herramienta más comúnmente utilizada para combatir la enfermedad (el medicamento) y, además, está muy cerca del paciente. Esto significa una posición inmejorable para conocer qué sabe y cómo se le puede ayudar.

El farmacéutico, desde la farmacia comunitaria, la farmacia hospitalaria y los servicios de atención primaria, realiza educación sanitaria sobre medicamentos con el propósito de promover un uso seguro y adecuado en la comunidad, influyendo en el nivel de conocimientos de la población, en sus actitudes y en la adquisición del entrenamiento necesario para lograrlo.

Por ello, la Educación para la Salud es uno de los pilares básicos de cualquier estrategia encaminada a mejorar el uso del medicamento.

3.2.5. FORMACIÓN EN USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO.

Otro de los servicios incluidos en la Atención Farmacéutica es el de formación en uso racional de medicamentos en la atención primaria y en la atención hospitalaria y especializada, donde se refuerza el principio de igualdad territorial, se desarrolla el procedimiento para la financiación pública, las obligaciones de los pacientes, la valoración de la prescripción, etc.

Según la OMS, uso racional de medicamentos es la situación en que la utilización de los mismos cumple un conjunto de requisitos: “el uso racional de los medicamentos implica que el paciente reciba el medicamento apropiado a su necesidad clínica, en la dosis correcta correspondiente a su requerimiento individual, por un período adecuado de tiempo y al menor coste”.

En la figura 2, se muestran las actividades de atención farmacéutica en el marco de una farmacia.

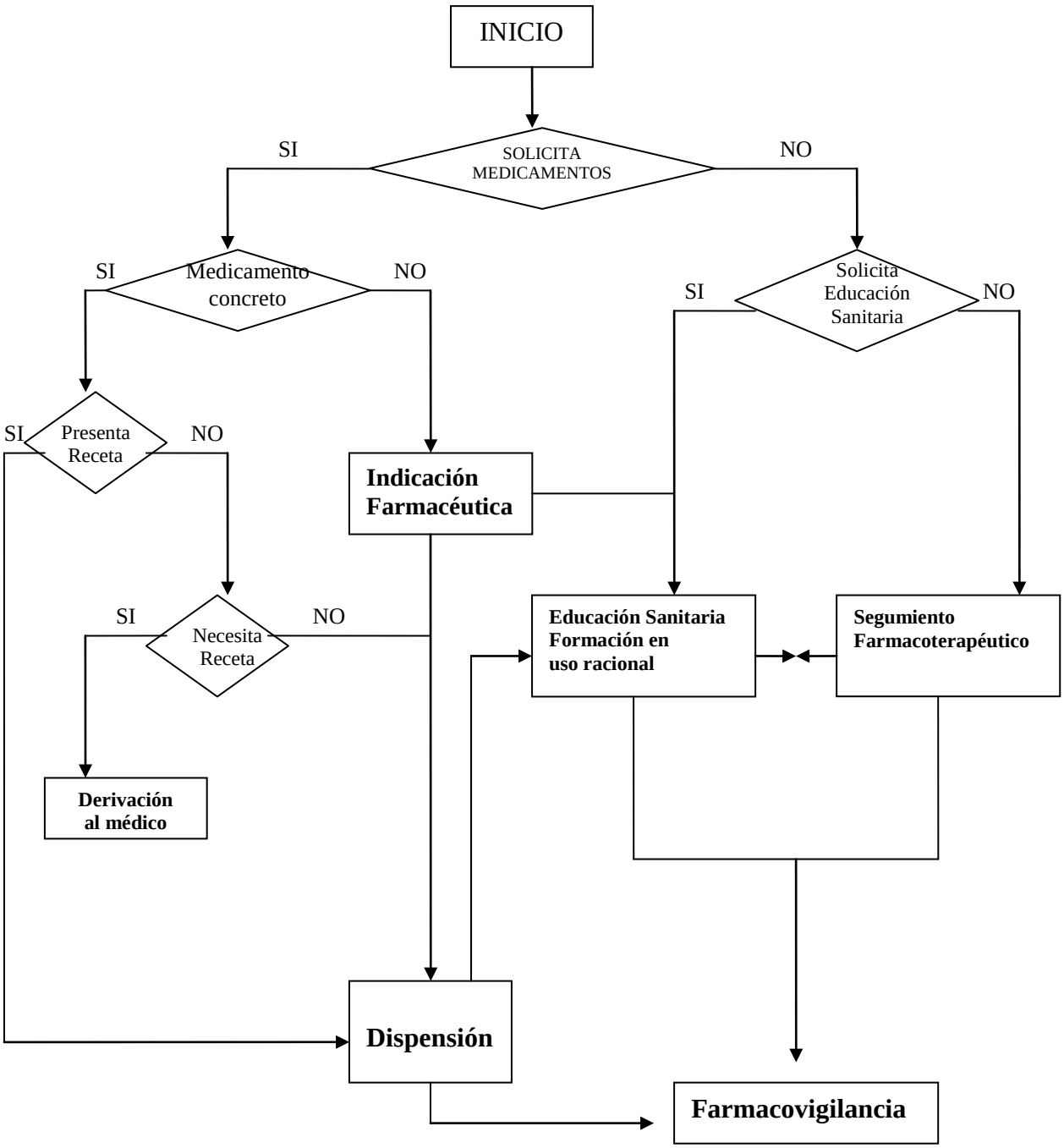


Figura 2.- Actividades de la Atención Farmacéutica, en el marco habitual de la farmacia.

Con el objeto de entender el sentido de la figura 2, es importante señalar que la necesidad de realizar seguimiento farmacoterapéutico puede ser identificada a partir de la dispensación (un objetivo es proteger al paciente de posibles resultados negativos asociados a la medicación), la formación en el uso racional de medicamentos o la indicación farmacéutica. Por otra parte, un paciente que acude a la farmacia y no solicita medicamentos o educación sanitaria, lo más probable es que acuda a una cita de seguimiento farmacoterapéutico.

La derivación al médico, además de los casos en los que el paciente solicita un medicamento que requiere receta médica, puede ser parte del proceso de seguimiento farmacoterapéutico, indicación farmacéutica, dispensación o educación sanitaria y formación en el uso racional de los medicamentos.

3.2.6. RETOS Y DEBERES PENDIENTES COMO FARMACÉUTICOS.

Actualmente existe una corriente de opinión sobre que la profesión farmacéutica está en una posición peligrosa, argumentando los siguientes planteamientos:

- ✓ La provisión o entrega de medicamentos es una responsabilidad técnica y requiere de poca preparación.
- ✓ Los farmacéuticos cambian los nombres de sus actividades, pero no las actividades (siguen haciendo lo mismo).
- ✓ Los farmacéuticos tienen limitaciones en la aplicación de una práctica de trabajo en el servicio de atención al paciente, acorde con los estándares que tienen otros profesionales de la salud, como lo son:
    - Práctica de atención directa al paciente.
    - Sistema de documentación de la atención al paciente (respaldo y asumir responsabilidad).
    - Sistema de evaluación.
    - Sistema de cobro, igual al de otros profesionales de la salud.

En este sentido, en un articulo de revisión de la situación del *Pharmaceutical Care* en Europa, se plantea que *"No hay futuro en el mero acto de la dispensación"*, pues es una actividad que puede hacerse por Internet, con máquinas y/o por personal técnico bien entrenado. Por ello, los farmacéuticos deben salir de sus mostradores y comenzar a trabajar con los pacientes, proporcionando cuidados y no sólo medicamentos. El hecho de que los farmacéuticos tengan una formación académica y se les considere como profesionales del área de la salud, les obliga a servir mejor a la comunidad de lo que habitualmente hacen.

Es necesario tomar la decisión de cambiar esa posición cómoda que proporciona el estereotipo de dispensador de medicamentos, por la de profesional de la salud comprometido con las necesidades relacionadas con los medicamentos de los pacientes.

En la mencionada revisión se identifican las siguientes limitaciones para el desarrollo de la Atención Farmacéutica:

1.- Publicaciones limitadas y utilización de términos diferentes para lo mismo. Por ello, es necesario establecer el significado de *Pharmaceutical Care.*

Las posibles claves de éxito para potenciar la implantación de actividades de Atención Farmacéutica se pueden resumir en:

- ✓ Facilita y mejora la relación con el paciente, lo que contribuye a mejorar la adherencia y persistencia a su tratamiento.
- ✓ Asumir una filosofía de práctica orientada al beneficio del paciente y con los estándares de atención al paciente de otros profesionales de la salud, dirigida a optimizar los resultados del uso de los medicamentos.
- ✓ Atención directa al paciente y relación directa o indirecta con el médico.
- ✓ Sistema de documentación de los procesos, que se convierta en la estrategia para respaldar y asumir la responsabilidad de nuestros actos, institucional, profesional y socialmente.
- ✓ Sistema de evaluación que se convierta en la forma de generar información y evidenciar los beneficios de la identificación, prevención y resolución de los fallos de la farmacoterapia.
- ✓ Sistema de identificación y valoración de beneficios económicos por la prestación de actividades de Atención Farmacéutica, en especial del seguimiento farmacoterapéutico.
- ✓ Generar evidencia significativa del impacto de la implantación de estas actividades (investigar y publicar resultados).
- ✓ Implementar programas de seguimiento farmacoterapéutico para convencer a pacientes y autoridades sanitarias de la disponibilidad a asumir la responsabilidad y aumentar la cobertura.
- ✓ Incluir en los planes de formación de los farmacéuticos los conceptos teóricos y prácticos necesarios para realizar seguimiento farmacoterapéutico.
- ✓ Elaborar Guías de Actuación Farmacéutica con la participación del profesional médico, especialmente en el caso de la indicación farmacéutica.

Es importante señalar que, al desvelar caminos más transitables sobre el cómo, es una estrategia de motivación para los farmacéuticos graduados, incluyendo los docentes, y a los que están en proceso de formación.

Es crucial poseer y mostrar evidencias del beneficio de la intervención farmacéutica. En este sentido, en las revistas científicas se pueden encontrar evidencias del aporte farmacéutico en el logro de objetivos terapéuticos en pacientes con patologías concretas, como es el caso de pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Algunos estudios muestran que la vinculación del farmacéutico en programas de educación y seguimiento de pacientes con factores de riesgo cardiovascular favorece la adquisición de conocimientos, la adopción y los resultados logrados con cambios en estilos y hábitos de vida, la identificación de candidatos y los resultados de las intervenciones en prevención primaria o secundaria. Y, en general, con el aumento del porcentaje de pacientes con riesgo cardiovascular alto en los que se alcanzan los objetivos terapéuticos relacionados con los lípidos y las cifras de presión arterial.

En la misma dirección, existe evidencia del aporte farmacéutico al logro de un mejor control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus.
Sin embargo, en nuestros contextos se requiere diseñar y desarrollar estudios que generen evidencia de los beneficios terapéuticos adicionales, logrados con la participación del farmacéutico, a través de actividades de Atención Farmacéutica en los distintos servicios de farmacia.

Por otro lado, también se dispone de publicaciones de estudios, realizados básicamente en el Reino Unido, que muestran que la intervención del farmacéutico de forma aislada y centrada en el proceso de uso de los medicamentos, no genera beneficios adicionales en salud y que, por el contrario, podría aumentar los ingresos hospitalarios y los costes de la atención.

Por ello, la importancia de definir claramente la forma de intervención del farmacéutico, la cual debe considerar tanto el proceso de uso (conocimiento y adherencia del paciente) como los resultados positivos y negativos en salud alcanzados con el uso de los medicamentos; garantizándose la colaboración del paciente y de otros profesionales de la salud. Por ello, a pesar de la gran cantidad de trabajo realizado, aún queda mucho por hacer por parte de la Administración y de los farmacéuticos mismos.

En este sentido, se considera que *la mejor forma de contribuir al desarrollo de la Atención Farmacéutica es hacer, registrar y comunicar los resultados de intervenciones farmacéuticas, centradas en la valoración y seguimiento de los resultados alcanzados en la salud de los pacientes con la utilización de los medicamentos, existiendo colaboración y responsabilidad con el paciente y con otros profesionales responsables del proceso de su atención en salud. Por ello, avanzar más de lo recorrido dependerá de la persistencia de quienes están mostrando el camino, del reinicio de quienes se han detenido a contemplarlo y, principalmente, de la puesta en marcha de quienes no lo han hecho...*

La definición de atención farmacéutica ha sido modificada de acuerdo a cada instituto o país, sin embargo la más aceptada y la base de todas ellas es la siguiente: “Es la provisión responsable de la terapia farmacológica con el fin de lograr resultados definidos en la salud que mejoren la calidad de vida del paciente”.

Principales características de la atención farmacéutica:

- ✓ Se relaciona con la dispensación del medicamento (entrega del producto correcto, en el tiempo correcto y al paciente correcto).
- ✓ Que se provee información para asegurar su uso adecuado.
- ✓ Que se brindan cuidados a un paciente con el fin de lograr resultados definidos en su salud; que esos resultados tienen el propósito de mejorar la calidad de vida de ese paciente.

Atención farmacéutica es lo que hace un farmacéutico cuando:

1. Evalua las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos.
2. Determina si el paciente tiene algún problema real o potencial relacionado con los medicamentos.
3. Trabaja con el paciente y los otros profesionales de la salud del paciente, para proporcionar la buena salud, prevenir las enfermedades e iniciar, modificar y controlar el uso de los medicamentos con el fin de garantizar que el plan farmacoterapéutico sea seguro y efectivo. Un farmacéutico brinda atención farmacéutica sólo cuando los tres pasos anteriores han sido ejecutados con éxito en sus pacientes. [21,22,41]

3.2.7. LOS PRINCIPIOS DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA.

- ✓ Establecer y mantener una relación profesional.
- ✓ Recoger, organizar, registrar y actualizar la información del paciente.
- ✓ Evaluar la información y desarrollar un plan farmacoterapéutico.
- ✓ Asegurarse que el paciente tiene los elementos, la información y los conocimientos necesarios para llevar a cabo el plan farmacoterapéutico.
- ✓ Revisar, monitorizar y modificar el plan farmacoterapéutico.

1.- Recolección de la información.

1.1 El farmacéutico realizará una entrevista inicial con el paciente con el propósito de establecer una relación profesional de trabajo y abrirá la ficha farmacéutica del paciente.

1.2 La entrevista debe ser organizada y profesional y reunir las consignes necesarias de confidencialidad y privacidad. Se debe dedicar el tiempo indispensable para segurar que las preguntas y respuestas puedan desarrollarse en profundidad sin que ninguna de las partes se sienta incómoda o apresurada. La entrevista debe servir para recoger sistemáticamente la información objetiva y subjetiva, y para iniciar los registros farmacéuticos que incluyen información y datos relacionados con la salud general de los paciente y sus niveles de actividad, historial clínico, farmacológico, social (incluyendo situación económica), familiar y el detalle de las enfermedades actuales. El registro debe también incluir información relacionada con las ideas o sentimientos y las percepciones de su dolencia o enfermedad.

1.3 El farmacéutico deberá usar las técnicas de evaluación física y de salud necesarias en forma apropiada, para obtener la información específica objetiva del paciente.

1.4 El farmacéutico utilizará los recursos adicionales necesarios, en forma apropiada, para complementar la información obtenida en la entrevista inicial y la evaluación del estado físico y de salud del paciente.

1.5 El farmacéutico confeccionará una historia de medicación del paciente en la que registrará correctamente toda la información obtenida. Debe asegurarse que los registros del paciente estén apropiadamente organizados y actualizados, y reflejen con precisión, las entrevistas entre el farmacéutico y el paciente. Toda esta información confidencial se archivará en forma segura. La información del paciente, contenida en los registros farmacéuticos, será provista exclusivamente al paciente; o a otros, con autorización del paciente, o si es requerida por la ley.

2.- Evaluación de la información.

2.1 El farmacéutico evaluara la información subjetiva y objetiva del paciente y de otras fuentes sacando conclusiones con respecto a:

a) Las oportunidades de lograr y garantizar la efectividad, la seguridad y la economía del plan farmacoterapéutico actual o planificado.
b) Las oportunidades de minimizar los problemas reales o potenciales relacionados con la salud y el uso de los medicamentos.
c) Frecuencia de las consultas farmacéuticas que serán necesarias en el futuro.

2.2 El farmacéutico registrará las conclusiones de la evaluación en los archivos farmacéuticos.

2.3 Cuando sea necesario y apropiado, el farmacéutico discutirá sus conclusiones con el paciente para asegurar la exacta compresión de la naturaleza de la dolencia o enfermedad, el plan terapéutico a seguir, y los resultados que pueden lograrse con el mismo.

3.- Formulación del plan farmacoterapéutico.

3.1 El farmacéutico, junto con otros profesionales de la salud, identificará, evaluará y después decidirá las acciones más apropiadas para:

a) Mejorar y garantizar la efectividad, la seguridad y el costo-efectividad del plan farmacoterapéutico actual, y/o
b) Minimizar los problemas actuales o potenciales relacionados con la salud.

3.2 El farmacéutico formulará los planes necesarios para lograr los resultados deseados. Los planes pueden incluir pero no limitarse a ellos el trabajo con el paciente los otros profesionales de la salud el paciente para:

a) Desarrollar un protocolo farmacoterapéutico específico.
b) Modificar la farmacoterapia prescrita.
c) Desarrollar y/o implementar un determinado mecanismo de seguimiento de la farmacoterapia indicada.
d) Recomendar modificaciones en los hábitos alimentarios, medicamentos de venta libre o tratamientos no farmacológicos.
e) Derivar al paciente a otro profesional de la salud o centro asistencial, con nota de derivación.

3.3 Para cada problema identificado, el farmacéutico considerará cuidadosamente las condiciones y necesidades del paciente y determinará las acciones convenientes para lograr el resultado que se espera. El plan puede incluir el estado especifico de la enfermedad y los puntos clave tanto para la farmacoterapia como para el monitoreo.

3.4 El farmacéutico, junto con el paciente y los otros profesionales de la salud del paciente, revisará el plan y los resultados esperados, según las necesidades.

3.5 El farmacéutico documentará el plan y los resultados esperados en los registros farmacéuticos del paciente.

4.- Implementación del plan farmacoterapéutico.

a) El farmacéutico y el paciente seguirán los pasos necesarios para implementar el plan. Estos pasos pueden incluir (pero no limitarse a ellos) contactos con otros profesionales de la salud para clarificar o modificar las prescripciones, iniciar un tratamiento farmacológico con productos de venta libre, educar al paciente y a las personas que lo cuidan, facilitar la adquisición de los medicamentos y otros productos para la salud, o coordinar citas con otros profesionales de la salud o centros asistenciales a quienes eventualmente se va a derivar al paciente.

b) El farmacéutico trabajará con el paciente para maximizar su comprensión y colaboración para con el plan terapéutico y asegurara el adecuado seguimiento de la farmacoterapia indicada (por ejemplo: a través del monitoreo del peso corporal, la presión sanguínea, el control de la glucemia, etc.). Todos los estudios deben ser entendidos por el paciente; en consecuencia, debe recibir entrenamiento adecuado para usar en forma correcta la medicación y los equipos relacionados. Si es el caso, las explicaciones y la ayuda para su aprendizaje serán dadas en el nivel de comprensión que tenga el paciente.

c) El farmacéutico garantizará que los mecanismos empleados sean los apropiados para segurar la entrega del producto correcto, al paciente indicado en el momento preciso, así como la ayuda necesaria para el cumplimiento del plan farmacoterapéutico.

d) El farmacéutico documentará en sus registros los pasos realizados para implementar el plan, incluyendo la información básica, el monitoreo de los parámetros involucrados, y toda barrera que deba ser superada.

e) El farmacéutico explicará el plan al paciente y a los otros profesionales de la salud del paciente. Compartirá esta información con los otros profesionales de la salud y establecerá los cambios necesarios para asegurar la continuidad del tratamiento en otros centros ambulatorios o de cuidados intensivos crónicos.

5.- Seguimiento y modificación del plan.

a) El farmacéutico revisará regularmente los parámetros objetivos y subjetivos del monitoreo para determinar si se logran progresos satisfactorios que aproximen al logro de los resultados esperados con el plan farmacoterapéutico.

b) El farmacéutico y el paciente determinarán si el plan original debe continuar o ser modificado. El farmacéutico trabajará con el paciente, sus parientes o allegados y sus otros profesionales de la salud para modificar o implementar un plan alternativo como se describió en los puntos formulación del plan e implementación del plan.

c) El farmacéutico valorará el progreso del paciente con relación al logro de los resultados esperados y, si fuera necesario, elaborará un informe para los otros profesionales de la salud del paciente. A medida que se detectan progresos y resultados positivos del proceso, el farmacéutico impulsará favorablemente el plan.

d) En el seguimiento del plan farmacoterapéutico debe establecerse un mecanismo que contribuya al cumplimiento del plan por parte del paciente. El farmacéutico evaluará el grado de cumplimiento del plan y determinará la necesidad de notificar a los otros profesionales de la salud del paciente a este respecto.

e) El farmacéutico actualizará los registros del paciente con la información concerniente a su progreso, destacando la información objetiva y subjetiva que ha sido considerada, la evaluación del progreso del paciente, la opinión del paciente sobre su propio progreso, y toda modificación que se haya realizado al plan. Se incluirán las comunicaciones que se produjeron con los otros profesionales de la salud del paciente. [41]

En la tabla 3 se muestran los factores que pueden influir en la atención farmacéutica.

3.2.8. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA.

Tabla 3.- Factores que influyen en la atención farmacéutica. (Elaboración propia).

Factores demográficos.	✓ Poblaciones con alta tasa de longevidad. ✓ Poblaciones pediátricas vulnerables. ✓ Aumentos de población. ✓ Cambios en las características epidemiológicas. ✓ Distribución geográfica de las poblaciones.
Factores económicos.	✓ Aumento de los costos de la asistencia sanitaria. ✓ Economía nacional y mundial. ✓ Creciente desigualdad entre los diferentes niveles socioeconómicos.
Factores tecnológicos.	✓ Desarrollo de nuevos medicamentos. ✓ Nuevas técnicas de difusión de la información y nuevos datos sobre los medicamentos existentes. ✓ Medicamentos más potentes con mecanismos de acción más complejos.
Factores sociológicos	✓ Mayor expectativa y participación de los consumidores. ✓ Abuso y uso incorrecto de los medicamentos. ✓ Utilización de la medicina tradicional.
Factores políticos.	✓ Prioridades en el empleo de los recursos (asignación presupuestaria a la salud). ✓ Cambios en la política económica. ✓ Criterio de las instancias normativas en materia de farmacia. ✓ Reglamentación farmacéutica. ✓ Políticas farmacéuticas nacionales. ✓ Listas de medicamentos esenciales.
Factores profesionales.	✓ Cambios en la enseñanza y la formación impartidas a los farmacéuticos. ✓ Distribución del personal de farmacia. ✓ Criterios cambiantes en la atención del paciente en la farmacia. ✓ Remuneración básica de los farmacéuticos.
Factores sanitarios.	✓ Posibilidades de acceso a la asistencia sanitaria. ✓ Aumento del tratamiento de las enfermedades graves fuera de los hospitales.

3.2.9. FUNCIONES DEL PERSONAL DE LA FARMACIA EN LA PROVISIÓN DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA.

El farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria responsable del Centro de Atemción Farmacéutica, asumirá las siguientes funciones y como se observa en la Tabla 4 designará a los demás sus responsabilidades:

- ✓ Organizar el funcionamiento de la CAF.
- ✓ Elaborar los procedimientos normalizados de trabajo que sirvan como directrices de las actividades realizadas y aseguren la calidad de los procesos.
- ✓ Revisar y validar cada prescripción.
- ✓ Implantar y desarrollar las actividades de Atención Farmacéutica.
- ✓ Desarrollar e implantar programas que permitan una coordinación en política de medicamentos con Atención Primaria.
- ✓ Analizar el gasto farmacoterapéutico extrahospitalario originado por la prescripción de Atención Especializada y proponer estrategias de mejora.
- ✓ Realizar labores de docencia e investigación en el ámbito de pacientes externos. (10, 41)

Tabla 4.- Funciones del personal de la farmacia en la provisión de AF. (Tomada de Castillo I., Baldominos G.; Comisión de Normas y Procedimientos de la SEFH; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; España; Junio; 2002.)

PERSONAL.	FUNCIONES.
Farmacéuticos.	✓ Descubrir y supervisar las nuevas funciones de todo el personal. ✓ Descubrir y resolver los problemas de los pacientes con la farmacoterapia. ✓ Responder las consultas de los pacientes sobre los medicamentos y ayudarlos en el cuidado personal. ✓ Seleccionar la medicación de venta sin receta médica más adecuada. ✓ Elaborar recetas magistrales. ✓ Dirigir y ofrecer los nuevos servicios profesionales ofrecidos. ✓ Realizar el control final de todas las prescripciones. ✓ Revisar todo el material informativo y educativo que se ofrece en la farmacia. ✓ Atender al mostrador cuando no tenga consultas por responder. ✓ Manejar las drogas peligrosas, los libros y todas las funciones establecidas por ley.
Personal Auxiliar.	✓ Ejecutar la venta y entrega de medicamentos y otros productos para la salud que no requieran intervención farmacéutica (dispensación automática). ✓ Derivar al farmacéutico los pacientes que requieran atención profesional. ✓ Realizar los pedidos a la drogueria. ✓ Organizar y almacenar los medicamentos y otros productos para la salud. Controlar sus fechas de vencimiento. ✓ Atender las consultas telefónicas y responderlas o derivarlas según corresponda. ✓ Colaborar con el farmacéutico, actualizando datos de los pacientes y alertándolo sobre potenciales peligros.
Personal administrativo.	✓ Recibir y guiar al paciente dentro de la farmacia. ✓ Escribir notas y cartas para los pacientes y otros destinatarios. ✓ Organizar la papelería de la farmacia. ✓ Mantener actualizada la información de los pacientes. ✓ Facturar y manejar la caja registradora. ✓ Responder preguntas sobre los servicios que ofrece la farmacia. ✓ Colaborar con el farmacéutico en cuestiones administrativas.
Personal de limpieza y mensajería.	✓ Realizar las tareas de limpieza y mantenimiento. ✓ Efectuar las entregas a domicilio.

3.2.10. CARACTERISTÍCAS QUE DEBE TENER UN CENTRO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA.

1.- Estructura:

Se debe ubicar en un espacio diferenciado y disponer de los medios materiales y bibliográficos necesarios para el desarrollo de sus actividades.

*** Física.**

Se requiere un espacio físico diferenciado que constituya el área de trabajo y que disponga de sala de espera y consulta. Es recomendable, para facilitar la gestión de historias clínicas, el acceso de los pacientes y respetar el funcionamiento hospitalario, que el CAF esté situado en la zona de consultas externas del hospital.

La consulta deberá disponer de línea telefónica para facilitar la comunicación con los pacientes y de punto de red para poder conectar con los recursos informáticos hospitalarios.

La consulta debe estar integrada en el programa de citaciones del Servicio de Admisión del hospital, por lo que debe disponer de código propio. De esta forma será posible programar las visitas de los pacientes a la CAF así como disponer de una mejor información de la actividad asistencial de la consulta.

*** Material.**

Es recomendable disponer de los siguientes medios:

– Acceso a la historia clínica del paciente: es imprescindible para poder desarrollar la actividad clínica de la consulta en su totalidad.
– Sistema informático en conexión con la red del hospital para poder acceder a la información clínica disponible en la misma.
– Bases de datos de medicamentos (Base de Datos de Colegios Farmacéuticos.), conexión a Internet y otros programas informáticos de interés.

*** Personal.**

La CAF será atendida por un farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria calificado para la actividad clínica. Es recomendable que al menos dos facultativos estén entrenados en las actividades de la CAF para asegurar la asistencia continuada. Estos profesionales deberán desarrollar las habilidades en comunicación indispensables para el trato con los pacientes.

2.- Actividad:

- General (horario, período, etc.).

La agenda de la consulta de Atención Farmacéutica se debe disponer de acuerdo a la actividad asistencial que se quiera ofertar y a las posibilidades del Servicio de Farmacia y del Hospital.

Como referencia se puede considerar que un paciente polimedicado nuevo (primera consulta) requiere de 30 minutos a una hora y una revisión (consulta sucesiva) de 15 a 30 minutos.

Son factibles dos posibilidades: realizar la prestación en atención farmacéutica a demanda o programar las consultas. Cada una de ellas presenta ventajas e inconvenientes como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5.- Ventajas e Inconvenientes de la prestación de AF. (Tomada de Castillo I., Baldominos G.; Comisión de Normas y Procedimientos de la SEFH; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; España; Junio; 2002.)

	Ventajas.	***Inconvenientes.***
A demanda.	Menor número de visitas del paciente al hospital. Actuación farmacéutica previa a la utilización de los fármacos.	No es posible valorar efectos adversos. Poca experiencia del paciente con la medicación, no se ha planteado dudas.
Programadas.	Poco tiempo de espera del paciente. Mejor valoración de la actuación y comprensión del paciente. Mejor organización del trabajo del servicio de Farmacia.	Intervención después del inicio de tratamiento.

Es muy recomendable utilizar los recursos que tiene el hospital asignado a las consultas externas, de tal manera que se adapte la CAF al circuito de petición de interconsultas o pruebas que ya está establecido y así se faciliten los procesos tanto a los pacientes como al resto del personal hospitalario.

Es fundamental garantizar la confidencialidad de los datos y, siempre que sea posible, debe quedar registrada la actividad en la historia clínica del paciente. Sería aconsejable que el registro de las recomendaciones farmacéuticas fuese autorizado por un Comité de Historias Clínicas de cada centro. [21,41]

3.- Asistencial.

Es prioritario seleccionar los pacientes a los que se puede aportar mayor valor añadido a su farmacoterapia y ofertar unos criterios claros y definidos de derivación a la CAF. Son de interés para la CAF pacientes con alto riesgo de sufrir PRM y que pueden agruparse de la siguiente manera:

A) Orientación por proceso asistencial (hipertenso, diabético): Es interesante dirigir programas de Atención Farmacéutica a un determinado proceso patológico , ya que son pacientes con necesidades específicas dentro de su terapéutica , permite optimizar las medidas de coordinación asistencial y centrar el esfuerzo en una área de conocimiento específico y con un equipo clínico específico. Asimismo, permite posteriormente una valoración de resultados según criterios homogéneos (p .ej. en el hipertenso alcanzar el objetivo terapéutico de normalización de la TA) .

B) Factores de riesgo relacionados con el paciente relacionado con un incremento del riesgo de iatrogenia:

- Alteraciones fisiopatológica que modifiquen la farmacocinética del medicamento.
- Comorbilidad, especialmente si esta genera polimedicación (8-10 especialidades diferentes y aquellos cuya polimedicación es el resultado de diversos prescriptores (policonsulta)).
- Edad.
- Dificultades de comprensión (por ejemplo déficit cognitivos).

C) Factores de riesgo relacionados con el medicamento:

- Estrecho margen terapéutico.
- Complejidad en la forma de administración o dispositivos necesarios para su administración.

D) Otros:

- Medicamento de reciente comercialización especialmente en lo referente a Farmacovigilancia.
- Medicamentos con individualizacion posológica a través de la monitorización de niveles plasmáticos.

El diseño de programas de Atención Farmacéutica debe llevarse a cabo en consenso con el equipo médico que atiende a los pacientes, estableciendo unos objetivos comunes que permitan mejorar la utilización de los medicamentos y por lo tanto los resultados en el paciente.

Las revisiones de los pacientes se plantearán según el programa a desarrollar y las posibilidades de la CAF. No se debe olvidar los indicadores de calidad de las consultas hospitalarias que promueven pocas revisiones (el seguimiento debe realizarlo Atención

Primaria) y poca lista de espera. En algunos casos, como los tratamientos crónicos, es recomendable revisar a los pacientes en consultas posteriores con la finalidad de garantizar la adherencia y de poder realizar un seguimiento farmacoterapéutico contínuo o para poder evaluar la resolución de algunos PRM.

4.- Seguimiento del paciente y comunicación con el equipo asistencial.

Se distinguen tres etapas en el desarrollo de la consulta:

1º Recogida de datos y valoración de las necesidades y actitudes del paciente.
2º Análisis del perfil farmacoterapéutico y detección de posibles PRM.
3º Diseño y desarrollo de un plan de actuación para la resolución de los mismos.

1º Recogida de datos y valoración de las necesidades y actitudes del paciente hacia el tratamiento prescrito:

Los objetivos de esta fase son conocer el perfil farmacoterapéutico del paciente, así como determinar sus necesidades, expectativas y actitudes hacia el tratamiento prescrito. Para ello, se debe revisar detenidamente la historia clínica del paciente antes de tener la entrevista.

La revisión de la historia permite conocer los diagnósticos del paciente y los parámetros clínicos de interés terapéutico. Se localizarán las prescripciones médicas prestando especial interés a las más recientes para poder determinar el perfil farmacoterapéutico actual del paciente. Se valorarán las causas de interrupción de tratamientos anteriores y se registrarán las alergias especificadas en la historia clínica.

Una vez obtenidos todos los datos necesarios de la historia clínica del paciente, tendrá lugar la entrevista con el mismo, lo que supone el inicio del contacto entre el farmacéutico y el paciente.

Clásicamente se han diferenciado tres modos o formas distintas de abordar la realización de la entrevista clínica: libre, estructurada o dirigida y semi-estructurada o semi-dirigida. Este último modelo de entrevista es el más utilizado en el ámbito clínico, ya que permite un diálogo abierto entre las partes implicadas y el profesional además obtiene una información determinada. Este modelo permite al farmacéutico reconocer qué intereses y problemas tiene el usuario y obtener la información que necesita para:

- ✓ Completar el perfil farmacoterapéutico actual del paciente. Es recomendable que el paciente acuda a la consulta con todos sus medicamentos (los envases, los prospectos o el cartonaje), de forma que se pueda contrastar fácilmente la prescripción con la actuación del paciente. Se debe interrogar al paciente por cada uno de los medicamentos prescritos, investigando otros fármacos que pudiera estar tomando bien prescritos por médicos no relacionados con nuestro centro o bien como automedicación, preguntando además por aquellos utilizados esporádicamente (antiácidos, laxantes, analgésicos, hipnóticos...) y por otros productos de medicina alternativa que el paciente utilice.

- ✓ Valorar los conocimientos y las actitudes que tiene el paciente sobre su tratamiento: capacidad de comprensión de las pautas del mismo, de las causas y consecuencias de su actitud, de la motivación, de los prejuicios...

- ✓ Estudiar los hábitos de comportamiento y medidas nutricionales que puedan afectar a su patología.

2º: Análisis del perfil farmacoterapéutico y detección de posibles PRM:

A lo largo de la entrevista, el farmacéutico debe de identificar algunos de los posibles problemas, potenciales o reales, relacionados con la medicación. Para poder realizar un análisis más profundo de los PRM es necesario consultar fuentes bibliográficas y es especialmente interesante disponer de herramientas informáticas rápidas y actualizadas que permitan procesar toda la información del paciente de forma global.
Para la revisión de interacciones existen algunas como la aplicación Drug-Reax ® System de Micromedex Thomson Healthcare, The Medical Letter Drug Interactions Program o la aplicación de interacciones que incluye la Base de Datos del Medicamento y Parafarmacia (BOT) del Consejo general de Colegios Oficiales de Farmacias. El Lexicom también puede ser una herramienta apropiada para la detección de PRM. Es importante definir los aspectos relacionados con los medicamentos que se van a revisar y sistematizar el análisis.

3º: Diseño y desarrollo de un plan de actuación para la resolución de los PRM detectados:

El plan de actuación puede requerir una intervención farmacéutica dirigida al paciente y/o al médico prescriptor. Se considera intervención farmacéutica todo aquel PRM detectado al que el farmacéutico propone un plan de resolución.

A) Intervención dirigida al paciente:

Para resolver los PRM detectados es indispensable proporcionar al paciente una información individualizada sobre su tratamiento en el contexto de una educación sanitaria específica y clara. Toda la información debe proporcionarse tanto de forma oral como escrita para que el paciente pueda consultar ante cualquier duda.

Es recomendable contrastar que la prescripción médica coincide con los medicamentos que el paciente está tomando.Es de gran ayuda disponer de un programa informático que permita obtener el mapa horario informatizado y gráficamente expresado.

La adherencia al tratamiento constituye un problema de eficacia de los tratamientos farmacológicos, por lo que las actuaciones dirigidas a su mejora son de especial importancia.

Antes de finalizar la entrevista el farmacéutico debe asegurarse de que el paciente ha entendido todo lo que se le ha explicado, y debe ofrecerse para resolver futuras dudas o problemas que puedan surgir relacionados con el tratamiento.

B) Intervención dirigida al médico prescriptor:

Se debe informar al médico prescriptor de aquellos PRM que requieren una modificación en la toma de decisiones. Esta información debe ir acompañada de una propuesta de resolución, y realizase siempre de forma escrita y, en los casos urgentes, además de forma oral.

Sólo es preciso notificar aquellas interacciones o RAM que tengan importantes repercusiones clínicas en el paciente estudiado, y especialmente, aquellas que, para evitar una complicación más grave, requieran algún seguimiento específico.

La no adherencia al tratamiento puede motivar una valoración errónea por parte del médico de la eficacia del fármaco, y conllevar un aumento en la dosis o la asociación de otros fármacos, que puede aumentar el riesgo de efectos adversos. Por eso, es conveniente informar al médico sobre la tasa de adherencia al tratamiento de los pacientes así como del análisis de las posibles causas de incumplimiento.

5.- Información.

Esta actividad clínica además permite detectar desviaciones en la utilización de medicamentos, y para colaborar en el uso racional se puede aportar información objetiva y validada sobre estos temas a los médicos prescriptores.

6.- Docencia.

El farmacéutico de la CAF debe participar en la docencia de farmacéuticos residentes y otros farmacéuticos con el fin de mejorar los conocimientos, habilidades y actitudes necesarias para el desarrollo de las actividades clínicas.

7.- Investigación.

El farmacéutico de la CAF debe participar y desarrollar estudios de investigación enfocados a la obtención de conocimientos relevantes para mejorar la utilización de medicamentos y su impacto clínico en los pacientes, así como investigación sobre los resultados clínicos y económicos de nuestra actividad.

8.- Registros:

Historia Farmacoterapéutica.

Se recomienda que la historia contenga:
*Datos del paciente.
*Centro de Salud al que pertenece.
*Datos del medico que deriva al paciente.
*Motivo derivación.
*Alergias.
*Habitos o estilo de vida.
*Tratamiento Farmacoterapeutico diferenciando medicación actual (posologia, vía administración., fecha incio, fecha fin, responsable prescripción, etc) y la esporádica.

9.- **Archivos.**

Todos los datos obtenidos en cada una de las tres etapas del desarrollo de una consulta deben quedar registrados adecuadamente formando la Historia Farmacoterapéutica del paciente, que deberá ser parte integrante de su Historia Clínica siempre que sea posible, se utilizará una herramienta informática que facilitará el análisis del proceso de atención farmacéutica y la comunicación con los profesionales sanitarios. Es fundamental garantizar la confidencialidad de los datos y, siempre que sea posible, debe quedar registrada la actividad en la historia clínica del paciente.

En la historia farmacoterapéutica de cada paciente deben quedar registradas las intervenciones y los resultados clínicos derivados. Además, es conveniente clasificarlas según tipo de PRM detectado, impacto clínico y económico, para poder realizar estudios de calidad y eficacia del programa de atención farmacéutica. Para clasificar los PRM se puede utilizar la clasificación de Hepler y Strand o la de la Metodología Dader. En cuanto a la valoración clínica o económica de las intervenciones actualmente no existe consenso sobre cómo realizarla. Es recomendable registrar estos datos de manera informática para una mejor explotación.

10.- Actividad asistencial:

Es necesario monitorizar de manera periódica, al menos anualmente, la actividad de la consulta así como la calidad tanto de los procesos realizados como de sus resultados. A continuación se proponen unos indicadores que tienen como objetivo valorar estos aspectos:

A.- Indices de actividad: Por ejemplo,

· Media de pacientes atendidos / mes.
· Porcentaje de pacientes con consultas sucesivas.

B.-Indicadores de calidad: Por ejemplo,

· Número de intervenciones farmacéuticas / paciente atendido.
· Número de intervenciones farmacéuticas en coordinación con otros niveles asistenciales.
· Porcentaje pacientes sin intervenciones farmacéuticas / total pacientes atendidos.
· Porcentaje de las intervenciones farmacéuticas según el tipo de PRM detectado.
· Porcentaje de las intervenciones farmacéuticas según el impacto clínico que supongan en el paciente.
· Porcentaje de las intervenciones farmacéuticas según el impacto económico que supongan al sistema sanitario.
· Porcentaje Intervenciones farmacéuticas aceptadas / intervenciones totales.
· P orcentaje PRM resueltos / PRM detectados.
· Porcentaje PRM resueltos / intervenciones aceptadas.

La monitorización de estos parámetros es útil para poder analizar la evolución de la actividad de la consulta, pero, para conocer de forma real los beneficios clínicos de los programas de Atención Farmacéutica, se deben llevar a cabo estudios que midan las oscilaciones de las variables clínicas o de la morbi-mortalidad asociada a medicamentos derivada de las intervenciones farmacéuticas.
Sería recomendable disponer de un sistema de mejora continua de la calidad, que estaría centrado fundamentalmente en la valoración de la "satisfacción del usuario" a través de encuestas.

11.- Monitorización del gasto farmacéutico:

En cuanto al análisis del gasto farmacéutico extrahospitalario generado por los especialistas del hospital, el seguimiento presupuestario se utiliza como monitorización de las estrategias desarrolladas por lo que es adecuado definir índices e indicadores como los siguientes:

* Indices cuantitativos:
· Consumo por servicio médico o unidad funcional.
· Consumo por APG.

* Indicadores de calidad:
· Porcentaje de adherencia de la prescripción a la Guía Farmacoterapéutica o a protocolos específicos.
· Porcentaje de prescripción de principios activos de reciente comercialización. (Menos de 1 año).
· Porcentaje de genéricos prescritos.
· Porcentaje de prescripción de medicamentos de baja utilidad terapéutica.

3.3 EMBARAZO.

3.3.1. FISIOLOGÍA Y ANATOMÍA NORMAL FEMENINA.

Aparato reproductor femenino.

A. Ovario.

a. Situación, forma y relaciones.

Los ovarios son los órganos productores de los óvulos o células sexuales femeninas y son también glándulas endocrinas productoras de estrógenos y progesterona, las hormonas sexuales femeninas. Tienen consistencia dura y forma de almendra, con un diámetro mayor de unos 3,5 cm y 1,5 cm de espesor. Su superficie es lisa antes de la pubertad, pero, a partir de la maduración de los óvulos y su salida cíclica del ovario (ovulación) va presentando una superficie irregular. En la menopausia, con el cese de las ovulaciones, tiende otra vez a volverse liso.

Está situado en la pared lateral de la cavidad pelviana, en la fosa ovárica, formada por el relieve del uréter, por detrás y los vasos iliacos externos, por fuera y por delante, recubiertos por el peritoneo parietal.

En el fondo de la fosa, bajo el peritoneo, subyacen los vasos y nervios obturadores. En la mujer nulípara su posición es casi vertical, y en la multípara el eje mayor es más oblicuo hacia abajo y adentro.

El ovario está unido a la pared pelviana por el ligamento lumboovárico o ligamento suspensorio del ovario, por el cual pasan los vasos sanguíneos destinados a este órgano.

El mesovario es la lámina del peritoneo que lo une, por su borde anterior, al ligamento ancho del útero: un pliegue peritoneal que une el útero con las paredes laterales de la cavidad pelviana y que será descrito más adelante.

Tanto el ligamento lumboovárico como el mesovario mantienen a ovario en su posición. Otros dos ligamentos, el uteroovárico y el tuboovárico, lo mantienen en proximidad con el útero y la trompa, respectivamente. El primero es una cinta conjuntiva que une el polo inferior del ovario con el útero, insertándose en la unión de éste con la trompa; el segundo (ligamento tuboovárico), une la porción ampollar de la trompa con el polo superior del ovario.

El borde anterior del ovario está en contacto con la trompa, que se dobla sobre el ovario, mientras el pabellón tubárico cae por su cara interna.

En la figura 3 se muestra el aparato reproductor femenino.

b. Estructura interna.

Un epitelio cúbico simple o epitelio germinal cubre el ovario. Inmediatamente por debajo se encuentra la corteza, que se condensa en la periferia formando la albugínea del ovario y, por dentro de ésta, un tejido conectivo o estroma ovárica que alberga los folículos ováricos. Los folículos son formaciones constituidas por una célula sexual femenina - ovocito (precursor del óvulo) rodeadas de una capa de células foliculares, de origen epitelial. En el ovario de una mujer adulta se encuentran folículos en diferentes etapas de maduración, que se describirán más adelante.

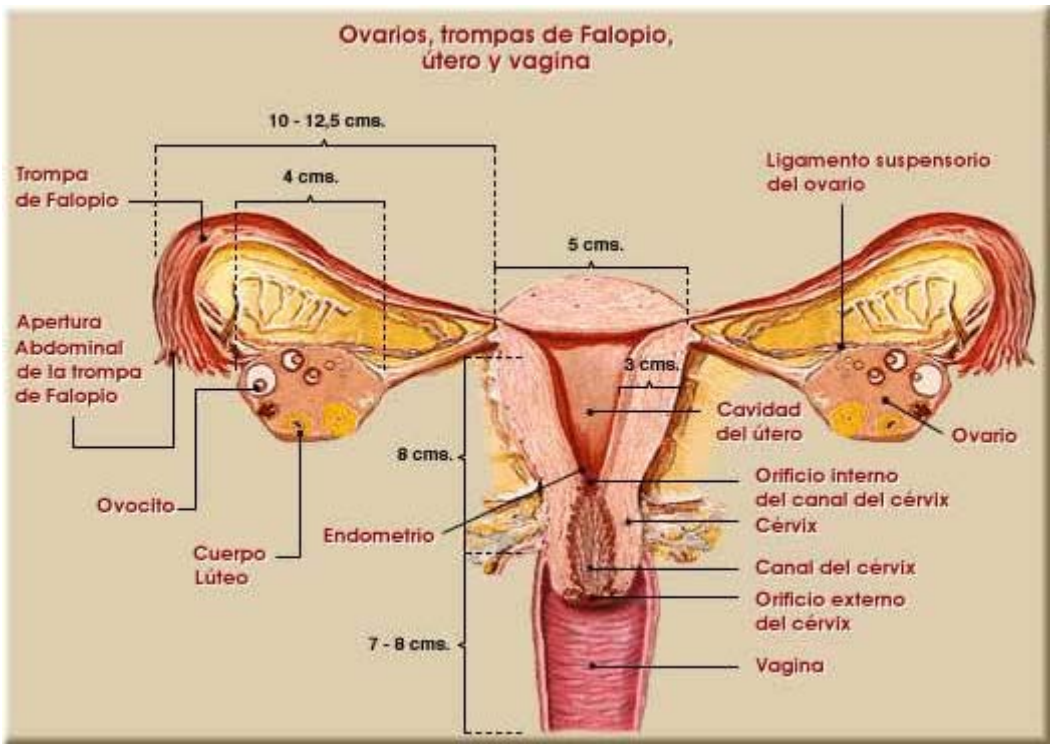


Fig. 3.- Aparato reproductor femenino.

La zona central del ovario es la médula, de tejido conectivo laxo con nervios y vasos sanguíneos y linfáticos que penetran por el hilio ovárico a través del ligamento lumboovárico.

Paralelamente a los cambios morfológicos que se han descrito en la superficie del ovario relacionados con la edad de la mujer, la estructura interna ofrece también diferencias en función de las épocas que marca la fisiología femenina; es diferente antes de la pubertad, en la edad adulta y tras la menopausia.

Desde el nacimiento hasta la pubertad el ovario cuenta con una dotación de unos 4 folículos sin madurar o folículos primarios, compuestos por un ovocito primario rodeado de unas pocas células foliculares.

A partir de la pubertad, las hormonas gonadotrópicas de la hipófisis, sobre todo la foliculostimulante (FSH. v más adelante), hacen madurar en cada ciclo menstrual algunos folículos, por lo que junto a folículos primarios se encuentran otros que ya han comenzado a aumentar de volumen.

Folículo secundario.
En los primeros días del ciclo, el ovocito primario se rodea de una capa fibrilar o zona pelúcida, las células foliculares proliferan y forman una capa de células cúbicas en torno al ovocito. Esta capa se va engrosando y constituye la capa granulosa.

Folículo terciario.
Dentro de la granulosa se desarrollan pequeños espacios rellenos de líquido folicular.
Células procedentes del estroma ovárico circundante rodean al folículo constituyendo una nueva capa, por fuera de la granulosa, denominada teca.

*** Folículo maduro o de De Graaf.***
Las pequeñas lagunas foliculares confluyen formando una gran cavidad o antro, ocupado también por líquido folicular. En la granulosa se diferencia una zona más espesa, prominente hacia la cavidad folicular (cumulus proliger), donde precisamente se ubica el ovocito, ahora de situación excéntrica en el folículo. Las células de la granulosa que rodean al ovocito reciben el nombre de corno radiada.

Por fuera del folículo, la teca ha dado origen a dos capas: la teca interna, cuyas células secretan estrógenos en la primera parte del ciclo, y la teca externa.

El folículo de De Graaf se sitúa en la superficie del ovario y, en el proceso de ovulación, se rompe para dar salida al ovocito, aproximadamente el día 14 del ciclo menstrual. El ovocito expulsado conserva a su alrededor la zona pelúcida y un grupo de células foliculares de la corona radiada.

En el ovario podemos encontrar a cada momento varios folículos en proceso de maduración, pero sólo uno de ellos llega a romperse dejando salir el ovocito y los demás se atrofian formando folículos atrésicos.

Al romperse el folículo de De Graaf, el óvulo queda libre en la cavidad abdominal, siendo captado inmediatamente por las fimbrias de la trompa de Falopio. Simultáneamente, el antro folicular se llena de sangre formando el denominado cuerpo hemorrágico; las pequeñas hemorragias producidas por la rotura folicular pueden irritar el peritoneo y causar un dolor que coincide con el momento de la ovulación.

Las células de la granulosa y de las tecas comienzan rápidamente a proliferar y reemplazan la sangre del folículo hemorrágico por células modificadas llenas de lípidos y pigmentadas de amarillo, que forman el cuerpo lúteo o amarillo. Las células lúteas segregan estrógenos y progesterona después de la ovulación.

Si al llegar el día 24 o 25 del ciclo el óvulo no ha sido fecundado, el cuerpo lúteo comienza a degenerar y es sustituido por tejido cicatricial que forma el corpues albicans. Si, por el contrario, el óvulo es fecundado, el cuerpo amarillo persiste durante todo el embarazo y no se presentan más ciclos ováricos hasta después del parto.

Solo maduran alrededor de 400 folículos de los 400.000 presentes en el momento del nacimiento y el resto se atrofian. Después de la menopausia, el ovario solo está sembrado de folículos atróficos y de los restos cicatriciales (corpues albicans) de cada ovulación.

c. Función del ovario.

Las dos grandes funciones del ovario: formación y liberación de células sexuales y secreción endocrina de hormonas femeninas (estrógenos y progesterona), están condicionadas a la intervención de otras hormonas secretadas por la adenohipófisis: la hormona foliculostimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). La maduración de los folículos, la ovulación y la formación del cuerpo amarillo suceden de una manera cíclica. Todo el proceso dura normalmente 28 días y constituye el ciclo ovárico.

Como ya hemos señalado, cada ciclo comienza con la maduración de varios folículos, aunque sólo uno de ellos alcanzará la maduración completa y dará salida al óvulo. Esta fase de maduración ocurre en la primera mitad del ciclo y dura unos 14 días. Se produce gracias a la intervención de la FSH y la LH, que colabora al final de la maduración. Durante este periodo de tiempo las células de la teca interna y de la pranulosa, que proliferan abundantemente, secretan gran cantidad de estrógenos.

La rotura del folículo de De Graaf produce la salida del ovocito y del líquido folicular. El ovocito, en ese momento, sufre una mitosis reductora que da lugar a la formación del óvulo, es decir, su dotación cromosómica diploide de 23 pares de cromosomas pasa a ser haploide, de 23 cromosomas sin pareja. La otra mitad constituye un resto denominado corpúsculo polar. El cromosoma sexual del gameto femenino es siempre X, ya que la pareja de cromosomas sexuales del ovocito es XX. Si se produce fecundación, el espermatozoide aporta su dotación cromosómica, emparejando su cromosoma sexual, X o Y, con el del óvulo, dando lugar a un cigoto XX (hembra) o XY (varón). [2, 20]

B. Trompas de Falopio.

a. Situación, forma y relaciones.

Las trompas, tubas u oviductos son los conductos que llevan los óvulos desde el ovario hasta el útero. Miden 10 o 12 cm y constan de cuatro porciones: pabellón, ampolla, istmo y porción intramural.

La porción intramural está íntimamente relacionada con la pared del útero, en cuya cavidad se abre. Comienza en el orificio uterino de la trompa, atraviesa la pared del útero y se continúa con el istmo. El tramo intramural mide aproximadamente 1 cm.

El istmo es la porción tubárica que emerge de la pared uterina, entre dos ligamentos: el ligamento uteroovárico, ya citado, y el ligamento redondo, un refuerzo que une el útero con las regiones inguinal y pubiana.

La porción ístmica mide unos 3-4 cm y lleva una dirección horizontal hacia fuera, en busca del polo inferior del ovario.

La ampolla o porción ampollar bordea el ovario ascendiendo adosada a su borde anterior. Es más ancha que el istmo y mide unos 5 cm de longitud. En el polo superior

del ovario se dobla hacia la cara interna de éste, ensanchándose para formar el pabellón, extremo perforado por el orificio abdominal de la trompa, por donde entra el óvulo expulsado por un folículo ovárico maduro. El borde del pabellón está circundado por unas prolongaciones, las fimbrias o franjas del pabellón, una de las cuales, más larga, se une al ovario.

El peritoneo, al cubrir la trompa, forma una parte del ligamento ancho denominada mesosalpinx (de griego salpigx: tubo). El ligamento ancho es un pliegue formado por la lámina peritoneal al caer por detrás y por delante de la trompa, y el mesosalpinx es la aleta superior del ligamento ancho.

Entre las dos láminas del mesosalpinx hay un resto atrófico del cuerpo de Wolf embrionario, el órgano de Rosenmuller, un conducto paralelo a la trompa del que parten perpendicularmente otros conductos que se dirigen hacia el ovario.Las trompas están en contacto por arriba, a través del peritoneo, con asas intestinales.

b. Estructura interna.

La trompa está formada por tres capas concéntricas, mucosa, muscular, y serosa, con variaciones en las diferentes porciones de la trompa.

La mucosa está surcada de pliegues longitudinales, más pronunciados en el pabellón. El epitelio que la tapiza es cilíndrico simple con células ciliadas y algunas células secretoras, no ciliadas.

La capa muscular consta de una túnica interna de fibras circulares y otra externa de fibras longitudinales. Es más gruesa cerca del útero.La serosa peritoneal recubre la trompa, salvo en la porción intramural, ya que ésta atraviesa el útero.

c. Función de las trompas.

Al romperse el folículo de De Graaf, el óvulo cae a la cavidad peritoneal, pero las fimbrias del pabellón establecen una corriente líquida que arrastra el óvulo hasta el orificio abdominal de la trompa. Una vez dentro, los pliegues de la mucosa, más abundantes en el pabellón, retrasan el avance del óvulo hacia el útero. Las células secretoras tubáricas aportan material nutritivo al óvulo.

Por otra parte, los espermatozoides depositados en la vagina tras el coito recorren el útero y entran en las trompas por el orificio uterino, llegando hasta la porción ampollar, donde normalmente, se produce la fecundación. El desplazamiento de los espermatozoides se realiza por su propia motilidad, ayudados por los movimientos de la trompa. En la fecundación sólo interviene un espermatozoide: al penetrar su cabeza en el óvulo, este se hace impermeable a la entrada de otros espermios.

El óvulo, fecundado o no, recorre la trompa en dirección al útero, ayudado por los movimientos de los cilios del epitelio y por las contracciones de la capa muscular. Este recorrido dura unos 3 días, durante los cuales si ha existido fecundación se producen las primeras divisiones celulares del cigoto.

C. Útero.

a. Situación, forma y relaciones.

El útero está situado entre la vejiga y el recto, debajo de las asas intestinales y por encima de la vagina, con la que se continúa caudalmente. Tiene forma de cono, un poco aplanado y con el vértice hacia abajo. Mide unos 7 cm de altura y, en su parte más abultada - por arriba - unos 5 cm de anchura. Hacia la mitad presenta un estrechamiento o istmo uterino que lo divide en dos partes: hacia arriba el cuerpo y hacia abajo el cuello, que presenta una forma más o menos cilíndrica.

El cuerpo está inclinado hacia delante y se apoya sobre la cara superior de la vejiga, formando un ángulo con el cuello de unos 120º. Este pliegue conforma la denominada posición de anteflexión.

Por otra parte, la disposición del útero en conjunto, en relación con la vagína, forma con ésta un ángulo de casi 90º posición de anterversión del útero.

En todo caso, el útero es un órgano muy móvil y su posición varía según el estado de las vísceras próximas: la vejiga y el recto.

El borde superior del útero es el fondo y a ambos lados están los ángulos uterinos, de los que parten las trompas. También en esos ángulos se insertan a cada lado, los ligamentos uteroováricos y redondo. Este último es un medio de unión que fija el útero a las regiones inguinal y pubiana, llegando hasta la piel de la vulva. En el conducto inguinal ocupa el lugar correspondiente al cordón espermático del varón.

El cuello uterino está unido a la vagina. Al insertarse en ésta, queda dividido en una porción supravaginal y otra vaginal que se proyecta hacia su interior y recibe el nombre de hocico de tenca.

Esta porción presenta el orificio externo del cuello uterino, pequeño y redondeado en las nulíparas y más irregular en las multíparas.

La cavidad del cuerpo del útero es una hendidura transversal de forma triangular, con un vértice en el istmo y otros dos en las salidas de las trompas. El vértice inferior es el orificio cervical interno y se continúa con la cavidad del cuello, que se abre a la vagina a través del orificio cervical externo.

El peritoneo recubre el fondo uterino y parte de la pared posterior. Hacia delante llega hasta la zona de contacto con la vejiga, donde se refleja cubriendo su superficie superior, delimitando, entre estos dos órganos, el fondo de saco vesicouteriono. Hacia atrás llega hasta la vagína, a la que cubre el parte - unos 2 cm - para, a continuación, ascender cubriendo el recto. Entre estos dos órganos se forma el fondo de saco rectouterino o fondo de saco de Douglas, palpable por tacto rectal y vaginal.

A ambos lados del útero, el peritoneo cubre las trompas, el ligamento uteroovárico y el ligamento redondo, cayendo sobre estas estructuras a lo largo de toda su longitud. El pliegue peritoneal resultante es el ligamento ancho que, a cada lado, se extiende desde los bordes laterales del útero hasta la pared lateral pelviana, donde se entinta con el peritoneo parietal. Por abajo cada ligamento ancho se inserta en el suelo pelviano, y por

arriba quedan tres bordes libres que contienen la trompa, el ligamento uteroovárico con el ovario y el ligamento redondo.

De cada uno de ellos se extiende hacia abajo una pequeña aleta de ligamento ancho, la aleta superior o mesosalpinx, que corresponde al pliegue determinado por la trompa; la aleta anterior pertenece al ligamento redondo, y la aleta posterior, está formada por el ligamento uteroovárico.

En esta última, la parte correspondiente al ovario es el mesovario. Entre las dos hojas del ligamento ancho circulan las arterias y venas uterinas y sus ramas para la trompa (arterias tubáricas). En la parte correspondiente al mesosalpinx está el órgano de Rosenmuller.

b. Estructura interna.

El útero tiene tres capas que, de dentro afuera son:

**** Mucosa o endometrio.***
La mucosa o endometrio está formada por un epitelio cilíndrico simple, con células ciliadas y secretoras, de descansa sobre un corion con numerosos vasos sanguíneos y glándulas exocrinas tubulares simples.Disminuye de espesor en istmo, donde el corion contiene mas glándulas.En el cuello presenta unos pliegues en forma de palma que algunos denominan -árbol de la vida.

El epitelio mantiene su estructura básica hasta llegar al orificio cervical externo, donde se continúa con el epitelio vaginal, de tipo estratificado plano no querantinizado. Esta zona de transición, donde el epitelio cambia su morfología, reviste especial interés clínico ya que es precisamente el lugar donde con mayor frecuencia asienta el cáncer de cuello uterino. La parte de mucosa situada hacia dentro del orificio externo es el endocérvix, y la que está situada hacia fuera, el exocérvix, que presentan las diferencias epiteliales mencionadas.

**** Muscular o miometrio.***
La túnica muscular o miometrio es la más gruesa. Está constituida por tres capas de fibras musculares lisas:

- ✓ Capa interna, formada por fibras longitudinales.
- ✓ Capa media, mucho más gruesa, con fibras dispuestas en espiral alrededor del útero, de manera semejante a las espiras de un muelle. Esta disposición permite su elongación en caso de producirse un embarazo y consiguiente crecimiento uterino y favorece su actuación en el parto, al contraerse en el periodo expulsivo.
- ✓ Capa externa, cuyas fibras vuelve a ser longitudinales.

El miometrio está muy vascularizado y contiene abundantes fibras conjuntivas. Durante el embarazo sufre una hipertrofia que desaparece después del parto.

**** Serosa o adventicia.***

La envoltura serosa está representada por el peritoneo en las porciones uterinas cubiertas por él: el fondo y parte de las caras anterior y posterior. El resto, las zonas desnudas de peritoneo, disponen de una adventicia de tejido conjuntivo.

c. Funciones del útero.

El útero tiene dos funciones esenciales:

1.- Mantener el embrión durante el embarazo.

En la primera función es el endometrio el que toma un papel activo. Durante la segunda mitad del ciclo ha proliferado y sus glándulas secretan sustancias nutritivas: si hay embarazo está preparado para la anidación y se mantiene así durante toda la gestación.

Cuando el huevo fecundado llega al útero, se nutre de las secreciones endometriales. Al cabo de 3-4 días, por mitosis sucesivas ha alcanzado la fase de blastocisto y está rodeado por células trofoblásticas secretoras de enzimas proteolíticas. Estas enzimas licuan el endometrio, liberándose gran cantidad de sustancias nutritivas y formándose una cavidad donde anida el blastocisto.

Durante las primeras semanas, el embrión se alimenta fundamentalmente a través de las células trofoblásticas, hasta que se desarrolla la placenta, unida al feto por las arterias y la vena umbilical. Las vellosidades placentarias están inmersas en los senos venosos del endometrio, dependientes de la arteria y la vena uterinas, con sangre materna. El oxígeno y los nutrientes pasan de la sangre materna a la fetal por difusión simple y otros sistemas de transporte.
El mantenimiento del cuerpo lúteo del ovario se debe a la producción en la placenta de la hormona gonadotropina cariónica, que mantiene la capacidad nutritiva del endometrio.

2.- Expulsarlo cuando el feto llega a término.

En cuanto a la segunda función, la expulsión del feto maduro, es el miometrio el que adquiere el protagonismo. No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual, llegado el momento, se pone en marcha el parto. Participan de forma importante la distensión de las fibras musculares uterinas y una serie de estímulos hormonales, tanto maternos como fetales.

La oxitocina, una hormona secretada por la neurohipófisis, es capaz de provocar directamente las contracciones uterinas; los estrógenos actúan facilitando la acción oxitócica y las prostaglandinas regulando la actividad del útero. Una vez iniciado, el proceso se autoalimenta de la siguiente manera: la cabeza fetal dilata el cuello uterino, lo que provoca un reflejo de secreción de oxitocina por la neurohipófisis; la oxitocina contrae la musculatura del útero, haciendo descender al feto por el canal del parto, lo que dilata aún más el cuello uterino y se vuelve a repetir el ciclo.

Las contracciones del parto comienzan en el fondo del útero y se dirigen hacia abajo, perdiendo intensidad en su progresión. Al principio son distantes entre sí, pero la frecuencia aumenta hasta llegar a una contracción cada 2-3 minutos, cada vez de mayor intensidad, que terminan por producir la expulsión del feto y de la placenta.

Inmediatamente después del parto, el útero comienza a involucionar, volviendo a su tamaño previo al embarazo al cabo de 4 semanas. [2]

D. Vagina.

a. Situación, forma y relaciones.

La vagina es un conducto que se extiende desde el cuello del útero hasta la vulva. Está situada entre la vejiga y el recto, de los que la separan sendos tabiques conjuntivos.

Mide de 7 a 10 cm y sus paredes son muy elásticas y plegadas para permitir la salida del feto en el parto. En su extremidad superior forma un fondo de saco alrededor del hocico de tenca o porción intravaginal del cerviz. El extremo inferior está cerrado en parte por un pliegue mucoso, el himen, que en la mayoría de los casos se rompe tras el primer coito. Los restos deflecados del himen se denominan carúnculas mirtiformes.

Por delante está en relación con la cara posterior de la vejiga y la porción terminal de los uréteres y, un poco más abajo, con la uretra. Por detrás se relaciona con el recto. El fondo de saco vaginal está en contacto con el fondo de saco de Douglas.

b. Estructura interna.

La vagina consta de mucosa, muscular y adventicia. La mucosa está formada por un epitelio estratificado no querantinizado y presenta numerosos pliegues transversales. La mucosa vaginal experimenta cambios durante el ciclo menstrual: bajo la influencia de los estrógenos en la primera fase, el epitelio de la vagina experimenta un crecimiento rápido y se cornifica. Después de la ovulación, el epitelio vaginal se infiltra de leucocitos y se secreta un moco viscoso; el frotis presenta en esta fase células cornificadas, mucina, y leucocitos.

La capa muscular es de fibras lisas circulares y longitudinales entremezcladas. Los músculos estriados próximos a la vagina (esfínter de la uretra, elevador del ano, bulbocavernoso, etc) añaden algunas fibras a su pared. La adventicia contiene vasos y nervios. Se continúa con el tejido conjuntivo que envuelve a los órganos próximos.

D. La mama.

Las mamas están situadas en la región anterior del tórax, a ambos lados del esternón hasta la axila y desde la 2ª hasta la 6ª costilla, adosadas al músculo pectoral mayor.

Tienen forma hemiesférica, determinada por la propia glándula y la fascia que la rodea, que contienen abundante grasa. En su zona central está el pezón, un saliente cilíndrico de aproximadamente 1 cm de anchura y 1 cm de altura, perforado por 15 o 20 orificios denominados poros galactóforos. El pezón, está rodeado por la areola mamaria, cuya superficie es irregular por las abundantes glándulas sebáceas que contiene. El pezón y la areola tienen una coloración rosada hasta el primer embarazo a partir del cual adquiere un color más oscuro.

La glándula mamaria está cubierta por una cápsula conjuntiva que se une a la piel mediante pequeñas láminas, entre las cuales se forman unas fosas adiposas. La zona de la areola carece sin embargo de tejido adiposo. Por la cara posterior existe también una capa de tejido adiposo que separa la glándula de la aponeurosis del músculo pectoral mayor y la fascia superficial del tórax.

a. Estructura interna.

La estructura de la mama varía según el periodo de la vida de la mujer, pero mantiene unas características básicas constantes. Se trata de una glándula tubuloalveolar formada por 15 o 20 lóbulos separados por un tejido conjuntivo. Cada lóbulo se divide en lobulillos, de los cuales surgen conductos interlobulillares que acaban reuniéndose en un conducto galactóforo. De cada lóbulo sale, por tanto, un conducto galactóforo que se dirige hacia el vértice del pezón para abrirse en un poro galactóforo. Antes de entrar en el pezón presentan un ensanchamiento, el seno galactóforo o seno lácteo.

Los conductos galactóforos están formados por un epitelio escamoso no querantinizado. El pezón y la areola disponen de fibras musculares lisas dispuestas en forma circular y radial, que provocan la erección del pezón ante estímulos como el frío o el tacto.

La mama comienza a desarrollarse a partir de la pubertad gracias al estímulo hormonal de la secreción ovárica (estrógenos y progesterona). Los estrógenos favorecen la proliferación de la porción excretora (canales interlobulillares, conductos galactórofos), mientras que la progesterona es responsable del desarrollo de la porción secretora (lobulillos y lóbulos).

Además, crece el tejido adiposo, lo que determina un aumento de volumen de los senos. Durante los ciclos menstruales se produce, antes de cada período, un ligero aumento de volumen que desaparece después de su finalización.

Este aumento se debe a la vasodilatación y al edema provocados por los cambios hormonales, pero no se producen cambios estructurales. A partir de la menopausia la glándula tiende atrofiarse y a volver al estado anterior a la pubertad.

b. Función de la mama.

La función biológica esencial de la mama, rasgo que compartimos con el resto de los mamíferos, es la producción de leche para la alimentación del niño en el periodo posterior al parto. En la especie humana tiene también importancia como carácter sexual femenino y, así, debido a la rica inervación sensitiva de la areola y del pezón, desempeña un papel significativo en la estimulación sexual, como zona erógena.

Durante el embarazo las mamas adquieren su desarrollo funcional completo gracias a la acción de varias hormonas: estrógenos, progesterona, prolactina, lactógeno placentario, hormona del crecimiento y cortisol, de forma que en el momento del parto la glándula mamaria se halla lista para iniciar la lactogénesis. A pesar de que los niveles crecientes de prolactina tienden a estimular la producción de leche, ésta prácticamente no se produce durante el embarazo debido a la inhibición que ejercen la progesterona y los estrógenos sobre este proceso. Una vez expulsada la placenta después del parto, disminuyen bruscamente los niveles de estrógenos y progesterona y por consiguiente, la inhibición que ejercían sobre la lactogénesis, comenzando la formación de leche. La primera secreción de leche que se produce es rica en proteínas y escasa en lípidos y se denomina calostro.

El amamantamiento estimula la secreción de prolactina, y ésta, a su vez, mantiene y aumenta la producción de leche; por ello, el vaciamiento de la mama es necesario para seguir manteniendo la lactancia. Por otra parte, la prolactina inhibe la secreción hipotalámica de GnRH y, por lo tanto, los ovarios están inactivos, los niveles de estrógenos y progesterona son bajos y no se producen nuevos ciclos ni ovulación hasta que se abandona la lactancia.

La secreción láctea y su mantenimiento requiere, además de la prolactina, otras hormonas como la insulina, la tiroxina, el cortisol y la hormona del crecimiento. Por otra parte, la leche no fluye espontáneamente a través de los pezones, sino que requiere la intervención de reflejos neuronales y hormonales: cuando el niño succiona el pezón, los impulsos sensitivos llegan a la médula y, de ésta, al hipotálamo, donde se produce oxitocina. Esta hormona contrae las células mioepiteliales de los alvéolos, que expulsan la leche hacia los conductos galactóforos, donde es absorbida por el niño.

La lactancia materna, además de constituir el mejor medio de nutrición para el recién nacido, aorta a éste inmunoglobulinas y anticuerpos de gran importancia en los primeros meses de vida, cuando el sistema inmunitario es aún inmaduro y no es capaz por sí mismo de fabricar las defensas necesarias. [2,12]

Ciclo reproductor femenino: ciclo ovárico y ciclo endometrial.

Cada 28 días (margen fisiológico entre 21 y 35 días), desde la menarquia hasta la menopausia, se evidencia en la mujer la salida al exterior del denominado flujo menstrual, en una cantidad aproximada de 100 cc, que contiene leucocitos, hematíes, agua, moco, restos de tejido endometrial, etc.

La menstruación, estigmatizada en muchas culturas hasta hace pocos años, es la manifestación externa más notoria de dos importantes procesos fisiológicos fundamentales para la continuidad de la especie humana: el ciclo ovárico y el endometrial, que de forma periódica se suceden en el organismo femenino con el objetivo de proporcionar un óvulo que pueda ser fecundado y un endometrio donde éste pueda implantarse y desarrollarse.Ambos ciclos ocurren de forma simultánea y están regulados por el hipotálamo, la hipófisis y los ovarios. [(2)]

A. Ciclo ovárico y ovulación.

En el ciclo ovárico se suceden dos fases importantes, cada una de las cuales dura aproximadamente 14 días. En la primera fase se produce la maduración del folículo y en ella normalmente predominan los estrógenos. En la segunda fase encontramos el cuerpo lúteo y hormonalmente predomina la progesterona, aunque también hay producción de estrógenos.

El elemento fundamental del ciclo ovárico es el folículo. El número de foliculos primordiales varía a lo largo de la vida de la mujer; en el nacimiento ésta tiene entre 250.000 y 500.000 folículos. Al llegar a la pubertad disminuye el número a unos 100.000 de estos 100.000 sólo madurarán definitivamente unos 400 y el resto desaparecen o se atrofian.

a. Folículo primordial.

Los folículos primordiales tienen dos destinos posibles. Los que maduren evolucionarán en las siguientes fases: folículo maduro, folículo de De Graaf, cuerpo lúteo y cuerpo lúteo gravídico (en caso de que exista fecundación), o involucionarán a cuerpo albicans si no existe fecundación. Los folículos primordiales que no han madurado se atrofia, dando lugar al cuerpo fibroso.

El folículo primordial está constituido por:

- ✓ Célula germinal u ovocito.
- ✓ Célula de la granulosa.

Cuando el folículo está en maduración, las células de la granulosa proliferan formando múltiples capas. Aparece una diferenciación celular entre las células de la granulosa y el estroma circundante que después constituirá la teca.

La teca está dividida en:

- ✓ Teca interna, muy vascularizada y rica en hormonas.
- ✓ Teca externa, formación fibrosa de sostén.

El desarrollo folicular va a depender de la presencia de las hormonas gonadotrópicas FSH y LH el ovario responde produciendo estrógenos, de forma simultánea al crecimiento folicular y a la maduración del óvulo.

b. Folículo de De Graaf.

Se llama así cuando el folículo ha alcanzado la madurez, y en él se distinguen las siguientes formaciones: teca, capa granulosa y antro.

- ✓ Teca: llena de líquido y rica en estrógenos.
- ✓ Capa granulosa: constituida por varias hileras de células. En una zona del folículo se observa una acumulación de células de la granulosa que se proyectan hacia el interior del antro, y en el interior de esta acumulación celular se encuentra la célula germinal. Este grupo celular se denomina disco ooforo. La capa de células en contacto con la célula germinal constituirá la corona radiata. Entre la corona radiata y la célula germinal existe una zona llamada membrana pelúcida. En la capa granulosa no se ven vasos sanguíneos y sus células son hormonalmente activas.
- ✓ Antro: cavidad central llena de líquido.

c. Ovulación.

El folículo de De Graaf crece hasta alcanzar un diámetro de 10 a 12 mm. Se aproxima de forma gradual a la superficie del ovario hasta que sobresale de éste, de manera que por compresión se va formando una zona clara y delgada que acaba por romperse, y expulsa el líquido folicular junto con el óvulo, rodeado por la zona pelúcida y la corona radiata. La rotura folicular no es un fenómeno explosivo, aunque por la descripción pueda parecerlo.

La ovulación tiene lugar hacia el día 14 del ciclo. El motivo desencadenante puede atribuirse al aumento de la secreción de gonadotropinas LH y FSH. El aumento brusco de la LH desencadena la ovulación: se dice que la LH es la hormona "gatillo" de la ovulación. En los ovarios el aumento de gonadotropinas se correspondería con un pico de la secreción de estrógenos y progesterona.

d. Cuerpo lúteo o amarillo.

Después de la ovulación, el folículo de De Graaf se colapsa, y empieza así su fase de cuerpo lúteo. Esta fase se caracteriza por un aumento de la producción de progesterona y por un descenso de la producción de gonadotropinas hipofisarias debido a la acción inhibitoria que ejercen los estrógenos y la progesterona. Antes de la aparición de la menstruación, tiene lugar un descenso brusco de los niveles hormonales.

En esta fase se establecen cuatro estadios:

- ✓ Estadio de proliferación, cuya característica principal es el engrosamiento de la teca interna.
- ✓ Estadio de vascularización, en el cual hay crecimiento de las células de la granulosa y penetración de vasos procedentes de teca interna.
- ✓ Estadio de madurez, donde el cuerpo lúteo, de color amarillento, se hace evidente sobre la superficie del ovario. Tiene forma más o menos esférica y mide 1-2 cm de diámetro.
- ✓ Estadio de regresión, que ocurre hacia el día 23-26 del ciclo, aunque la secreción de esteroides empieza a disminuir ya a partir del día 22 del ciclo. Esta regresión se caracteriza por fibrosis e hialinización de las células luteínicas. Cuando termina este proceso aparece el denominado cuerpo albicans.

Cuando el óvulo es fecundado, el cuerpo lúteo no involuciona y se transforma en cuerpo lúteo gravídico.

Los folículos primordiales, que entran en proliferación al principio del ciclo y que no evolucionan, empiezan la regresión mucho antes y forman folículos atrésicos; éstos experimentarán una involución semejante a la del cuerpo lúteo y formarán los cuerpos fibrosos.

B. Ciclo endometrial y menstrual.

El endometrio, que es la mucosa que recubre la cavidad del cuerpo uterino, experimenta diferentes cambios morfológicos a lo largo del ciclo menstrual de la mujer y se caracteriza por la capacidad de descamarse y de regenerarse cada 28 días.

Estos cambios cíclicos son simultáneos y están desencadenados por los cambios endocrinos del ovario, los cuales pueden simplificarse de la siguiente forma: en la fase preovulatoria o folicular se produce estradiol en cantidad creciente; en la fase postovulatoria o luteínica hay 17-betaestradiol y además progesterona procedentes del cuerpo lúteo; en la fase premenstrual existe un descenso de estradiol y de progesterona, por la regresión del cuerpo lúteo.

a. Etapas.
Paralelos a estos cambios en la secreción de hormonas, durante el ciclo ovárico, se conocen cuatro etapas fundamentales de ciclo endometrial:

- ✓ Fase proliferativa, en respuesta a la estimulación por el estradiol.
- ✓ Fase secretora, secundaria al efecto combinado de estrógenos y progesterona.
- ✓ Fase isquémica premenstrual, que corresponde a la regresión del cuerpo lúteo y al descenso de estrógenos y progesterona.
- ✓ Menstruación, como consecuencia de la supresión de la progesterona.

b. Cambios.

Los cambios que se producen en las glándulas, en el epitelio y en el estroma durante estas fases son los siguientes:

- ✓ En la fase proliferativa aumenta el espesor del endometrio y la longitud de sus glándulas.

- ✓ En la fase secretora las glándulas se vuelven más tortuosas y el epitelio aumenta de anchura. A medida que esta fase progresa, se produce una rotura de las células secretoras con vertido de glucógeno y mucopolisacáridos en la luz glandular. Al final de la fase secretora, aparece un infiltrado leucocitario que indica el inicio de la hemorragia menstrual.

- ✓ En la fase isquémica premenstrual se produce una regresión endometrial.

- ✓ La menstruación es la descamación periódica de la capa funcional del endometrio.

Queda la capa basal a partir de la cual el endometrio se va a regenerar en su totalidad. La menstruación tiene lugar si el ovocito no ha sido fecundado. Este proceso se inicia 24-48 horas antes del inicio de la menstruación, y al tercero o cuarto días de iniciada la menstruación el endometrio está ya totalmente regenerado. Esta secuencia tiene lugar cada más y se debe al descenso brusco de estrógenos y progesterona a causa de la regresión del cuerpo lúteo. [(2)]

Ya desde el primer día de menstruación, un nuevo folículo primordial empieza a madurar y simultáneamente se inicia la regeneración del epitelio a partir de la capa basal del endometrio; de forma que al cuarto o quinto días de iniciarse la menstruación ésta cesa y aparecen de nuevo niveles de estrógenos en sangre.

c. Ciclo menstrual.

Los límites de normalidad de los ciclos menstruales se establece entre 21 y 35 días, siendo lo más habitual entre 26 y 30 días. Ciclos de menos de 21 días o de más de 35 días se consideran anormales.

La menstruación se presenta desde la pubertad hasta la menopausia, excepto durante los períodos de embarazo y lactancia. La duración del flujo menstrual suele ser de 4-6 días, pero se consideran fisiológicas duraciones que oscilen entre 2 y 8 días.
Las características principales del flujo menstrual son: color rojo, contiene sustancias fibrinolíticas procedentes del endometrio que la hacen incoagulable, agua, hematíes, leucocitos, células del tejido endometrial, moco del cuello uterino, descamación vaginal y prostaglandinas. [(12)]

3.3.2. FISIOLOGÍA, ANATOMÍA Y BIOQUÍMICA.

3.3.2.1. MOLESTIAS COMUNES DURANTE EL EMBARAZO.

- ✓ Náuseas y vómitos: están provocados por el aumento de la hormona gonadotropina coriónica, producida al comienzo del embarazo. Pueden aparecer alteraciones del gusto y del olfato, resultándote ahora desagradables determinados olores y sabores que antes no lo eran.

- ✓ Digestiones "pesadas" y "ardores" de estómago: debido al aumento de tamaño del útero, que desplaza el estómago hacia arriba y al intestino hacia atrás, lo que hace más lenta la digestión.

- ✓ Estreñimiento y flatulencia ("gases"): causados por el enlentecimiento en el vaciado del estómago y en la motilidad del intestino.

- ✓ Hemorroides: son más frecuentes al final del embarazo, debido a la presión que ejerce la cabeza del niño en los vasos sanguíneos perianales. El estreñimiento favorece su aparición y agrava las molestias.

- ✓ Aumento del número de micciones: más frecuente en los primeros y últimos meses de embarazo, por la presión que ejerce el útero sobre la vejiga.

- ✓ Aumento de la cantidad de flujo (secreción vaginal): se debe evitar la humedad en la zona, ya que facilita las infecciones por hongos (micosis).

- ✓ Mareos y tensión baja: suelen producirse al tumbarse boca arriba, al presionar el útero sobre la vena cava inferior. Se alivia si te tumbas sobre el lado izquierdo.

- ✓ Varices y edemas: sobre todo en las piernas, al dificultarse el retorno venoso.

- ✓ Calambres: se deben a la falta de calcio.

- ✓ Congestión nasal: por el aumento de estrógenos.

- ✓ Dificultad en la respiración: al encontrarse el diafragma desplazado hacia arriba.

- ✓ Lumbalgia: son molestias a nivel lumbar, debidas a la presión que el útero ejerce sobre la columna, curvándola más de lo normal.

- ✓ Caries dental: durante el embarazo y debido a una disminución del pH de la saliva, hay más riesgo de aparición de caries.

- ✓ Estrías: aunque no producen molestias físicas, resultan antiestéticas. Se deben al estiramiento que sufre la piel en el abdomen y en las mamas, aunque también influyen factores genéticos y la deshidratación de la piel. [3]

Como aliviar las molestias del embarazo.

- ✓ Hacer comidas ligeras, pero frecuentes. Evitar los alimentos ricos en grasas y los fritos. Preparar las comidas a la plancha o hervidas y aumentar en la dieta el consumo de verduras, frutas y lácteos. Así se alivian las molestias digestivas.

- ✓ Para las náuseas y vómitos por las mañanas, tomar algún alimento sólido y reposar un poco antes de levantarse.

- ✓ Para evitar el estreñimiento, procurar tomar mucha fibra: verduras, frutas, pan y cereales integrales. También van bien los yogures, los zumos y la miel en ayunas.

- ✓ Descansar siempre que te sea posible con las piernas ligeramente elevadas y, al mismo tiempo, hacer pequeñas rotaciones de los tobillos en sentido circular hacia un lado y luego hacia el otro. Así se favorece la circulación venosa de las piernas.

- ✓ Si sé tiene edemas, evitar las comidas saladas, los embutidos y las conservas con gran contenido en sal. Reduce la ingesta diaria de sal para evitar la retención de líquidos.

- ✓ Para los calambres musculares y la lumbalgia (dolor en la zona de los "riñones"), aplica calor seco (por ejemplo, con paños calientes) sobre la zona afectada mientras se reposa.

- ✓ Hacer ejercicio a diario, procurar caminar o pasear durante 1 hora todos los días, practicar la natación o hacer ejercicios de gimnasia suaves, ayudará a mantener una buena forma física y evitará muchas de las molestias del embarazo [(4)], como se muestra en la figura 4.

Fig. 4.- Mujer embarazada realizando ejercicio.

3.3.2.2. CAMBIOS DURANTE EL EMBARAZO.

3.3.2.2.1. Aparato gastrointestinal.

Motilidad gastrointestinal.

Se cree que la disminución de la motilidad gastrointestinal durante el embarazo se debe al aumento en los valores circulantes de progesterona. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que las concentraciones altas de estrógeno son las mediadoras del efecto porque intensifican la liberación de óxido nítrico a partir de los nervios no adrenérgicos no colinérgicos que modulan la motilidad gastrointestinal.

Estómago y esófago.

La producción gástrica de ácido clorhídrico es variable y a veces se intensifica, en especial durante el primer trimestre; con frecuencia se reduce la acidez gástrica. Se incrementa notablemente la producción de la hormona gastrina; lo que da por resultado aumento del volumen del estómago y disminución del pH del mismo. Quizá también se incremente la producción gástrica de moco. La peristalsis esofágica disminuye, y es acompañada por reflujo gástrico como consecuencia del tiempo más lento de vaciamiento y dilatación o relajación del esfínter del cardias. El reflujo gástrico es más frecuente a finales del embarazo debido a la elevación del estómago por el útero aumentado de tamaño. Esta situación puede dar la impresión de presencia de hernia hiatal. Además de producir pirosis, todas estas alteraciones (aumento de la acidez gástrica, tiempo de vaciamiento más lento y aumentó de la presión intragástrica causada por aumento de tamaño del útero), como la posición de litotomía supina, hacen mas peligroso recurrir a la anestesia, pues aumenta la posibilidad de regurgitación y aspiración.

Intestinos delgado y grueso, y apéndice.

Al crecer el útero y desplazarse el estómago hacia arriba, se mueven también en esa dirección y hacia los lados la mayor parte del intestino grueso y delgado. El apéndice se desplaza hacia arriba en la región del flanco derecho. Estos órganos readoptan sus posiciones normales al principio del puerperio. Como se observó, la motilidad generalmente disminuye y se reduce el tono gastrointestinal.

Vesícula biliar.

También la función de la vesícula biliar se altera durante el embarazo a causa de la hipotonía de la pared muscular lisa. El tiempo de vaciamiento se vuelve más lento y, a menudo, éste es incompleto. Por tanto, en el momento en que se efectúa cesárea, la vesícula biliar suele encontrarse dilatada y atónica. La bilis puede volverse espesa y la estasis biliar tiende a producir cálculos. No se altera de manera apreciable la composición química de la bilis. Durante el embarazo normal disminuye la actividad de la colinesterasa plasmática.

Hígado.

Al parecer, no hay cambios morfológicos en el hígado durante el embarazo normal, pero sí alteraciones funcionales. La actividad de la fosfatasa alcalina sérica puede duplicarse, posiblemente por aumento de las isozimas placentarias de esta enzima. Hay, además, disminución de la albúmina plasmática y reducción ligera de las globulinas del plasma; por tanto, normalmente se produce durante el embarazo una disminución de la proporción entre albúmina y globulina. En mujeres no embarazadas, esta disminución podría ser un indicador de enfermedad hepática. [46]

3.3.2.2.2. Aparato urinario.

Dilatación renal.

Durante el embarazo, la longitud de cada riñón se incrementa en 1 a 1.5 cm, con un aumento conjunto de su peso. La pelvicilla renal se dilata hasta alcanzar una capacidad de 60 mL (la capacidad normal de la misma es de 10 mL en la no embarazada). Los uréteres se dilatan por arriba del reborde de la pelvis ósea, en grado mayor sobre el lado derecho que sobre el izquierdo. También se alargan y ensanchan y se vuelven más curvos, aunque es raro que se ensortijen. Por, tanto, aumentan la estasis urinaria. Puede haber hasta 200 mL de orina residual en el sistema colector dilatado.

Aunque no se conoce la causa absoluta de hidronefrosis e hidrouréter durante el embarazo, son varios los factores contribuyentes: 1) Las concentraciones elevadas de progesterona pueden contribuir a la hipotonía del músculo liso ureteral; sin embargo, no producen hidrouréter en la no embarazada. 2) El complejo venoso o vaneo del ligamento suspensorio del ovario (infundibulopélvico) puede aumentar de tamaño lo suficiente para comprimir el uréter a nivel del reborde de la pelvis ósea, por lo que producirá dilatación por arriba de dicho nivel. 3) La dextrorrotación del útero durante el embarazo puede explicar por qué suele estar más dilatado el uréter derecho que el izquierdo. 4) La hiperplasia del músculo liso del tercio distal del uréter produce reducción del tamaño de su luz, lo que dilatará los dos tercios superiores. Cualquiera que sea la causa de la dilatación, el efecto es estasis de la orina, la cual llega a producir infección y quizá sea difícil interpretar las pruebas de la función renal. [43]

Función renal.

Los cambios de la función renal que ocurren durante el embarazo son causados probablemente por aumento de las hormonas maternas y placentarias, incluyendo la adrenocorticotrópica (ACTH), antidiurética (ADH), aldosterona, cortisol, somatomamotropina coriónica humana y tiroidea. Un factor adicional consiste en aumento del volumen plasmático. La velocidad de filtración glomerular (VFG) aumenta durante el embarazo en casi 50% como se muestra en la tabla 5. Este incremento se inicia al principio de la gestación y sus valores se conservan relativamente elevados hasta el término, con recuperación de las cifras normales hacia la semana 20 después del parto. El flujo plasmático renal se incrementa hasta en 25 a 50% durante las partes temprana y media de la gestación. Las tasas del flujo urinario y la excreción de sodio se pueden alterar a causa de la postura durante el embarazo tardío, y son del doble aproximadamente en la posición de decúbito lateral al igual que en la posición supina.

Tabla 5.- Cambios en la función renal durante el embarazo. (Tomada de Kenneth L. W.; Manual de Obstetricia; Adaptaciones maternas al embarazo; Editorial McGraw-Hill; 21 edición; México; **2003.)**

Tiempo	**Flujo plasmático renal (mL/min)**	**Tasa de filtración glomerular (mL/min)**
Embarazo		
13 semanas	805	161
20.8 semanas 38	749 589	157 146
Posparto 20	491	10
80	549	97

Al aumentar la VFG, se incrementa la depuración endógena de creatinina; cerca de la semana 32 de la gestación, se produce un incremento máximo de 50% por arriba de los valores previos al embarazo, tiempo después del cual la depuración de creatinina disminuye conforme se aproxima el término. La concentración de creatinina en el suero se reduce en proporción con el aumento de la VFG y disminuye de manera semejante la concentración de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN). La mujer no embarazada excreta un promedio de 0.7 a 1 g/24 hrs. de creatinina. En embarazadas, la creatinina sérica es de 0.46 ± 0.13 mg/100 mL (valores sin embarazo = 0.67 ± 0.14 mg/100 mL). Durante el embarazo se reduce el BUN (8.17 ± 1.5 mg/100 mL); (valores sin embarazo =13 ±3 mg/100 mL).

La glucosuria durante el embarazo no es necesariamente anormal, la glucosa se excreta por la orina en algún momento durante el embarazo en más de 50% de las mujeres. Puede explicarse la glucosuria por el incremento de la VFG con alteración de la capacidad de resorción tubular para la glucosa filtrada. La glucosa se excreta en cantidades variables y en un patrón al azar no relacionado con concentraciones sanguíneas. Aunque común, la glucosuria durante el embarazo debe vigilarse estrechamente porque puede ser también un signo de diabetes mellitus. Por motivos que no se han dilucidado la embarazada normal manifiesta aumento de la pérdida de nutrimientos en la orina (p. ej., aminoácidos, vitaminas hidrosolubles). La proteinuria cambia poco durante el embarazo; se excretan normalmente 200 a 300 mg/24h de proteínas. Una pérdida mayor de 300 mg/24 h sugiere algún proceso patológico.

La renina, enzima que se produce en el riñon, aumenta al principio del primer trimestre y sus concentraciones siguen elevándose hasta el término. Esta enzima actúa sobre su sustrato angiotensinógeno, que se forma en el hígado, para formar primero angiotensina I y, enseguida, angiotensina II, la cual actúa como vasoconstrictor. También aumentan los niveles de angiotensinas I y II; pero no sobreviene la vasoconstricción que cabría esperar y no hay incremento subsecuente de la presión arterial. Las mujeres

embarazadas normales son resistentes al efecto presor de las concentraciones elevadas de angiotensina II, el cual parece mediado por el aumento en la síntesis de óxido nítrico.

Vejiga.

Conforme aumenta de tamaño el útero, se desplaza la vejiga urinaria hacia arriba y se aplana en su diámetro anteroposterior. La presión producida por el útero aumenta la frecuencia de la micción. Se incrementa la vascularidad vesical y disminuye el tono muscular de la vejiga, lo que incrementa su capacidad hasta, 1500 mL. [29]

3.3.2.2.3. Sistema hematológico.

Volumen sanguíneo.

Quizá la alteración fisiológica materna más impresionante que ocurre durante el embarazo sea el aumento del volumen sanguíneo. La magnitud del aumento varía de acuerdo con la talla de la mujer, el número de sus embarazos, el número de hijos que ha dado a luz y si tiene uno o más fetos en el útero. La mujer pequeña puede tener un incremento del volumen sanguíneo de sólo 20%, en tanto que la mujer de gran tamaño puede tenerlo hasta de 100%. El aumento progresa hasta el término; el aumento promedio en el volumen al término es de 45 a 50%. La hipervolemia se inicia durante el primer trimestre, aumenta con rapidez en el segundo y hace una meseta cerca de la semana 30; en algunos estudios, se ha demostrado una disminución ligera durante las 10 últimas semanas de la gestación.

No se han dilucidado por completo los mecanismos encargados del incremento del volumen sanguíneo. Quizá contribuya la aldosterona, que se encuentra elevada durante el embarazo, lo mismo que las concentraciones elevadas de estrógenos y progesterona. Se requiere este incremento para que se cuente con sangre extra para el útero, se satisfagan las necesidades metabólicas añadidas del feto y se eleve el riego de otros tejidos, en especial los renales. También hay flujo extra de sangre hacia la piel, lo que permite la disipación del calor producido por aumento del metabolismo basal. El volumen extra compensa además la pérdida materna de sangre durante el parto. La pérdida promedio de sangre durante el parto vaginal es de 500 a 600 mL, y durante la operación cesárea, de 1000mL.

A. Eritrocitos.

El incremento de la masa de eritrocitos es de casi 33% o, aproximadamente, 450 mL de estas células. El volumen eritrocitico se incrementa de manera sostenida se administre o no hierro complementario; pero el aumento es mayor cuando hay complementación. Como el volumen plasmático aumenta al principio del embarazo y lo hace con mayor rapidez que el de los eritrocitos, el hematocrito disminuye hasta el final del segundo trimestre, momento en el cual el aumento de los eritrocitos se sincroniza con el incremento del volumen plasmático. A continuación, el hematocrito se estabiliza o puede incrementarse ligeramente cerca del término. [47]

B. Hierro.

Con él incremento de los eritrocitos aumenta naturalmente los requerimientos de hierro para la producción de hemoglobina. Si no se añade hierro complementario a la dieta, se producirá anemia por deficiencia de hierro. Los requerimientos maternos pueden llegar de 6 a 7 mg/día durante la última mitad del embarazo. Si no dispone fácilmente de hierro, el feto por lo general emplea el de las reservas maternas. Así, la producción de hemoglobina fetal suele ser adecuada aun cuando la madre sufra deficiencia grave de hierro. Por tanto, aun cuando la anemia en el recién nacido pocas veces es un problema, la deficiencia materna de hierro puede causar más comúnmente trabajo de parto pretérmino y aborto espontáneo tardío, con lo que aumenta la incidencia de pérdida y morbilidad del producto.

C. Leucocitos.

La cuenta total de leucocitos sanguíneos aumenta, durante el embarazo normal, desde un valor previo al embarazo de 4300 a 4500/µL hasta otro de 5000 a 12 000/µL durante el último trimestre, aunque se han observado cuentas hasta de 16 000/µL durante éste. En pacientes normales en trabajo de parto, se han observado cuentas hasta de 25 000 a 30 000/µL. Aún no se identifica la causa del incremento en la cuenta leucocitaria que afecta sobre todo a los polimorfonucleares, aunque es probable que se origine por la desmarginación de los leucocitos. Las embarazadas mostraron en el tercer trimestre una disminución en la adherencia del leucocito polimorfonuclear. Estos resultados pueden explicar un aumento en la incidencia de infección en las embarazadas, el cual ha sido reportado por otros investigadores. Los basófilos disminuyen ligeramente. Hay controversia acerca de si aumenta, disminuye o se conserva el número de eosinófilos conforme progresa el embarazo. [30]

3.3.2.2.4. Aparato cardiovascular.

Posición y tamaño del corazón.

Al aumentar el útero de tamaño y elevarse el diafragma, el corazón se desplaza hacia arriba y un poco hacia la izquierda, y experimenta rotación sobre su eje largo, de modo que el latido de la punta se percibe en una ubicación más lateral. La capacidad cardiaca se incrementa en 70 a 80 mL, la causa puede ser aumento del volumen o hipertrofia del músculo cardiaco. El tamaño del corazón parece aumentar aproximadamente en 12% .

Ritmos y soplos cardiacos.

Al ocurrir cambios anatómicos en el corazón, suele haber también alteraciones en el ritmo cardiaco y hallazgos electrocardiográficos, y pueden presentarse soplos no patológicos. Los cambios electrocardiográficos son consecuencia probablemente del cambio de posición del corazón, e incluyen una desviación de 15 a 20° del eje eléctrico hacia la izquierda. Puede haber cambios reversibles en las ondas ST, T y Q. Puede haber desdoblamiento del primer ruido cardiaco, con aumento de la agudeza de ambas partes del latido, y el tercer ruido también puede ser más agudo. Hasta 90% de las embarazadas pueden tener un soplo sistólico o de eyección tardío, atribuible al aumento del volumen sistólico y a la disminución en la viscosidad sanguínea. También puede haber un soplo diastólico suave que es transitorio y coincide a veces con el tercer ruido cardiaco. En ocasiones se escuchan soplos o frotes sostenidos a nivel del borde esternal izquierdo, que se originan en la arteria torácica interna (mamaria). Se requiere precaución para interpretar los soplos que ocurren durante el embarazo, en particular los de tipo sistólico, porque estas alteraciones fisiológicas no indican necesariamente cardiopatía; pero deben distinguirse de los cambios patológicos.

Gasto cardiaco.

El gasto cardiaco se incrementa aproximadamente en 40% durante el embarazo, llega a su máximo entre las semanas 20 a 24 de la gestación y se sostiene a este valor hasta el término; su aumento puede ser hasta de 1.5 L/min sobre el valor previo al embarazo; es muy sensible a los cambios de la posición corporal. Esta sensibilidad se incrementa al prolongarse la gestación, posiblemente porque el útero hace presión sobre la vena cava inferior y, por tanto, disminuye el retorno de sangre hacia el corazón.
El gasto cardiaco es el producto del volumen sistólico y la frecuencia cardiaca. Al principio del embarazo, el volumen sistólico es el productor de casi todo el aumento del gasto cardiaco. La frecuencia cardiaca se incrementa al prolongarse la gestación y, hacia el término, es de 15 latidos/min mayor que la previa al embarazo; es variable y pueden afectarla el ejercicio, la tensión emocional y el calor.
El volumen sistólico se incrementa entre 25 y 30% durante el embarazo, y llega a su valor máximo entre las semanas 12 y 24 de la gestación; es muy sensible a los cambios de posición.

Presión arterial.

La presión arterial sistémica disminuye ligeramente durante el embarazo. Hay pocos cambios en la sistólica; pero la diástólica se reduce (5 a 10 mm Hg) desde las 12 hasta las 26 semanas aproximadamente. A continuación, la diástólica se incrementa hasta los valores previos al embarazo cerca de la semana 36.

La presión venosa en la parte superior del cuerpo se conserva básicamente sin cambios durante el embarazo; pero se eleva significativamente en las extremidades inferiores conforme progresa éste, en particular cuando la paciente se encuentra en posiciones supina, sedente o de pie. La compresión de la vena cava inferior por el útero y la presión de la parte de presentación fetal sobre las venas ilíacas primitivas, dan por resultado disminución del retorno sanguíneo hacia el corazón. Esto disminuye el gasto cardiaco, reduce la presión arterial y causa edema en las extremidades inferiores. La presión venosa elevada se normaliza si la mujer se recuesta en la posición de decúbito lateral. La presión venosa disminuye también inmediatamente después de cesárea. [46]

Resistencia periférica.

La resistencia periférica vascular es igual a la presión arterial sistémica a menos la presión venosa dividida entre el gasto cardiaco. Los cambios inducidos por el embarazo en la presión arterial materna (disminución o sin cambios) y el gasto cardiaco (aumento) contribuyen al descenso aproximado de 20% en la resistencia vascular sistémica materna.

Flujo sanguíneo.

Como ocurre en los riñones, el flujo sanguíneo hacia útero y mamas se incrementa durante la gestación; pero el grado de aumento depende de la etapa de la gestación. El incremento del flujo sanguíneo uterino es, probablemente cercano a 500 mL/ min; pero puede ser hasta de 700 a 800 mL/min. Útero y placenta experimentan aumento del flujo sanguíneo porque su resistencia vascular es menor que la de la circulación general. [31]

3.3.2.2.5. Aparato respiratorio.

Cambios anatómicos y fisiológicos.

El embarazo produce cambios anatómicos y fisiológicos que afectan la función respiratoria. Al principio del embarazo ocurre dilatación capilar en todo el aparato respiratorio, con lo que sobreviene ingurgitación de nasofaringe, laringe, tráquea y bronquios, lo cual puede dificultar la respiración.

Conforme crece el útero, se eleva el diafragma hasta 4 cm y la caja torácica se desplaza hacia arriba y se amplía, con lo que se incrementan el diámetro torácico; inferior en 2 cm y la circunferencia torácica hasta en 6 cm. La elevación del diafragma no obstaculiza su movilidad. Los músculos abdominales tienen menos tono y se encuentran menos activos durante el embarazo, lo cual hace que la respiración sea más diafragmática.

Volúmenes y capacidades pulmonares.

Las alteraciones que ocurren en los volúmenes y las capacidades pulmonares durante el embarazo son las siguientes: El volumen del espacio muerto aumenta debido a la relajación de la musculatura de las vías respiratorias conductoras. El volumen de ventilación pulmonar se incrementa de manera gradual (35 a 50%) conforme progresa el embarazo. La capacidad pulmonar total se reduce (4 a 5%) por la elevación del diafragma. Disminuyen capacidad funcional residual, volumen residual y volumen espiratorio de reserva en casi 20%. El volumen de ventilación pulmonar mayor y el volumen residual de menor tamaño aumentan la ventilación alveolar (casi en 65%) durante el embarazo. La capacidad inspiratoria aumenta en 5 a 10%, y llega a su máximo entre las semanas 22 a 24 de la gestación.

Los cambios respiratorios funcionales consisten en incremento ligero de la frecuencia respiratoria, aumento de 50% de la ventilación minuto, elevación de 40% del volumen de ventilación pulmonar e incremento progresivo del consumo de oxigeno hasta de 15 a 20% por arriba de los valores previos al embarazo cuando se acerca el término. El incremento del consumo de oxígeno es producido por el aumento de las necesidades metabólicas de la madre (músculos cardiaco y respiratorio) y el feto.

Al incrementarse el volumen de ventilación pulmonar simultáneamente con la frecuencia respiratoria normal, se eleva el volumen respiratorio por minuto aproximadamente en 26%. Conforme se incrementa dicho volumen sobreviene hiperventilación del embarazo, lo que hace que disminuya el CO_2 alveolar. Esta disminución hace que se reduzca la tensión sanguínea materna de CO_2; Sin embargo, se conserva la tensión alveolar de oxígeno dentro de límites normales. Probablemente, la hiperventilación materna se produzca por la acción de la progesterona sobre el centro respiratorio, aunque se ha sugerido que podrían ocurrir cambios en la sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos en el cuerpo carotídeo. Se considera que la hiperventilación materna es una medida de protección que impide al feto quedar expuesto a concentraciones excesivas de CO_2. [28]

3.3.3. PLACENTA.

La placenta normal es un órgano discoideo carnoso de color rojo azulado y redondeado y aplanado, de 15 a 20 cm. De diámetro y de 2 a 4 cm. De espesor. Pesa 400 a 600g, o aproximadamente la sexta parte del peso normal del neonato. El cordón umbilical se origina prácticamente en cualquier punto de la superficie fetal de la placenta, al parecer al azar. Las membranas fetales se originan en la placenta a nivel de su borde. En caso de embarazo múltiple habrá una o más placentas, según el número de óvulos implantados y el tipo de segmentación. La placenta se deriva de tejidos tanto materno como fetal. Cerca de cuatro quintas partes de este órgano tienen origen fetal. La porción materna de la placenta constituye menos de la quinta parte del peso total del órgano. Esta compuesta por láminas comprimidas de decidua basal, residuos de vasos sanguíneos y, a nivel del borde de decidua esponjosa. La placenta está dividida en cotiledones por surcos irregulares. La superficie materna se desprende por desgarramiento de la pared uterina al nacer y, como resultado, es áspera, roja y esponjosa.

La porción fetal de la placenta, está compuesta por numerosas unidades funcionales llamadas vellosidades. Son terminaciones ramificadas de la circulación fetal, que se encargan de la transferencia de productos metabólicos. La superficie vellosa, expuesta a la sangre materna, puede tener 12 m^2 de superficie. El sistema capilar fetal dentro de las vellosidades alcanza una longitud de casi 50Km. La mayor parte de las vellosidades, se encuentran libres dentro de los espacios intervellosos, pero hay vellosidades ocasionales de fijación que sujetan la placenta a la decidua basal. La superficie fetal de la placenta está cubierta por la membrana amniótica, y es lisa y resplandeciente. Los vasos del cordón umbilical corren sobre la superficie fetal, antes de entrar en la placenta.

Una placenta se puede definir como cualquier adición o fusión íntima de órganos fetales con tejidos maternos con fines de intercambio fisiológico. El parénquima básico de todas las placentas es el trofoblasto, y cuando éste se vuelve una membrana penetrada por el mesodermo fetal se denomina corion.

En la evolución de las especies vivíparas se considera que el saco vitelino es el tipo más arcaico de placentación, habiéndose desarrollado en los antepasados ovíparos de los mamíferos. En los mamíferos superiores, el saco alantoideo se funde con el corion y forma placenta córioalantoidea, la cual tiene vellosidades vasculares mesodérmicas. Cuando el trofoblasto invade el endiometrio materno (compuesto en gran parte de decidua durante el embarazo) se produce una placenta decidual. En los seres humanos, la sangre materna entra en contacto directo con el trofoblasto fetal. Por tanto, la placenta humana se describe como una placenta discoide, decidua, hemocoriónica corioalantoidea.

3.3.3.1. DESARROLLO DE LA PLACENTA.

Inmediatamente después de la ovulación, el endometrio desarrolla su conducta secretora característica debido a la influencia de la progesterona que secreta el cuerpo lúteo. El desarrollo máximo ocurre alrededor de una semana después de la ovulación y coincide con el momento en que se efectúa la implantación del óvulo fecundado, en la tabla 6 se observa el desarrollo de la placenta.

Ocurre embarazo cuando un número adecuado de espermatozoides saludables penetran el moco cervical receptivo, ascienden a través de un conducto uterotubario permeable y fecundan un óvulo saludable en un término aproximado de 24 horas después de la ovulación. Los espermatozoides que penetran el moco favorable viajan a través de la cavidad uterina y las trompas de Falopio a una velocidad aproximada de 6 mm/min.

Durante este tránsito ocurre un cambio enzimático que posibilita a los espermatozoides fecundar el óvulo. Este proceso se llama capacitación. La unión celular entre un espermatozoide y el óvulo se conoce como singamia. El extremo de la cabeza del espermatozoide (acrosoma) pierde su membrana celular y es probable qué libere una enzima lítica que facilita la penetración de la zona pelúcida que rodea al óvulo; la cabeza del espermatozoide contiene todo el material genético del progenitor, y cuando entra al citoplasma del óvulo ocurre una zona de reacción que impide la entrada de un segundo espermatozoide. La primera segmentación se efectúa durante las siguientes 36 horas. A medida que el producto de la concepción continúa dividiéndose y creciendo, la actividad peristáltica de las trompas de Falopio lo transporta lentamente hacia el útero, en un trayecto que requiere de 6 a 7 días. Simultáneamente, una serie de divisiones crea una bola hueca, el blastocisto, el cual se implanta después en el endometrio. La mayor parte de las células en la pared del blastocisto son trofoblásticas; sólo algunas cuantas llegan a formar el embrión.

Pocas horas después de la implantación, el trofoblasto invade el endometrio y empieza a elaborar gonadotropina coriónica humana (hCG), la cual se considera importante para convertir al cuerpo lúteo normal en el cuerpo lúteo del embarazo. A medida que los citotrofoblastos (células de Langhans) se dividen y proliferan forman células transicionales que son ultra-estructuralmente más maduras, y una fuente posible de hCG. En seguida se funden estas células, pierden sus membranas individuales y forman el sincitiotrofoblasto multinucleado. Al cesar la división miótica, la capa sincitial se vuelve línea fronteriza del tejido fetal invasor. Los capilares y las vénulas maternas son penetrados por las columnas fetales invasoras para causar extravasación de sangre materna y formar pequeños lagos (lagunas), precursores del espacio intervelloso. Las lagunas se llenan con sangre materna por el flujo proveniente de las venas previamente penetradas. Después se abre alguna arteria materna ocasional y se establece una circulación lenta (fase hematotrópica del embrión).

El sistema lacunar está separado por trabéculas, muchas de las cuales desarrollan primordios o extensiones. Dentro de estas proyecciones ramificantes, el citotrofoblasto formara un núcleo mesenquimatoso. [5]

Las células trofoblásticas en proliferación entonces se ramifican para formar vellosidades secundarias y terciarias. El mesoblasto, o núcleo central del estroma también formado a partir del trofoblasto original, invade estas columnas para constituir una estructura de sostén dentro de la cual se forman los capilares. El tallo corporal embrionario (que más tarde será el cordón umbilical) invade este núcleo de estroma para establecer la circulación fetoplacentaria. Este último paso es el más importante porque de no ocurrir, el embrión muere. Las pruebas sensibles para hCG sugieren que en esta etapa mueren más embriones de los que viven.

Cuando la placenta está adherida, las vellosidades arborescentes semejan un árbol lleno de hojas (el corión frondoso), en tanto que la porción de la placenta que cubre el producto de la concepción en expansión es más lisa (corion leve). Cuando este último es finalmente empujado contra la pared opuesta del útero y las vellosidades se atrofian, y entonces el amnios y el, corion forman el saco de dos capas de las membranas fetales.

A los.40 días de la fecundación, el trofoblasto ha invadido cerca de 40 a 60 arteriolas espirales, 12 a 15 de las cuales pueden ser llamadas arterias mayores. La presión arterial intermitente de sangre que brota de cada uno de estos vasos importantes aleja la placa coriónica de la decidua para formar 12 a 15 "carpas", o cotiledones maternos. Las 24 a 45 arteriolas penetradas restantes forman unidades vasculares menores que se agrupan entre las unidades más grandes. A medida que la placa coriónica se separa de la placa basal, las vellosidades de anclaje tiran de la placa basal materna para formar tabiques (columnas de tejido fibroso que prácticamente rodean a los cotiledones mayores). Así, en el centro de cada unidad vascular materna hay una arteria que termina en un saco de pared delgada, pero hay numerosas venas que se abren camino al azar a través de la placa basal. La placenta humana no tiene sistema colector venoso periférico. Dentro de cada unidad vascular materna se encuentra el "árbol" vascular fetal cuyas vellosidades terciarias libres flotantes (la zona principal para intercambio funcional) actúan como deflector múltiple para dispersar al torrente sanguíneo materno en muchas direcciones. [7]

Tabla 6.- Desarrollo de la placenta humana. **(Tomada de Martínez F., Espinosa-García M.T., García C., Maldonado G., Milán R., Uribe A., Flores-Herrera O.; Metabolismo energético y esteroidogénico de la placenta humana; *Rev Fac Med* UNAM Vol.44 No.5 Septiembre-Octubre,** 2001)

Días después de la ovulación	**Correlaciones morfológico-funcionales importantes.**
6 a 7	Implantación del blastocisto.
7 a 8	Proliferación e invasión del trofoblasto. El citotrofoblasto da origen al sincitio.
9 a 11	Periodo lacunar. Vénulas y capilares endometriales penetrados. Circulación lenta de la sangre materna.
13 a 18	Formación de vellosidades primarias y secundarias; formación del tallo corporal y del amnios.
18 a 21	Vellosidades terciarias, de 2 a 3 mm de longitud, de 0.4 mm de espesor. El mesoblasto invade las vellosidades y forma un núcleo. Se forman los capilares in situ y penetran los vasos umbilicales que se difunden á través del blastodermo. Se establece la circulación fetoplacentaria. Circulación lacunar lenta.
21 a 40	Corion frondoso; múltiples vellosidades de anclaje que originan vellosidades libres en forma de "árboles invertidos". Formación de la placa coriónica.
40 a 50	Formación del cotiledón: 1) Cavitación. La invasión del trofoblasto abre 40 a 60 arteriolás espirales. Ya no se produce mayor invasión. Los chorros de sangre arterial forman huecos localizados en el cortón frondoso. Se establece la circulación materna. 2) Coronamiento y extensión. La cavilación causa orientación concéntrica de las vellosidades de anclaje alrededor de cada chorro arterial, separando la placa coriónica de la placa basal. 3) Terminación. Los principales vasos fetales que irrigan los grupos de vasos de segundo orden son tirados del mesénquima corioalantoideo para formar los vasos de primer orden de los cotiledones fetales. 4) Quedan alrededor de 150 cotiledones rudimentarios con vellosidades de anclaje, pero, sin cavitación ni coronamiento ("formación de carpas"). Se establece alrededor de ellos una circulación lenta de sangre, materna con presión baja (5 a 8 mm Hg).
80 a 225	Crecimiento continúo de la placenta definitiva. Se forman 10 a 12 cotiledones grandes, con presiones elevadas de sangre materna (40 a 60 mm Hg) en los espacios intervellosos centrales; se delinean 40 a 50 cotiledones de tamaño pequeño o mediano y alrededor de 150 rudimentarios. La placa basal se levanta entre los cotiledones mayores por las vellosidades de anclaje para formar tabiques.
225 a 267 (a término)	Cesa la proliferación celular, pero continúa la hipertrofia celular.

3.3.3.2. FUNCIONES DE LA UNIDAD MATERNOPLACENTOFETAL.

La placenta es un órgano complejo de secreción interna que libera numerosas hormonas y enzimas en la circulación materna. Además, sirve como órgano de transporte para todos los nutrimentos fetales y productos del metabolismo, así cómo para intercambio de oxígeno y CO_2. Aunque su origen es fetal, la placenta depende casi por completo de la sangre materna para nutrirse.

La presión arterial de la sangre materna (60 a 70 mm Hg) la hace pulsar hacia la placa coriónica al espacio intervelloso de presión baja (20 mm Hg). La sangre venosa de la placenta tiende a fluir a lo largo de la placa basal y hacia el exterior por las vénulas directamente a las venas maternas. El gradiente de presión dentro de la circulación fetal cambia con lentitud según la postura de la madre, los movimientos fetales y la tensión física. [36]

La presión dentro del espacio intervelloso placentario es alrededor de 10 mm Hg cuando la mujer embarazada se encuentra recostada. Después de algunos minutos de estar de pie, esta presión excede 30 mm Hg. En comparación, la presión capilar fetal es de 20 a 40 mm Hg. Desde el punto de vista clínico, el riego placentario se puede alterar como consecuencia de muchos cambios fisiológicos de la madre o el feto. Cuando ocurre una disminución precipitada de la presión arterial materna, el incremento del volumen plasmático mejora el riego placentario. El aumento en la frecuencia de las contracciones uterinas rítmicas beneficia el riesgo placentario, pero las contracciones tetánicas del trabajo de parto son dañinas para la circulación placentaria y fetal. Aunque el aumento de la frecuencia cardiaca fetal (FCF) tiende a ampliar las vellosidades durante la sístole; no es de gran ayuda en la transferencia circulatoria.

3.3.3.2.1. Función circulatoria.

A. Circulación uteroplacentaria.

Es difícil medir la magnitud de la circulación uteroplacentaria en los humanos. Se ha llegado al consenso de que el flujo sanguíneo uterino total cerca del término es de 500 a 700 mL/min; sin embargo, no toda esta sangre atraviesa el espacio intervelloso. En general, se supone que cerca de 85% del flujo sanguíneo uterino se dirige hacia los cotiledones, y el resto al miometrio y endometrio. Cabría pensar que el flujo sanguíneo en la placenta es de 400 a 500 mL/min en la paciente cercana al término que está recostada tranquilamente sobre un lado y no se encuentra en trabajo de parto.

Conforme madura la placenta, la trombosis disminuye el número de aberturas arteriales que desembocan en la placa basal. Al término, la proporción entre venas y arterias es de 2:1 (aproximadamente la proporción que se encuentra en otros órganos maduros).

Cerca de su entrada en los espacios intervellosos, las arteriolas maternas terminales pierden su retículo elástico. Como las partes distales de estos vasos se pierden con la placenta, la hemorragia a partir de su punto de origen sólo se puede controlar mediante contracción uterina. Por este motivo la atonía uterina produce hemorragia posparto.

B. Circulación fetoplacentaria.

A término, el feto normal tiene un flujo umbilical total de 350 a 400 mL/min. Por tanto, los flujos maternoplacentario y fetoplacentario son de magnitud similar.
El sistema velloso se compara mejor con un árbol invertido en el que las ramas pasan en sentido oblicuo hacia abajo y afuera dentro de los espacios intervellosos. Tal distribución quizá permite el establecimiento de gradientes o flujos preferenciales, y sin duda alguna fomenta el depósito intervelloso de fibrina, que se observa a menudo en la placenta madura.

Se pueden identificar cotiledones (subdivisiones de la placenta) al principio de la placentación. Aunque separados por los tabiques placentarios, algunos se encuentran hasta cierto punto comunicados por medio de la laguna subcoriónica en el techo de los espacios intervellosos.

Antes del trabajo de parto se produce llenado placentario cada vez que se contrae el útero. Aunque en estos momentos se cierran las salidas venosas maternas, las arterias de pared más gruesa sólo se estrechan ligeramente. Cuando el útero se relaja, la sangre drena hacia él exterior a través de las venas maternas. De aquí que cada contracción no extraiga sangre de la laguna placentaria, ni entre en ella en cantidades mayores durante la relajación.

Durante la parte máxima de una contracción promedio de primera etapa, la mayor parte de los cotiledones están desprovistos de sangre y los demás sólo están llenos parcialmente. Por tanto, como el flujo materno placentario se interrumpe casi de manera intermitente (durante periodos hasta de 1 min). Además, debe manifestarse que cualquier prolongación extendida de la fase contráctil, como en la letanía uterina, podría producir hipoxia fetal.

C. Circulación materna.

Una causa común de frecuencia cardiaca fetal anormal durante el trabajo de parto es la compresión aorto-cava. Durante el tercer trimestre, el útero en contracción obstruye su propio riego sanguíneo al nivel de L3 a L4 (efecto de Poseiro) cuando la madre se encuentra en posición supina. Esta obstrucción se elimina por completo si la paciente se reclina de costado. Aunque sólo cerca de 30% de las embarazadas sufren compresión aorto-cava cuando se encuentran en posición supina, no; deben mantenerse así durante el trabajo del parto (en particular después de la anestesia epidural).

En todas las embarazadas que se encuentran a término y en posición supina, la obstrucción de la vena cava inferior por la presión uterina es relativamente completa. Sin embargo, sólo alrededor de 10% tiene circulación colateral insuficiente (plexo venoso intervertebral, plexo venoso lumbar, venas superficiales y profundas de la pared abdominal, placas hemorroidales, sistemas ácigos vertebrales y portal) y desarrolla síndrome de hipotensión materna supina, el cual se caracteriza por disminución del gasto cardiaco, bradicardia e hipotensión. Se logra alivio cuando la mujer se coloca en posición lateral. La mayoría de las embarazadas que se encuentran cerca del término duermen de manera instintiva sobre un costado para evitar estos problemas.

Los valores del flujo sanguíneo uterino y del riego placentario guardan una correlación directa con el incremento del volumen plasmático materno relacionado con el embarazo. La hipovolemia materna relativa se asocia con la mayor parte de las complicaciones del embarazo, e incluye preclampsia feto pequeño para la edad gestacional (PEG), trabajo de parto prematuro y diversas anormalidades fetales. [36]

3.3.3.2.2. Función endocrina.

A. Secreciones de la unidad maternoplacentofetal.

La placenta y la unidad maternoplacentofetal producen cantidades crecientes de esteroides durante el final del primer trimestre. De mayor importancia son los esteroides requeridos para el desarrollo fetal desde la séptima semana de gestación hasta el momento del parto. Inmediatamente después de la concepción y 12 a 13 semanas de gestación, la fuente preponderante de esteroides gestacionales circulantes (de los cuales la progesterona es el principal) es el cuerpo lúteo del embarazo. Sin embargo, una vez que han pasado 42 días, la placenta adopta una función cada vez más importante en la producción de diversas hormonas esteroides. El embrión incluso produce esteroides antes de que sea detectable la implantación en el útero. La producción de progesterona por el embrión puede tener importancia para el transporte del óvulo antes de la implantación.

Una vez que ésta ocurre se secreta hCG trofoblástica y otros péptidos relacionados con el embarazo. Se produce una distribución más compleja de esteroides fetoplacentarios durante la organogénesis y con el desarrollo de un eje hipotalámico hipofisario-suprarrenal funcionante. Aparecen por primera vez células adrenohipofisarias basófilas al acercarse la octava semana de vida intrauterina, las cuales indican la presencia de cantidades importantes de hormona adrenocorticotrópica (ACTH).Las primeras estructuras suprarrenales primordiales se identifican cerca de la cuarta semana y la corteza suprarrenal fetal se desarrolla junto con la adenohipófisis.

Feto y placenta, que actúan juntos, son los reguladores principales de los esteroides que controlan el crecimiento intrauterino, la maduración de los órganos vitales y el parto La corteza suprarrenal fetal es más grande que su contraparte adulta. Desde el segundo trimestre hasta el término, la gran masa inferior de la glándula suprarrenal fetal (80% del tejido suprarrenal) se llama zona fetal. Este tejido recibe sostén de factores únicos para él estado fetal y experimenta regresión con rapidez después del nacimiento. La zona exterior se convierte en la parte principal de la corteza suprarrenal posnatal y adulta.

La masa trofoblástica se incrementa de manera exponencial durante la séptima semana, después de la cual la velocidad del crecimiento aumenta gradualmente hasta que se produce una asíntota al aproximarse como un todo el término del embarazo. La zona fetal y la placenta comparten e intercambian precursores de esteroides que hacen posible el complemento total de los esteroides fetoplacentarios. También ocurre formación y regulación de hormonas esteroides dentro del propio feto.
Además de los esteroides, otro grupo de hormonas placentarias únicas del embarazo son las hormonas polipeptídicas, cada una de las cuales tiene un análogo en la hipófisis. Entre dichas hormonas proteínicas placentarias se encuentran la hGG y la

somatomamotropina coriónica humana. Se ha sugerido también la existencia de corticotropina coriónica humana placentaria. [11]

3.3.3.3. TRANSPORTE PLACENTARIO.

La placenta tiene una masa metabólica elevada, con un consumo de oxígeno y glucosa similar al del feto. Se considera, que este gran requerimiento obedece a sus múltiples actividades de transporte y biosíntesis. La función primaria de la placenta es transportar oxígeno y nutrientes al feto, y el transporte inverso de CO_2, urea y otros catabolitos a la madre. Los compuestos esenciales para la homeostasia del feto minuto a minuto (p. ejemplo oxígeno, CO2, agua, sodio), en general se transportan con mucha, rapidez por difusión. Los compuestos requeridos para la síntesis de nuevos tejidos (por ej., aminoácidos y cofactores enzimáticos como las vitaminas) se transportan por un proceso activo. Las sustancias, como ciertas hormonas maternas que pueden modificar el crecimiento fetal y se, encuentran en los límites superiores del tamaño molecular admisible, pueden difundirse con mucha lentitud, mientras que las proteínas como, las inmunoglobulinas IgG llegan quizás al feto por el proceso de pinocitosis.

La transferencia se lleva a acabo mediante al menos cinco mecanismos: difusión simple, difusión facilitada, transporte activo, pinocitosis y escurrimiento.

A. **Mecanismos de transporte**.

1. Difusión simple: Los gases y otras moléculas simples atraviesan la placenta por este método. La intensidad de difusión depende del gradiente químico, la constante de difusión del compuesto en particular y el área total de la placenta disponible para el transporte (ley de Fick). El gradiente químico, es decir, la diferencia en la concentración de los plasmas fetal, y materno, a su vez es afectado por la tasa de flujo de sangre uteroplacentaria y umbilical. La difusión simple también es la forma de transporte para sustancias exógenas como los medicamentos.

2. Difusión facilitada: El mejor ejemplo de una sustancia transportada por difusión facilitada es la glucosa, la mayor fuente de energía para el feto, cuyo transporte de la madre al feto ocurre en forma más rápida de lo que puede explicarse por la ecuación de Fick. Se cree que un sistema portador opera con el gradiente químico (en oposición al transporte activo, que opera contra el gradiente) y puede llegar a saturarse con concentraciones elevadas de glucosa. En condiciones estables, la concentración de glucosa en el plasma fetal corresponde más o menos a las dos terceras partes de la concentración materna, lo que refleja la tasa rápida de utilización fetal. Las sustancias de bajo peso molecular; carga eléctrica mínima y liposolubilidad elevada se difunden con facilidad a través de la placenta.

3. Transporte activo: Cuando sustancias como los aminoácidos esenciales y las vitaminas hidrosolubles se encuentran en concentraciones más elevadas, en la sangre fetal que en la sangre materna, y cuando esta diferencia no se puede atribuir a los efectos diferenciales de fijación proteínica, se piensa que la placenta ha concentrado sustancias; durante la difusión por un sistema de transporte activo. Esto se ha demostrado en el caso de ciertos aminoácidos en los humanos al observar que las formas L naturales son transportadas con mayor rapidez que las formas D no naturales,

las cuales simplemente son isómeros ópticos de tamaño idéntico. Así pues, él transporte selectivo de nutrientes esenciales específicos se lleva á cabo por mecanismos enzimáticos.

4. Pinocitosis: El microscopio electrónico ha mostrado proyecciones seudopódicas de la capa sincitiotrofoblástica que se alargan para rodear cantidades diminutas de plasma materno.- Dichas partículas son transportadas a través de la célula, casi intacta, para ser liberadas en el otro lado, donde pasan de inmediatamente a la circulación fetal; Otras proteínas (es decir, antígenos extraños) pueden ser rechazadas inmunitariamente. El proceso puede operar en ambos sentidos en el feto, pero no se ha determinado qué tan selectivo sea. Proteínas complejas, pequeñas cantidades de grasa y cuerpos inmunitarios, o incluso virus, pueden atravesar la placenta en esta forma. El transponte de proteínas complejas se lleva a cabo por procesos altamente selectivos que comprenden receptores especiales. Por ejemplo, los anticuerpos maternos IgG son transportados libremente, lo cual no ocurre con otros anticuerpos.

5. Escurrimiento: En la membrana placentaria pueden ocurrir desgarres grandes que permitan el paso de células intactas. A pesar de que el gradiente de presión hidrostática en circunstancias normales es de feto a madre, se ha encontrado que eritrocitos y leucocitos marcados son transportados en cualquier dirección. Las roturas ocurren probablemente más a menudo durante el trabajo de parto o cuando hay alteraciones en la placenta (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa o traumatismo), en las cesáreas o en caso de muerte fetal intrauterina. En esos casos, los eritrocitos fetales aparecen con más frecuencia en la circulación materna. Por medio de este mecanismo, la madre puede sensibilizarse contra antígenos de eritrocitos fetales, como el factor Rh.

Transferencia placentaria de calor.

La temperatura basal del feto humano es solo de alrededor, 0.5 °C superior a la del colon materno (temperatura central), y aproximadamente 0.2 °C superior a la del líquido amniótico. Hay, además, un gradiente de temperatura adicional de casi 0.1 °C entre este líquido y la pared uterina. Dados estos bajos gradientes de temperatura maternofetales, parece ser que casi toda la pérdida calórica fetal se realiza en el flujo umbilical a través de la placenta, puesto que la capacidad de difusión térmica de la superficie vellosa placentaria es mucho mayor que la de la superficie corporal del feto. [11,36]

3.3.3.4. PASO DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA PLACENTA.

Los medicamentos y demás substancias pueden atravesar la placenta por diversos mecanismos, como la ultrafiltración, la difusión pasiva, la pinocitosis y la difusión facilitada, o a causa de irregularidades en las vellosidades de este órgano. Para el caso de los medicamentos, el paso se produce principalmente por difusión pasiva, y las cantidades que llegan al embrión o feto quedan determinadas por:

1.- Concentración en el plasma materno.
2.- Flujo sanguíneo placentario.
3. - Tamaño molecular de las substancias.
4.- Grado de solubilidad en lípidos.
5. - pKa de la sustancia, pH sanguíneo materno y pH sanguíneo fetal.

Generalmente, se espera que el paso a través de la placenta sea bajo cuando en el plasma materno existe una baja concentración de una substancia ionizada, hidrosoluble, de tamaño molecular grande y unida a proteínas. Por otra parte, se estima que el paso será mayor cuando el medicamento está en alta concentración en la sangre materna, no está ionizado, es liposoluble, tiene un bajo peso molecular y no está unido a proteínas plasmáticas. Sin embargo, es difícil ser categórico en esta apreciación.

Los medicamentos de carácter básico que permanezcan no ionizados y no unidos a proteínas en el plasma materno podrían tener facilitado su paso a través de la placenta. Además, estos medicamentos, debido a la diferencia de pH entre sangre materna y fetal (que es levemente inferior), podrían ionizarse en el lado feta! y permanecer en él. Sin embargo, habitualmente los medicamentos de carácter básico presentan grandes volúmenes de distribución, y, por consiguiente, en la sangre materna se encuentran en baja concentración; de modo que las cantidades que podrían llegar al feto pueden ser bajas.

Por otra parte, hay que tener presente que aquellos medicamentos que permanecen no ionizados en el plasma fetal tienen más posibilidad de cruzar la placenta y retornar a la sangre materna. Además, si el medicamento sufriera alguna biotransformación en el feto, generándose una sustancia ionizada, difícilmente volverá al lado materno.

El pasó o la permanencia del medicamento en el lado fetal no necesariamente significa que se producirá algún daño en el embrión o feto. Para que se produzca el daño deben conjugarse tres factores: la potencialidad adversa del medicamento o sus metabolitos, la cantidad en que llega y la susceptibilidad del embrión o feto. A su vez, la susceptibilidad del nuevo ser está dada por su constitución genética, el período de desarrollo en que se encuentre y el estado fisiopatológico de la madre.

a) Factores placentarios que influyen en la transferencia de fármacos.

a.1) Superficie de intercambio.

La superficie de las vellosidades coriales aumenta progresivamente a medida que avanza la gestación. La aproximación creciente entre las dos circulaciones, resultado de la simplificación en la barrera histológica que las separa, favorece la difusión simple de los nutrientes.

a.2) Distancia de intercambio.

En la etapa embrionaria y fetal precoz, la distancia entre la sangre materna y fetal es considerable debido al abundante estroma de las vellosidades coriales y del doble estrato citotrofoblástico y sincitial, pero al final del embarazo existe sólo una simple capa de células sincitiales.

a.3) Permeabilidad.

Para cada sustancia existe una constante de difusión que corresponde a la cantidad de soluto transferido por unidad de tiempo. Esta constante depende de las características de cada sustancia.

a.4) Biotransformación de fármacos.

La placenta sintetiza, metaboliza y transfiere una amplia variedad de sustancias endógenas, pero también presenta capacidad de biotransformar moléculas exógenas. Como resultado, la naturaleza de los compuestos que alcanzan al feto depende en cierta medida de las reacciones de biotransformación placentaria.

b) Características del fármaco.

b.1) Tamaño de la molécula.

Las sustancias de peso inferior a 500-700 daltons atraviesan la placenta fácilmente, con más rapidez cuanto más pequeño sea su peso molecular.

b.2) Ionización.

Las moléculas sin carga eléctrica atraviesan la placenta con mayor facilidad que otras del mismo tamaño pero con carga.
El pH del plasma fetal casi siempre es ligeramente ácido (0,1-0,15 unidades de pH inferior al pH materno), por tanto las sustancias básicas tienden a pasar hacia el feto donde estarán ionizadas, y más estables y las ácidas quedarán en el plasma materno. Este efecto se incrementa en caso de acidosis fetal.

b.3) Liposolubilidad.

Las sustancias liposolubles atraviesan la placenta con más facilidad que las hidrosolubles.
Las liposolubles difunden por la membrana celular y las hidrosolubles deben filtrarse por los poros de contenido acuoso que hay entre las células. En general se ha observado que las sustancias que se absorben bien por vía oral cruzan la placenta fácilmente, y las que se administran por vía parenteral atraviesan la placenta lentamente y no alcanzan concentraciones terapéuticas fetales.

b.4) Unión a proteínas plasmáticas.

Sólo las sustancias libres no unidas a proteínas plasmáticas son capaces de cruzar la placenta. La concentración plasmática de albúmina en la madre decrece a medida que avanza la gestación mientras que la concentración de albúmina fetal va aumentando. Por tanto la concentración de fármaco libre también va aumentando en la madre y tiene más capacidad de atravesar la placenta. Por otra parte, la afinidad de las proteínas fetales es menor que en el adulto y por tanto en el feto puede haber más fracción de fármaco libre.

b.5) Estereoespecificidad.

Las formas naturales de los estereoisómeros se transfieren con más facilidad que el resto.

b.6) Desaminación.

Hay enzimas placentarias que pueden modificar la transferencia de ciertas sustancias mediante un proceso de desaminación.

c) Perfusión placentaria.

La tasa de flujo sanguíneo y umbilical aumenta progresivamente a medida que avanza la gestación. La transferencia de los fármacos no ionizados y lipofílicos, está determinada por el flujo uterino.A lo largo del embarazo el flujo va aumentando para suministrar al feto nutrientes y oxígeno a medida que va creciendo.El incremento del paso de nutrientes incrementa también el paso de fármacos.

d) Factores maternofetales.

La cantidad de fármaco circulante determina la cantidad de fármaco que puede alcanzar el tejido fetal.A finales del primer trimestre es cuando empieza a cambiar la fisiología materna lo cual afectará a la disponibilidad del fármaco durante el resto de embarazo.[53]

En la tabla 7 se muestra el desarrollo embrionario y fetal desde la semana 1 a la 40.

3.4. CRECIMIENTO Y DESARROLLO EMBRIONARIO Y FETAL DE LA SEMANA 1 A 40.

Tabla 7.- Crecimiento y desarrollo embrionario y fetal (Elaboración propia.)

Tiempo desde la fecundación (semanas)	**Longitud de la coronilla a cóccix**	**Longitud de la coronilla al talón**	**Peso**	**Aspecto macroscópico**	**Desarrollo interno.**
Etapa embrionaria					
1	0.5 mm	0.5 mm	?	Corona minúscula libre en el útero.	Mórula temprana. No hay diferenciación de órganos.
2	2 mm	2 mm	?	Vesícula ovoide alojada superficial-mente en el endometrio.	Trofoblasto externo. Disco embrionario plano que forma dos vesículas internas.
3	3 mm	3 mm	?	La concavidad dorsal temprana cambia a convexidad; se forman los re-pliegues de la cola y aparece la cabeza. El surco neural se cierra parcialmente.	Aparecen las vesículas ópticas. Se reconoce un corazón doble. Están presentes 14 somitas mesodérmicas.
4	4 mm	4 mm	0.4 g	La cabeza está en ángulo recto al cuerpo; rudimentos de extremidades obvias; cola prominente.	El conducto vitelino es la única comunicación entre vesículas umbilical e intestino. La etapa inicial de la mayor parte de los órganos, ha empezado.
8	3 mm	3.5 cm	2g	Ojos, orejas, nariz, boca reconocibles; se han formado los dedos; la cola casi ha desaparecido.	Desarrollo de los órganos de los sentidos. Comienza la osificación en occipucio mandíbula y húmero (diáfisis). El intestino delgado se enrosca dentro del cordón umbilical. Se inicia la formación de las cavidades pleural y pericárdica. Desarrollo gonadal avanzado sin diferenciación.

Tabla 7.- Crecimiento y desarrollo embrionario y fetal (continuación)

Tiempo desde la fecundación (semanas)	**Longitud de la coronilla a cóccix**	**Longitud de la coronilla al talón**	**Peso**	**Aspecto macroscópico**	**Desarrollo interno**
12	8 cm.	11.5 cm.	19 g	Piel rosada, delicada, parece humano, pero la cabeza es desproporcionalmente grande.	La configuración del encéfalo ha terminado. Órganos sexuales internos específicos. El útero ya no es bicorne. Sangre formándose en la médula ósea. Osificación de arcos y cuerpos vertebrales superiores descendiendo hasta los sacros inferiores.
16	13.5 cm.	19 cm.	100g	Aparece el cabello. Feto activo. Relación brazo-pierna ya proporcional. Posible la determinación del sexo.	Órganos sexuales externos burdamente formados. Mielinación. Músculo cardiaco bien desarrollado. Riñones lobulados en situación final. Vagina y ano abiertos.
20	18.5 cm	22 cm.	300g	Alargamiento notorio de piernas. Aumenta la distancia de ombligo a pubis.	Se osifica el esternón.
24	23 cm.	32 cm.	600g	Piel rojiza y arrugada. Movimientos primitivos parecidos a la respiración.	Osificación del pubis.
28	27 cm.	36 cm.	1100 g	Piel menos arrugada, más grasa. Aparecen las uñas. Si nace puede sobrevivir con cuidado óptimo.	Testículos en el anillo inguinal interno o abajo.

Tabla 7.- Crecimiento y desarrollo embrionario y fetal (continuación)

Tiempo desde la fecundación (semanas)	**Longitud de la coronilla a cóccix**	**Longitud de la coronilla al talón**	**Peso**	**Aspecto macroscópico**	**Desarrollo interno**
36	34 cm	46 cm.	2200 g	Piel páljda, cuerpo redondeado. Lanugo comienza a desaparecer. Cabello rizado o lanudo. Lóbulos de las orejas blandos con poco cartílago. Ombligo en el centro del cuerpo. Testículos en los conductos inguinales, escroto pequeño con pocas arrugas. Pocos surcos en las plantas.	Presentes los centros de osificación femoral distal.
40	40 cm.	52 cm.	3200 g o más	Piel tersa y color rosa. Vermix abundante. Pelo sedoso moderado a profuso. Lanugo sobre hombros y parte superior de espalda. Lóbulos de orejas rígidos por cartílago grueso. Cartílagos nasal y alar. Las uñas se extienden sobre las puntas de los dedos. Testículos en escroto rugoso, completo, colgante (o labios mayores) bien desarrollados. Surcos cubren las plantas.	Presentes los centros tibiales proximales de osificación. Se osifica el cuboides y la tibia.

3.5. CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS DURANTE EL EMBARAZO.

El o los efectos de los medicamentos dependen de la cantidad en que llegan al sitio blanco y de su unión al receptor. Los estudios farmacocinéticos intentan estimar las concentraciones sanguíneas alcanzadas con ciertas dosis, pues ellas reflejan las concentraciones alcanzadas en el sitio de acción. Ahora bien los estudios farmacocinéticos, por razones éticas obvias, son escasamente realizados en las embarazadas, y los pocos resultados existentes se han obtenido a partir de estudios llevados a cabo durante parte del primer trimestre de gestación, cuando se sabía que existiría un aborto, o bien al término de la gestación. De manera que estos resultados son escasos y no representativos de lo que ocurre, desde el punto de vista cinético, durante el periodo de gestación. Sin embargo, a partir de lo que se sabe sobre la evolución del embarazo, se pueden formular algunas posibles variaciones en la cinética de los medicamentos.

Así, se puede pensar que el medicamento administrado a la madre llega, una vez absorbido, al compartinento central o vascular materno, desde donde alcanzará diversos órganos y tejidos, entre los cuales se encuentra el sitio de acción. También desde este, el fármaco se distribuirá hacia el hígado, donde puede ser biotransformado, y hacia el riñón, desde donde puede excretarse. Igualmente desde ese compartimento el fármaco llega a la placenta, donde puede biotransformarse y/o pasar hacia el feto. El fármaco que atraviesa la placenta llegará al compartimento central fetal, desde donde se distribuirá de manera similar que en la madre; pero la excreción, además de ser de nivel renal, también puede ocurrir por los pulmones y la piel. Además, algunos fármacos que llegan al feto pueden volver al compartimento central materno y otros excretarse hacia el líquido amniótico, donde se acumularán.

Es decir, en la embarazada la presencia de las unidades placentarias y fetales ya permite visualizar posibles cambios en la cinética de los medicamentos, y con ello, potencialmente también, en los efectos farmacológicos. Junto con esto, los cambios consecuentes del embarazo también pueden afectar a los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción de los medicamentos.

3.5.1. ABSORCIÓN.

La velocidad con que ocurre la absorción y la cantidad finalmente absorbida dependen de varios factores, entre los que se pueden mencionar las características de la forma farmacéutica administrada (tipo y cantidad de excipientes, fuerza de compresión, tipo de granulado, etc.); características fisicoquímicas del principio activo (liposolubilidad, pKa, grado de afinidad por proteínas, etcétera), y características del sitio de absorción (motilidad, irrigación, integridad de la membrana, superficie, etc.).

En la embarazada se producen cambios de orden gastrointestinal, muscular y pulmonar que pueden llegar a afectar a la absorción de medicamentos. Así, en nivel gastrointestinal existe:

1.- Disminución de la motilidad.
2. - Aumento (30-50%) en el tiempo de vaciado gástrico.
3.- Disminución (+ /-40%) de la secreción acida gástrica, principalmente durante el primer y el segundo trimestre.
4. - Aumento en la secreción de mucus.
5. - Posible aumento en la irrigación sanguínea.

Todas estas condiciones, en forma individual o conjunta, pueden hacer variar tanto la velocidad como la cantidad finalmente absorbida después de la administración oral de medicamentos. La disminución en la motilidad del tracto gastrointestinal, por permitir un mayor tiempo de contacto del medicamento con la superficie donde ocurre la absorción, puede hacer aumentar la absorción de aquellas substancias que normalmente se absorben poco (por ejemplo, digoxina). Sin embargo, esta misma condición, al permitir un mayor tiempo de contacto del fármaco con una superficie donde ya puede producirse cierto grado de biotransformación, disminuiría la cantidad absorbida (por ejemplo, clorpromazina).

Aunque la mayor parte de los medicamentos se absorben en el intestino, para algunos existe algo de absorción en el estómago. Para el primer tipo de fármacos, el aumento en el tiempo de vaciado gástrico podría producir un retardo en la absorción; para los segundos, podría significar un aumento en la cantidad absorbida. Por otra parte, en el tracto gastrointestinal generalmente se absorben aquellas substancias que se encuentran no ionizadas; de manera que la disminución en la secreción acida gástrica favorecería la ionización de fármacos ácidos, y con ello se dificultaría su absorción, ocurriendo lo contrario para las substancias de carácter básico.

Además, si efectivamente existe un aumento en la irrigación sanguínea del tracto gastrointestinal, podría esperarse que aumentara la cantidad y velocidad de absorción de muchos medicamentos.

Todas estas variaciones en el nivel gastrointestinal de la embarazada llevan a esperar, o postular, cambios significativos en la absorción de medicamentos. Sin embargo, hasta ahora no se cuenta con estudios que hayan comprobado o encontrado variaciones en la absorción de medicamentos administrados por vía oral a las embarazadas. Pero sí se ha encontrado que, en la embarazada, la absorción de glucosa ocurre en forma más lenta, aun cuando la cantidad finalmente absorbida es mayor.

3.5.2. DISTRIBUCIÓN.

La distribución de los medicamentos hacia los diferentes tejidos y órganos del organismo depende de las características fisicoquímicas de los principios activos (pKa, liposolubilidad, afinidad por proteínas plasmáticas y tisulares, etc.) y de las características del organismo (cantidad de agua corporal, volumen plasmático, masa muscular, cantidad de proteínas plasmáticas, etcétera). Ahora bien, en la gestante se presentan una serie de condiciones específicas de tal condición:

- ✓ Un volumen sanguíneo alrededor de 30% mayor a las 30-40 semanas de gestación.
- ✓ Un incremento del volumen plasmático (cerca del 50% mayor a las 30-40 semanas de gestación).
- ✓ Aumentos de los flujos sanguíneos renal, pulmonar y uterino.
- ✓ Un incremento del contenido de agua corporal total.
- ✓ Cierta disminución en la cantidad de albúmina plasmática.
- ✓ Altos niveles de hormonas.
- ✓ La unidad fetoplacentaria.

De tal manera, dependiendo de las características fisicoquímicas de los medicamentos administrados, estas condiciones pueden afectar a la distribución de ellos. Los aumentos en los volúmenes de agua, plasmático y sanguíneo, podrían hacer aumentar el volumen de distribución de los medicamentos que normalmente se distribuyen en esos espacios. La disminución de la albúmina plasmática, al dejar mayor proporción de fármaco libre, puede incrementar la distribución y también las cantidades que llegan a los sitios de biotransformación y excreción. Las hormonas pueden competir con los medicamentos por la unión a algunas proteínas, pudiendo producir efectos semejantes a la disminución de albúmina. Por último, la unidad fetoplacentaria implica la posibilidad de distribución hacia ella, haciendo aumentar el volumen de distribución y/o la biotransformación.

Los pocos estudios farmacocinéticos realizados en mujeres embarazadas han encontrado, efectivamente, variaciones en la distribución de varios medicamentos. Por ejemplo, en la mujer no gestante, el diazepam tiene un volumen de distribución de unos cincuenta litros, mientras que en la embarazada aumenta a unos ciento veinte litros, y se postula que, en parte, este aumento se debe a la llegada del diazepam al feto.

3.5.3. METABOLISMO.

En el organismo, muchos medicamentos sufren procesos de biotransformación, con la finalidad de llegar a compuestos más polares, que son más solubles en agua y, consecuentemente, eliminables por fluidos con alto contenido de agua, como la orina. La biotransformación ocurre en diferentes órganos, pero principalmente se realiza en el hígado, con la participación de enzimas microsomales. El grado de biotransformación depende, además, de las características de los medicamentos, del flujo sanguíneo hepático, la integridad del parénquima y de la cantidad de enzimas microsomales. Ahora bien, en la embarazada, la biotransformación de fármacos puede ser diferente por varias causas:

1.- Las altas concentraciones de progesterona, hormona que puede inducir la producción de enzimas microsomales.
2.- Cierto grado de colestasia, que puede frenar la circulación enterohepática de algunos medicamentos, y con ello retardar su metabolismo (por ejemplo, rifampicina).
3.- Las altas cantidades de progestágenos y estrógenos, que pueden inhibir las enzimas microsomales.
4.- El posible metabolismo placentario y/o fetal.

La inducción de las enzimas microsomales puede acelerar el metabolismo de algunos medicamentos, y es el mecanismo que se postula para el mayor metabolismo de fenitoína en la embarazada, que hace necesario monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas de ese medicamento en la gestante epiléptica que lo debe recibir.

El metabolismo en nivel de la placenta puede significar que los medicamentos que sufren ese proceso no puedan cruzarla y, por consiguiente, no alcancen a llegar al feto. Por el contrario, si ocurre metabolismo fetal y se generan metabolitos polares, es posible que éstos se queden atrapados en el lado fetal, pudiendo causar algunos problemas, efectos en el feto o ambas cosas.

En la actualidad existe evidencia de que, desde muy temprano, durante la vida fetal hay biotransformación de substancias. Este proceso puede ocurrir de manera diferente en la madre, y, al igual que en ella, la cantidad y características de las enzimas que participan están determinadas por condiciones genéticas, etapa de desarrollo y factores ambientales. Además, actualmente se piensa que es necesario estudiar más profundamente, en fetos humanos, la participación de las enzimas metabolizadoras fetales en la generación de compuestos tóxicos que pueden afectar a su desarrollo.

3.5.4. EXCRECIÓN.

En el adulto, la excreción de la mayor parte de los medicamentos y sus metabolitos ocurre en el nivel renal y depende de las características fisicoquímicas del compuesto y del flujo sanguíneo renal, la velocidad de filtración glomerular y el pH de la orina. Para algunos medicamentos, la excreción sólo ocurre por filtración glomerular, proceso que depende de la integridad del glomérulo, la cantidad de sangre que lo irriga y el tamaño molecular de la substancia. Está demostrado que en la embarazada hay un aumento importante en la irrigación sanguínea renal, lo que se refleja en un incremento importante de la velocidad de filtración glomerular. Así, en la mujer no gestante la velocidad de filtración glomerular es de unos 90 ml/min, mientras que en la embarazada puede llegar a unos 150 ml/min. Con esto, puede esperarse que aumente la filtración de algunos medicamentos, y es lo que se ha encontrado, por ejemplo, en el caso de la ampicilina.

Por otra parte, como ya se mencionó, la disminución en la cantidad de albúmina plasmática significa una mayor cantidad da medicamento libre en el plasma, con lo cual el fármaco es más fácilmente filtrado y secretado en nivel renal. [18]

3.6. SUSCEPTIBILIDAD DEL EMBRIÓN/FETO A LOS MEDICAMENTOS.

Hasta aquí se ha analizado cómo el embarazo podría influir en la cinetica de los medicamentos, pero no se ha abordado el tema desde el punto de vista de la seguridad del embrión o feto. Los efectos que los medicamentos puedan producir son la consecuencia de:

1.- La potencialidad tóxica intrínseca de los medicamentos.
2.- Las cantidades que cruzan la placenta y llegan hasta el nuevo ser.
3.- La susceptibilidad propia del nuevo ser.

En relación con los efectos propios de los medicamentos, desde la conocida tragedia de la talidomida éstos se estudian muy cuidadosamente en las etapas previas a la introducción al mercado. Sin embargo, algunos efectos adversos sobre el embrión o el feto sólo podrán descubrirse cuando los medicamentos son recibidos por mujeres embarazadas. Esto, porque en los estudios previos al marketing, por razones éticas, los efectos adversos sobre embriones o fetos se estudian sólo un animales de experimentación, que pueden no ser sensibles a esos efectos. De aquí nace la recomendación de que, siempre que se vaya a emplear un medicamento en una mujer gestante, se habrá de sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios esperados. [17]

A este respecto, en la mayoría de los textos monográficos de medicamentos, de origen norteamericano, se indica la relación existente entre el potencial riesgo para el embrión/feto y el uso de un determinado medicamento, basándose en el conocimiento adquirido por medio de estudios en animales o el uso en mujeres gestantes. Para ello, la Food and Drug Administration clasifica los medicamentos en cinco categorías, según se expone a continuación:

- ✓ Categoría A. Los estudios controlados en humanos no han demostrado riego para el embrión y la posibilidad de daño parece remota.

- ✓ Categoría B. Los estudios en animales no han mostrado riesgo, pero no existen estudios controlados en mujeres gestantes. Se ha encontrado algún efecto adverso mediante los estudios en animales, pero no ha sido confirmado en los estudios controlados en mujeres gestantes.

- ✓ Categoría C. Se han encontrado efectos teratogénicos en animales, pero no se han realizado estudios en humanos, o bien no se dispone de estudios ni en animales ni en humanos. Estos medicamentos sólo debieran emplearse en gestantes cuando los beneficios potenciales justifiquen el posible riesgo para el embrión.

- ✓ Categoría D. Existe evidencia de riesgo para el embrión humano; sin embargo, los beneficios obtenidos por la gestante pueden hacer aceptable el riesgo. Es decir, en esta categoría se encontrarían algunos medicamentos empleados para tratar patologías que ponen en peligro la vida de la gestante, para lo cual no se dispone de agentes más seguros.

- ✓ Categoría X. Los estudios tanto en animales como en humanos demuestran la existencia de riesgo para el embrión, que al emplear el fármaco en gestantes sobrepasa a sus potenciales beneficios. Corresponde a un grupo de medicamentos cuyo uso está contraindicado en mujeres que se encuentran en el primer trimestre de gestación. [8]

La gestación puede considerarse dividida en tres períodos que determinan susceptibilidades diferentes a los efectos de los medicamentos. En el primer período, que va de la primera a la segunda semana, ocurre la fertilización del óvulo, su transformación a blastocito y su implantación. Si en esta etapa la madre recibe una substancia potencialmente tóxica, dado que el huevo está en división celular, puede producirse la muerte de él, y si sobrevive no se producen efectos teratogénicos, debido a que aún no hay diferenciación celular.

La segunda etapa, correspondiente al período embrionario, abarca entre la tercera y la séptima semanas, y en ella ocurre la diferenciación celular y la organogénesis. Si en esta etapa la substancia potencialmente tóxica llega hasta el embrión en cantidad suficiente, existe la posibilidad de teratogénesis, es decir, de malformaciones mayores en uno o más órganos. Hay que tener presente que esta etapa es la de mayor susceptibilidad a los efectos adversos de los medicamentos y corresponde a una etapa en que la mujer aún puede desconocer su condición de embarazada.

En el último período, fetal, que va desde la octava semana hasta el parto, se producen la diferenciación histológica y el desarrollo funcional de los órganos. La acción adversa de substancias en este período puede llevar a defectos funcionales y anormalidades morfológicas menores; es decir, no se producen efectos teratogénicos mayores. [26]

Entonces, al hablar de teratogenia se hace referencia a efectos observados en el período embrionario. Además, hay que tener presente que las malformaciones resultantes dependen, en gran medida, de la semana de gestación en que el teratógeno es recibido, pues los diferentes órganos comienzan o terminan de formarse en diferentes semanas. Por ejemplo, si el teratógeno llega en cantidad suficiente a un embrión de cinco semanas de gestación, las malformaciones podrían ocurrir en el sistema nervioso central, el corazón, los brazos, los ojos, las piernas o los oídos. Pero si ese mismo teratógeno alcanzara un embrión en la octava semana, las malformaciones podrían afectar a los dientes, el paladar, los genitales externos o los oídos. Sin embargo, los teratógenos. pueden tener cierta especificidad respecto a algunas estructuras.

Por otra parte, se tiende a pensar que la teratogenia sólo es la consecuencia de la acción de medicamentos, pero lo cierto es que también se produce como resultado de enfermedades tales como la epilepsia, de infecciones virales como la rubéola y del consumo de algunas substancias como el alcohol. Por último, como ya se mencionó, la susceptibilidad es el resultado de la participación conjunta de varios factores, lo que, afortunadamente, determina que las malformaciones congénitas sean infrecuentes, y el riesgo estimado para las malformaciones espontáneas se estima en 2-3%.

Los medicamentos identificados como teratógenos son muchos; sin embargo, hay que tener presente que para algunos de ellos las comunicaciones son escasas y, desde luego, difíciles de comprobar mediante estudios clínicos controlados. Para ciertos medicamentos, los efectos teratogénicos se han estimado altamente probables mediante estudios epidemiológicos, del tipo casos y controles (por ejemplo, para talidomida y estrógenos). Para otros, sólo existen comunicaciones aisladas. En todo caso, algunos medicamentos teratogénicos, además de talidomida y estrógenos, son warfarina y sus derivados, tetraciclinas, fenitoína, ácido valproico, antineoplásicos, isotetrinoín y otros.

A los medicamentos identificados como posibles teratógenos habría que agregar aquellos que, no siéndolo, pueden afectar al normal funcionamiento de los órganos, cuando llegan hasta el feto. Entre estos últimos pueden señalarse corno ejemplos el cloramfenicol, que causa síndrome gris en el neonato; las benzodiazepinas, que provocan depresión neonatal; las fenotiazinas, que causan sedación y pueden provocar reacciones extrapiramidales; las sulfonamidas, que pueden provocar kernicterus, y muchos otros.

Cuando el farmacéutico se enfrenta a la pregunta de una gestante acerca de si puede recibir un determinado medicamento, es recomendable que el profesional consulte una extensa bibliografía y la analice basado en la existencia de estudios controlados en animales y mujeres gestantes, la presencia de riesgo y la patología presente en la mujer que consulta. Es preciso no olvidar que, en casos calificados, la madre debe recibir el tratamiento más adecuado, a pesar de existir riesgo potencial para su hijo. El farmacéutico debe ser particularmente cauteloso al entregar su respuesta, pues debe explicar los beneficios y riesgos, sin alarmar a la gestante. [23]

3.7. ENFERMEDADES MÁS FRECUENTES DURANTE EL EMBARAZO.

3.7.1. INFECCIÓN URINARIA.

La infección de las vías urinarias constituye una de las infecciones más frecuentes durante el embarazo. Los microorganismos involucrados son principalmente las enterobacterias, entre ellas Escherichia coli (80% de los casos), Klebsiella ssp, Proteus mirabilis, Enterobacter ssp. Existen además otros agentes que siguen en frecuencia, como ser Streptococcus del grupo B y Staphylococcus coagulasa negativo.

Durante el embarazo se producen modificaciones anatómicas y funcionales que aumentan el riesgo a padecer una infección urinaria. Entre ellas se destacan: la hidronefrosis del embarazo, el aumento del volumen urinario en los uréteres que produce una columna líquida continua que ayuda a la propagación de la infección desde la vejiga al riñón, disminución del tono ureteral y vesical que se asocia a un aumento del volumen urinario en la vejiga aumentando su capacidad vesical y disminuyendo su vaciamiento (éstasis urinaria), obstrucción parcial del uréter por el útero grávido y rotado hacia la derecha, aumento del ph de la orina especialmente por la excreción aumentada de bicarbonato que favorece la multiplicación bacteriana, hipertrofia de la musculatura longitudinal del uréter, aumento de la filtración glomerular que determina la presencia de glucosa en la orina lo que favorece la aparición de los gérmenes, aumento del reflujo vesicoureteral, menor capacidad de defensa del epitelio del aparato urinario bajo, incremento de la secreción urinaria de estrógenos y el ambiente hipertónico de la médula renal.

Si no existen enfermedades concomitantes, el riesgo es mayor en las embarazadas de mayor edad, multípara, y de bajo nivel socioeconómico, pero sobre todo en aquellas con historia previa de infección urinaria. Del 2 al 10% de las embarazadas sin antecedentes, desarrollan bacteriuria asintomática y sin tratamiento, el 30 al 50% evolucionarán a pielonefritis, ésta por su parte puede asociarse a insuficiencia renal aguda, sepsis y shock séptico. Aumenta el riesgo de parto prematuro y de recién nacido de bajo peso al nacer.

La mortalidad fetal más alta se presenta cuando la infección ocurre durante los 15 días que anteceden al parto.Por lo expuesto anteriormente, la detección y el tratamiento temprano de las IU en las embarazadas debe ser una prioridad. [54]

La IU desde el punto de vista clínico, puede presentarse como una infección asintomática: Bacteriuria asintomática del embarazo, o como una infección sintomática: cistitis y pielonefritis gravídicas.

- Bacteriuria asintomática (BA): es la presencia de bacterias en la orina, generalmente mayor de 100.000 UFC/ml de orina en ausencia de síntomas en el momento de tomar la muestra para el cultivo. Es detectable ya en las primeras semanas de embarazo por lo que se recomienda el cribado de las gestantes para la detección durante el primer trimestre.

- Cistitis: Se caracteriza por la presencia de disuria, polaquiuria, micción urgente acompañado de dolor suprapúbico, orina maloliente y en ocasiones hematuria.

- Pielonefritis aguda: es una infección de la vía excretora alta y del parénquima renal de uno o ambos riñones, suele presentarse en el último trimestre y casi siempre secundaria a una BA no diagnosticada o no tratada correctamente. Es la forma más grave de presentación de la infección del tracto urinario.

Diagnóstico:

La sospecha de infección se sustenta en el cuadro clínico y el análisis de orina y se confirma con el sedimento urinario y el urocultivo.

Diagnóstico de BA: el Urocultivo al principio del embarazo es el procedimiento diagnóstico de elección, el momento para hacerlo es al final del primer trimestre a inicio del segundo entre las 9 y 17 semanas. Si éste revela más de 100.000 UFC/ ml de un único microorganismo considerado uropatógeno, es suficiente para el diagnóstico de BA. La presencia de más de una especie bacteriana así como bacterias que normalmente no causan BA, es indicativo de contaminación. En caso de contajes entre 10.000 y 100.000 UFC/ ml debe repetirse el cultivo.

En caso de un urocultivo negativo, el control se hará mensualmente con examen general de orina.

En caso de urocultivo positivo se dará el tratamiento antibiótico y se realizará control con urocultivo y examen general de orina a las 2 semanas de terminado el tratamiento, y continuará con urocultivo y examen general de orina mensuales durante el resto del embarazo. La persistencia de un urocultivo positivo después del tratamiento sugiere infección del parénquima renal. [55]

Tratamiento:

Tanto en las Cistitis como en las Pielonefritis, el tratamiento empírico debe iniciarse inmediatamente antes de disponer el resultado del urocultivo y antibiograma. Se debe valorar el riesgo del fármaco para el feto y la tasa de resistencia del centro hospitalario debido a que puede diferir de un centro a otro, y lo que es más importante, puede cambiar a través del tiempo en una misma población, por lo tanto es de gran importancia en la elección del esquema terapéutico cuando se inicia en forma empírica en espera del cultivo.

Se pueden dividir 2 grupos de antibióticos:

1. Sin efectos nocivos conocidos sobre el desarrollo embrionario:
- ✓ Aminopenicilinas.
- ✓ Cefalosporinas.
- ✓ Penicilinas.
- ✓ Carboxipenicilinas.
- ✓ Monobactámicos.

2. Con efectos nocivos, por lo tanto están estrictamente contraindicados:
- ✓ Aminoglucósidos.
- ✓ Tetraciclinas.
- ✓ Quinolonas.
- ✓ Acido nalidixico.

En el caso de los siguientes fármacos, de destacan algunas particularidades con respecto a su uso:

- ✓ Trimetoprima/ Sulfametoxazol: está contraindicadoen el 1º Trimestre y después de las 28 semanas.
- ✓ Nitrofurantoína y Sulfamidas: contraindicados en el 3º Trimestre.
- ✓ Cloranfenicol: contraindicado antes de las 12 semanas y después de 28 semanas.

En cuanto a la duración del tratamiento en el embarazo, deben evitarse las pautas cortas de tratamiento ya que su eficacia no está adecuadamente evaluada y el riesgo es elevado.

Esquema de tratamiento de las IU durante el embarazo:

<u>BA o cistitis</u>

1º Trimestre:

1ª opción:

Amoxicilina/ Clavulanato 875/ 125 mg (VO c/ 12 hrs. por 7- 10 días) ó
Ampicilina/ Sulbactan 375 mg (VO c/12 hrs. por 7- 10 días) ó
Cefalexina 500 mg (VO c/ 6 hrs. por 7- 10 días).

2ª opción: alternativa o alergia a betalactámicos.

Nitrofurantoína 100mg (VO c/ 6 hrs. por 7- 10 días). Debe evitarse en el último trimestre.

2º trimestre: Se utilizan los mismos antibióticos y con mismo esquema ó
Trimetoprima/ Sulfametoxazol 80 mg (VO c/ 12 hrs. por 7 días).

3º trimestre:

Ampicilina/ Sulbactan, Amoxicilina/ Clavulanato o Cefalexina con los mismos esquemas citados anteriormente.

Pielonefritis.

1º, 2º, 3º trimestre:
Amikacina 1 gr (IV c/ 24 hrs.) más Ceftriaxona 1gr (IV c/ 24 hrs.).

Esquema alterno:
Claritromicina 500 mg (IV c/ 12 hrs.) más Amikacina 1 gr (IV c/ 24 hrs.).

En la pielonefritis aguda: la hospitalización de la paciente tiene como objetivo manejar la infección y vigilar la presencia de posibles complicaciones obstétricas. Se debe realizar:

- ✓ Valoración obstétrica. Exploración vaginal y Test de Bishop, monitorización de la frecuencia cardiaca fetal y dinámica uterina, ecografía para valorar estado fetal.
- ✓ Hemograma, proteína C reactiva, función renal y electrolitos.
- ✓ Hemocultivo y urocultivo previo al tratamiento.
- ✓ Monitorización periódica de signos vitales.
- ✓ Hidratación venosa para conseguir diuresis > 30 ml/ hora.
- ✓ Correcto balance hídrico.
- ✓ Iniciar inmediatamente el tratamiento antibiótico de forma empírica.
- ✓ Es conveniente realizar ecografía renal.
- ✓ Control de posibles complicaciones.

Cuando la paciente esté apirética 48- 72 hrs., se pueden cambiar los antibióticos intravenosos a vía oral, y valorar el alta hospitalaria y completar en forma ambulatoria el tratamiento durante 14 días. Si persiste la fiebre 48- 72 hrs. Se debe excluir una obstrucción de la vía urinaria y/ o un absceso renal o perinefrítico por medio de una ecografía renal.

Se debe realizar urocultivo de control 1- 2 semanas tras finalizar el tratamiento y luego mensualmente hasta el parto. [1, 54, 55, 56,57]

3.7.2. NEUMONÍA.

El término neumonía designa un concepto clínico-patológico en el que existe un proceso inflamatorio del tejido pulmonar, con predominio en los bronquiolos terminales y los espacios alveolares, que es consecuencia de la invasión de un agente infeccioso viral o bacteriano. La expresión clínica de una neumonía incluye los siguientes signos y síntomas: fiebre de presentación aguda, síntomas respiratorios como tos seca o productiva de esputo purulento, dolor torácico, disnea y síntomas generales. En la exploración física se encuentran estertores alveolares o ruido respiratorio anormal. La radiografía de tórax generalmente muestra un nuevo infiltrado alveolar y en los estudios de laboratorio hay leucocitosis con neutrofilia, incremento de formas en banda y elevación de los indicadores de respuesta inflamatoria aguda, como la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular.

En la mujer embarazada, la neumonía es la causa más frecuente de infección grave no obstétrica. El cuadro presenta datos clínicos atípicos, tiene un curso más grave y es más difícil de tratar que en la mujer no embarazada. Los cambios inmunológicos y fisiológicos (Tabla 8) que ocurren en el embarazo pueden comprometer la habilidad de la madre para responder a la infección y además hay que considerar la salud del feto.

La neumonía es la infección respiratoria más grave y de mayor mortalidad en la población general. De acuerdo con los datos del Sistema Nacional de Información en Salud, en México durante el año 2003 las infecciones respiratorias bajas (influenza y neumonía) ocuparon la octava causa de la mortalidad general, con 2.2% del total de defunciones.

El diagnóstico se basa en la presencia de un cuadro clínico y de una lesión en la radiografía de tórax compatible con una neumonía. Disnea, fiebre y tos son signos clínicos que ayudan al diagnóstico en pacientes adultos sanos sin enfermedad cardiopulmonar previa, pero en la mujer embarazada, el diagnóstico incorrecto es frecuente. La dificultad del diagnóstico de neumonía durante la gestación refleja la complejidad de distinguir entre síntomas relacionados con cambios fisiopatológicos y síntomas de enfermedad. Las pacientes por sí mismas pueden atribuir los síntomas de neumonía al embarazo y diferir la evaluación o consulta. La disnea es un síntoma común en la mujer embarazada, pero la disnea fisiológica empieza temprano en el transcurso de la gestación, mejora, además que no interfiere con la vida diaria y rara vez ocurre en reposo. El malestar torácico puede ocurrir en los últimos meses del embarazo, posiblemente debido a los efectos mecánicos del útero sobre el diafragma. Otras posibles causas de disnea en las embarazadas pueden ser: asma, embolismo pulmonar, embolismo por líquido amniótico, embolismo aéreo y neumonitis por aspiración.

La tos generalmente no es un síntoma en el embarazo y siempre debe hacer sospechar al médico de una causa subyacente. Los estertores crepitantes en las bases pulmonares pueden escucharse ocasionalmente en mujeres gestantes, presumiblemente debido a la presencia de atelectasias que se producen por la elevación del hemidiafragma que comprime los campos pulmonares inferiores.

Un diagnóstico firme de neumonía puede ser hecho, sólo con la evaluación de una radiografía de tórax. La radiografía postero-anterior de tórax puede realizarse sin riesgos para el binomio madre-hijo y no se requiere tener una radiografía lateral. El diagnóstico diferencial de infiltrado alveolar en el embarazo incluye: edema pulmonar no cardiogénico en pre-eclampsia y eclampsia; edema pulmonar secundaria a los agentes tocolíticos; neumonitis por aspiración y con menos frecuencia, puede ser debido a la presencia de coriocarcinoma con metástasis pulmonares que simulan focos neumónicos.

El diagnóstico microbiológico es más difícil y no se alcanza en la mayoría de los casos. El aislamiento e identificación del microorganismo patógeno responsable de la neumonía de un paciente es el fundamento del diagnóstico y permite establecer el tratamiento correcto. Deben realizarse todos los esfuerzos para conseguir muestras adecuadas de secreciones bronquiales o pulmonares antes de iniciar el tratamiento antibiótico, ya que una vez iniciado se reduce la utilidad del cultivo. Siempre se deben obtener hemocultivos, una adecuada muestra de esputo y líquido pleural si hay derrame.

Tratamiento.

Hay que medir los riesgos de la infección en relación con los riesgos de los efectos adversos de los fármacos a utilizar, tanto en el feto como en la madre, antes de decidir el tratamiento antibiótico, sobre todo cuando las opciones de tratamiento son limitadas, es incierta la posibilidad de eventos adversos de las drogas y se trata de una infección potencialmente severa, si no es tratada adecuadamente.

Antimicrobianos.

Las penicilinas, macrólidos y las cefalosporinas son los más recomendados y tienen seguridad en el embarazo. Hay que evitar administrar quinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol y componentes de las sulfas, ya que están contraindicados en el embarazo. En los casos probables de neumonía por Fiebre Q, los macrólidos son una buena alternativa a las tetraciclinas en la mujer embarazada. En neumonía por aspiración, con sospecha de anaerobios como Bacteroides sp, la amoxicilina con ácido clavulánico es una alternativa útil en relación al metronidazol. La mayoría de las infecciones por gramnegativos pueden ser tratadas con cefalosporinas. Los aminoglucósidos pueden utilizarse si hay una sólida indicación, manteniendo en mente la potencial toxicidad al nervio auditivo en el feto. La vacuna contra neumococo no se recomienda en el embarazo ni en la lactancia.

Antivirales.

No se recomienda amantadina en el embarazo para tratar influenza y tampoco la vacuna contra influenza debido al bajo riesgo de morbilidad y mortalidad materna más los efectos inciertos de la vacuna sobre el feto.Para neumonía por varicela en el embarazo se prefiere el aciclovir IV, aun cuando la droga no está autorizada en el embarazo es mayor el beneficio del tratamiento en relación a los efectos adversos del fármaco en la madre y en el feto.

Antifúngicos.

En vista de los pocos casos reportados de neumonía por hongos, el tratamiento óptimo para esta condición es desconocido. La amfotericina B se ha utilizado en casos de riesgo de infección diseminada por coccidioidomicosis en el tercer trimestre del embarazo o en el posparto inmediato.

La neumonía en el embarazo es una entidad clínica rara, por lo que no hay estudios comparativos para identificar los factores de riesgos durante el embarazo o incluso para identificar si hay diferencias en la neumonía de la embarazada con las no embarazadas.

Las evidencias actuales no sugieren diferencias y no hay una evidencia convincente de que los cambios documentados en el sistema inmune durante el embarazo ocasionen una inmu-nosupresión significativa que incremente la susceptibilidad a infecciones del tracto respiratorio. Las estrategias de tratamiento desarrolladas para las mujeres adultas no embarazadas pueden de esta manera ser aplicadas ampliamente en la mujer embarazada con modificaciones en la prescripción, considerando los efectos tóxicos que pudieran verse en el feto. [13, 58,59]

Tabla 8.- Cambios inmunológicos y fisiológicos en el embarazo que favorecen el desarrollo de neumonía. (Tomada de Crescencio R. M. A , Soto H. J. L.; Neumonía durante el embarazo; *Perinatol Reprod. Hum.;* 2007.)

1. Alteración en la inmunidad celular:	• Disminución en la respuesta de proliferación de linfocitos (especialmente durante el segundo y tercer trimestre del embarazo). • Disminución de la actividad de las células NK. • Disminución en el número de linfocitos T CD4 circulantes. • Reducción de la actividad citotóxica linfocitaria. • Producción por el trofoblasto de sustancias que bloquean el reconocimiento materno de antígenos de histocompatibilidad fetal. • Inhibición de la función inmune mediada por células por la progesterona, gonadotropina coriónica humana, alfa feto proteína y cortisol.
2. Alteraciones anatómicas:	• El crecimiento del útero causa elevación del diafragma por más de 4 cm y comprime la caja torácica. • Hay un aumento de más de 2 cm en el diámetro transverso del tórax e incremento de 5 a 7 cm en la circunferencia de la caja torácica.
3. Alteraciones pulmonares:	• Disminución de la habilidad de la madre para eliminar secreciones. • Disminución de la capacidad residual funcional. • Aumento en el consumo de oxígeno. • Aumento de la circulación pulmonar.
4. Otros factores de riesgo:	• La intervención obstétrica y anestésica, la intubación endotraqueal y los riesgos relacionados a la posición, incrementan la posibilidad de neumonía por aspiración. • Anemia. • Historia de asma. • Uso de betametasona para maduración pulmonar. • El uso de agentes tocolíticos puede ocasionar edema pulmonar. • Tabaquismo.

3.7.3. HIPERTENSIÓN.

Fisiopatología.

La fisiopatología de la hipertensión aguda del embarazo se basa en los siguientes aspectos:

1.- Enfermedad arteriolar, causando hipertensión y reduciendo el flujo sanguíneo uterino.

2.- Reactividad vascular alterada, por lo que la gestante que es normalmente resistente a los agentes presores, tiene una sensibilidad aumentada.

3.- Alteración metabólica generalizada, las pacientes con preclampsia moderada son incapaces de controlar la sobrecarga de sodio lo que es debido a una alteración de la función renal.

4.- Función renal comprometida, por el descenso del filtrado glomerular, ya que la preclampsia con su glomeruloendoteliosis, desciende la función glomerular y el filtrado.
.
5.- Alteración del comportamiento vascular con disminución real de la volemia, esta aumenta en la gestación hasta un 50-70%, excepto en la eclampsia y en la preclampsia grave.

6.-Alteraciones en el sistema nervioso central, que incluyen un aumento en la iritabilidad con contracciones clónicas y convulsiones generalizadas, que definen a la eclampsia.

7.- En eclampsia y en preclampsia grave hay un importante desequilibrio catabólico, con un balance negativo para el nitrógeno.

Diagnóstico.

El diagnóstico de la toxemia tiene tres importantes puntos de vista:

1. Diagnóstico de la toxemia, con sus subgrupos de preclampsia y eclampsia.

2. Diagnóstico diferencial, con la hipertensión crónica y con nefropatía.

3. La diferente presentación de la toxemia en dos poblaciones, las primíparas jóvenes y las multíparas mayores.

La hipertensión aguda se desarrolla progresivamente desde preclampsia leve hasta preclampsia grave y eclampsia y depende de muchos factores que incluyen las características especiales de la paciente.

Preclampsia leve.

Criterios diagnósticos:
Es necesaria la presencia de uno o más de estos signos después de la semana 24.

1. Aumento de la presión sistólica hasta 140 o incremento de 30 mm Hg sobre la presión sistólica normal.
2. Aumento de la presión diastólica hasta 90 o incremento en 15 mm Hg.
3. Proteinuria.
4. Edema en manos o facial.

El diagnóstico solo puede hacerse con la presencia del edema, en el desarrollo de la hipertensión aguda existe una secuencia patogénica; en primer lugar, edema; después, aumento de la presión arterial, y posteriormente, la proteinuria. Si esta cronología no se respeta, el diagnostico es cuestionable.

El valor de referencia de las presiones sistólica y diastólica es desde el cual debe valorarse cualquier aumento. Los valores de tensión arterial son variables, y puede reflejarse la existencia de vasopasmos o de patrones de actividad. El diagnóstico del edema puede realizarse clínicamente por un incremento mayor de 1 Kg por semana. El diagnostico clínico puede establecerse con un incremento de peso de 2.5 Kg en un periodo corto de tiempo, usualmente no hay otros síntomas.

Encontramos útil la prueba del cambio de decúbito en el diagnostico de gestación normal. Es importante practicarlo en las primigravidas con hipertensión crónica de base a partir de las semanas 22 a 24. La paciente ha de tenderse en decúbito lateral, con el maguito aplicado a su brazo; se procede a la lectura y se la coloca en decúbito supino, y se procede a una nueva lectura inmediata y otra a los 5 minutos. La prueba es positiva cuando se produce un aumento tensional diastólico superior a 20 mmHg al rotar a la paciente a decúbito supino. Hemos encontrado pacientes con prueba de cambio de decúbito positivas que se han negativizado después de aumentar el reposo en cama. Hay diferencias tensionales significativas dependientes de la postura de lectura (de pie, sentada, decúbito lateral), y la única estable es en decúbito lateral.

Preclampsia grave.

Criterios diagnósticos:
1. Presión sistólica de 160 o diastólica de 110.
2. Proteinuria superior a 5 g/24 hrs.
3. Oliguria.
4. Alteraciones cerebrales o visuales.
5. Edema pulmonar o cianosis.

La paciente con hipertensión tienen mayor probabilidad de desarrollar hipertensión aguda en el embarazo. Signos; incrementos ponderales superiores a los 2.5-3 Kg por semana, cefaleas, dolor epigástrico, alteraciones visuales y convulsiones.

Existe frecuentemente hiperreflexia y pueden aparecer espasmos digitales en manos y pies, que anuncian irritación del sistema nervioso central. En estos momentos ha de practicarse una oftalmoscopia y si aparecen hemorragias retinianas son un pésimo signo, el laboratorio revela electrolitos normales, el acido úrico esta elevado, el estriol urinario puede estar disminuido, y el hematocrito estará elevado, indicando hemoconcentración y descenso de la volemia.

Una paciente con preclampsia grave puede estar más gravemente enferma que una con eclampsia leve, las complicaciones que han de evitarse a toda costa son:

1. Accidente vascular cerebral materno.
2. Abruptio placentae, con hipofibrinogenemia o sin ella o coagulación intravascular diseminada.
3. Muerte fetal.

<u>Eclampsia.</u>

Criterios diagnósticos:

1. Edema.
2. Hipertensión.
3. Proteinuria.
4. Convulsiones generalizadas.

En la eclampsia se presenta la triada de edema, hipertensión y proteinuria, en pacientes con convulsiones generalizadas. La paciente eclámptica o preclamptica grave ha de ser tratada como una urgencia médica grave, y necesita la máxima prioridad en la asistencia, así como un equipo médico especializado. Por lo que debe inducirse el parto en un momento razonable próximo.

En la eclampsia, las convulsiones son clonicotonicas generalizadas y pueden producirse en cualquier momento, incluso durante el sueño. La convulsión acaba en coma, y cuando la paciente despierta no recuerda la convulsión y esta confusa. La tensión arterial es superior a 160/110 mmHg, y el pulso es fuerte y tenso. Se suele observar taquipnea y ligera hipertermia, además existe oliguria y posible hematuria.

Complicaciones de preclampsia grave-eclampsia.

"Abruptio Placentae".
Desprendimiento de una placenta que se asocia a un aumento de la tensión arterial, puede ser parcial o total y provoca secuelas hipertensivas.

Hipofibrinogenemia.
Deposito de fibrina que altera los valores de los factores de la coagulación. El tratamiento son los crioprecipitados y la terminación del embarazo. En una intervención se corre el riesgo de una hemorragia masiva.

Hemolisis.
Se manifiesta por ictericia secundaria a lesión hepatocelular, por lo que destruye lo hematíes y los pigmentos se acumulan en los depósitos corporales.

Hemorragia cerebral.
Es la principal causa de muerte en las toxemicas, y puede evitarse con el uso adecuado de la medicación antihipertensiva, para controlar la tensión arterial y la reactividad vascular.

Anomalías oftalmológicas.
Suelen asociarse con un desprendimiento completo bilateral de la retina, causante de ceguera.

Edema pulmonar.
Complicación rara y grave, suele tratarse como una insuficiencia cardiaca, con digitalización adecuada, restricción de líquidos y flebotomías si es necesario.

Lesión renal.
Produce una glomeruloendoteliosis que es reversible después del parto. Además hay un estrechamiento luminal de los capilares glomerulares por un engrosamiento citoplasmático en las células endoteliales, con presencia de depósitos osmofilos subendoteliales, y sin alteraciones en la membrana basal. No hay proliferación de la célula en contacto con esta última. Y es solo detectable por microscopia electrónica.

Lesión hepática.
Es consecuencia de la necrosis periportal provocada por los vasospasmos y en ocasiones provocan hemorragias subcapsulares y roturas hepáticas. Por lo que se alteran en su totalidad las enzimas hepáticas y permanecen altas por largo tiempo.

Traumatismos y aspiraciones.
Durante la convulsion, la paciente puede lesionarse o puede producirse una aspiración. Las autolesiones suelen restringirse a mordeduras de lengua y otras lesiones intraorales sin graves consecuencias. Para la aspiración en las preclampticas graves y eclámpticas es conveniente administrar antiácidos cada tres horas con el fin de reducir la neumonía en caso de que se produzca.

Problemas fetales.
El vasopasmo y el descenso de la volemia disminuyen la irrigación uterina, por lo que pueden provocar infartos placentarios y malnutrición fetal, que reduciran finalmente el peso del neonato. Las eclámpticas llegan a parir hijos con un déficit ponderal de 400 a 700 g.

Actividad uterina.
Incremento de la actividad uterina, en pacientes afectadas de eclampsia. En condiciones normales, el útero se halla en reposo relativo antes de la semana 30 y la facilidad con la que se produce el parto en las preclampticas-eclampticas se debe al aumento de la actividad contráctil.

La paciente que esta afectada con hipertensión crónica o nefropatía y desarrolla hipertensión aguda resulta estar mas enferma. Se ha demostrado que la eclampsia no causa hipertensión residual ni tampoco nefropatía. Pacientes con historia familiar y antecedentes personales de hipertensión desarrollan hipertensión con mayor frecuencia, ya que es conocida la existencia de factores genéticos y bases orgánicas que la condicionan. El diagnóstico mas preciso de hipertensión crónica y nefropatía lo proporciona la biopsia renal posparto. Para evaluar el estado renal se practica una punción-biopsia a cielo abierto en el curso de la cesárea mediante una aguja de punción mamaria.

Por otro lado estas son las características más comunes de las enfermas mas propensas para desarrollar hipertensión aguda del embarazo:

1. Son generalmente primigravidas.
2. Suelen ser jóvenes, característica de las gestantes adolescentes.
3. Es mas frecuentes en pacientes indigentes o de clase socioeconómica baja.
4. La prevalencia aumenta al aproximarse el término.
5. Son factores predisponentes los embarazos múltiples, la diabetes, enfermedades renales, hipertensión crónica, multiparidad, mola hidatídica y el hidramnios.
6. Ingesta insuficiente de proteínas.

La hipertensión aguda del embarazo se observa generalmente en primigravidas jóvenes, pero también afecta a multíparas, especialmente aquellas que tienen patologías cardiovascular y renal de base.

Tratamiento.

El tratamiento consiste en seguir estrictamente los pasos que a continuación se desarrollan:

1. Internar inmediatamente a la paciente diagnósticada con un cuadro de preclampsia grave o eclampsia.
2. Tener una supervisión médica constante.
3. Mantener cuidados intensivos y especiales constantes.
4. Administrar sulfato de magnesio en una dosis de 4g en caso de un ataque en un tiempo de 10 min y luego 1 g/hora a través de una bomba de infusión.
5. Administrar el antihipertensivo apresolina en caso de que la presión diastólica supere los 110 mmHg.
6. Inducir lo más pronto posible el parto induciendo independientemente del cuello una cesárea.

Profilaxis.

El mejor tratamiento es evitar las formas graves del proceso. No se cree posible la prevención de los cuadros leves. Una vez establecido el diagnóstico de preclampsia, es imperiosa la hospitalización de la paciente. El mejor ejemplo de profilaxis es el de Corkill quien observo que los cambios en las pacientes no residían en la atención medica, sino en la hospitalización precoz, además si el diagnostico se hace de forma ambulatoria no se debe realizar tratamiento antihipertensivo o diurético. En base a un experimento se demostró que la hidroclorotiacida no altera la incidencia de la preclampsia. Los diuréticos provocan un déficit asintomático de potasio, por lo que se produce un aumento del sodio y un descenso del potasio intracelular. Los diuréticos producen un efecto contraproducente potenciando las alteraciones celulares básicas subyacentes en la patogenia toxemica. La tiacida atraviesa la barrera placentaria y provoca hiperglucemia fetal, e incluso puede llegar a destruir las células de los islotes pancreáticos. La única indicación de tratamiento diurético en las enfermas con preclampsia grave es en la insuficiencia cardiaca. No existe ninguna otra indicación para los diuréticos durante la gestación.

Instrucciones para prevenir la hipertensión aguda en el embarazo:

1. Dieta equilibrada rica en proteínas.
2. Reposo en cama, al menos una hora diaria.
3. Frecuentes visitas prenatales.
4. Ha de practicarse prueba de cambio de decúbito en cada visita anteparto.

Tratamiento precoz.

Es esencial que durante el embarazo se mantenga una dieta equilibrada y rica en proteínas. Para un balance positivo de nitrógeno es imprescindible un aporte diario de 1g de proteínas por cada Kg de peso. Por lo que puede aplicarse el siguiente régimen en caso de retención de liquidos.

a) Disminución de la ingesta de sal, utilizando alimentos frescos y congelados.

b) Aumentar el reposo en cama.

c) Administrar fenobarbital a dosis bajas.

d) Realizar un registro diario de peso.

Preclampsia leve.

La preclampsia leve requiere el siguiente tratamiento:

1. Hospitalización prescindible.
2. Reposo absoluto en cama, en posición de decúbito lateral.
3. Dieta equilibrada en la ingesta de proteínas.
4. Administrar fenobarbital, 30 mg cuatro veces al día como sedante y para el correcto reposo en cama de la paciente.
5. Registro diario de peso.
6. Control de balance hídrico, para asegurar una diuresis adecuada.

Preclampsia grave.

El tratamiento de la preclampsia grave sin hiperreflexia consiste en lo siguiente:

1. Hospitalización.
2. Reposo en cama.
3. Dieta que incluya 72-100g diarios de proteínas, si se somete a sobrecarga de sal, la paciente retendrá sodio y empeorara el cuadro por la lesión renal existente.
4. Administrar fenobarbital cuatro dosis de 30 mg/día para sedación.
5. Registro diario de peso.
6. Balance hídrico con control de ingestas y pérdidas.
7. Control de tensión arterial cada 4 hrs.
8. Determinaciones básicas de laboratorio con hematocritos seriados.

9. Diuresis diaria, con control de proteinuria, estrioluria y creatinina.

10. Monitorización no estresante y controles de cinética fetal.

Con este régimen terapéutico la enfermedad puede responder de tres maneras:

1. Diuresis en 24-48 hrs, que disminuye la tensión arterial y provoque la pérdida de mas de 2 kg.

2. Diuresis escasa y mínimo o inexistente descenso de la tensión arterial, por lo que ha de inducirse el parto.

3. Descenso de la tensión arterial, pero escasa diuresis en 48 hrs.

Determinaciones de laboratorio así como monitorización no estresante, EGO, biometría fetal y amniocentesis para valorar la maduración pulmonar. Se han tratado más de 50 pacientes con hidrocortisona para acelerar la maduración pulmonar y no se ha observado ninguna alteración de la tensión arterial. La razón es acelerar la actividad del surfactante pulmonar y prevenir el distress respiratorio del neonato.

En la preclampsia grave con hiperreflexia:

1. Se aplica el régimen antes expuesto.

2. Se añade sulfato de magnesio intravenoso a través de una bomba de infusión, a dosis de 4-6g/10-20min, seguida de una dosis de 1g/hora.

3. Control de reflejos cada 4 horas.

4. Control de diuresis horaria.

5. Bajo ninguna circunstancia no administrar ningún diurético.

6. La medicación antihipertensiva solo se utiliza si la presión diastólica es superior a 100 mmHg.

En este caso se utiliza la hidralacina como profilaxis del accidente cerebral agudo, a dosis de 5 mg en inyección intravenosa inicial y dosis de mantenimiento de 100 mg en 250 ml de suero fisiológico con perfusión controlada para regular la presión arterial. Importante no disminuir la presión diastólica por debajo de 85 mmHg a fin de evitar sufrimiento fetal, por lo que se debe proceder a la inducción del parto en cuanto la actividad uterina y las condiciones del cérvix lo permitan. La infusión intravenosa de oxitocina comenzando con 2 ml/min, y si la paciente no ha parido antes de 12 horas se practicara cesárea.

Eclampsia.

La enferma se considera como grave, por lo que precisa tratamiento inmediato y vigilancia intensiva para el feto y para la madre. Se producen convulsiones por lo que durante estas ha de usarse un depresor lingual almohadillado para evitar el traumatismo oral. La convulsión ha de controlarse mediante sulfato de magnesio a dosis de 4-6 g en 5-10 min, no usar Valium, amital sódico ni otras medicaciones que depriman al feto o a la madre. Después de la convulsión se procederá a:

1. Intubación y aporte apropiado de oxigeno.
2. Posición de Trendelenburg.
3. Aspiración de las secreciones.
4. Si existe repleción gástrica, se aspirara mediante una sonda nasogastrica y después administrar antiácidos suficientes.
5. Iniciar una perfusión intravenosa con suero dextrosado al 5% para reponer la diuresis y las perdidas inespecíficas. Nunca bajo ninguna circunstancia administrar diuréticos.
6. Colocar una sonda vesical continua y control del balance hídrico.
7. Realizar determinaciones de proteinuria, creatinuria y estrioluria en orina de 24 horas, además de determinaciones periódicas del hematocrito cada 6-8 hrs y se controlaran también el BUN, la creatinina sérica, electrolitos y enzimas hepáticas.
8. Es conveniente realizar una radiografía de tórax para descartar la aspiración.

Después de la convulsión.

1. Mantener infusión intravenosa de sulfato de magnesio, a dosis de 1 g/ hora en suero dextrosado al 5%.
2. Disponer de gluconato cálcico o cloruro de calcio para una eventual sobredosis de sulfato de magnesio, administrarlo a una dosis de 1 g vía IV.
3. Control intensivo con vigilancia horaria de diuresis, de reflejos y de ritmo respiratorio.

Parto en la eclampsica.

Las indicaciones del parto en la eclampsica son principalmente fetales. Tomar una muestra de líquido amniótico para descartar la presencia de meconio y determinar el surfactante. El estrés de la convulsión y la enfermedad en si aceleran la aparición del surfactante. Si se trata de eclampsia o preclampsia grave, el parto ha de inducirse razonablemente pronto, sin necesidad de esperar 24-48 horas la estabilización del cuadro. Las pacientes pueden ser inducidas mediante oxitocina intravenosa y amniotomia. La cesárea está indicada cuando los fetos son muy prematuros. Todo feto de menos de 1.200-1.500 g es candidato a cesárea. Hay que evitar los barbitúricos y otros narcóticos durante el parto por la depresión fetal que producen, las anestesias de tipo bloqueo central están contraindicadas en la eclampsia y en la preclampsia grave, por ejemplo, la raquídea, la cual, asociada al descenso de la volemia , puede provocar una hipotensión grave con sufrimiento fetal e hipoxia. Es suficiente con un bloqueo de pudendos o simple anestesia local para el parto vaginal, y en caso de cesárea, preferimos la anestesia general.

Pronóstico.

El pronóstico esta en relación con múltiples factores como el tiempo de gestación y la precocidad y gravedad de la preclampsia que son los que determinan el pronostico materno-fetal.

Preclampsia leve: No debe variar sustancialmente el pronóstico del embarazo normal.
Preclampsia grave: La mortalidad materna y fetal se aproximan mucho a las de la eclampsia.

Complicaciones principales:
Evitar la aparición de DPPNI, de discrasias sanguíneas y de ACUA maternos, la prematuridad es inevitable.

Pronostico a largo plazo:
El pronóstico es bueno debido a la inexistencia de hipoxia ante parto e intraparto.

Pronostico materno:
El pronóstico materno es bueno y no deben producirse secuelas vasculocerebrales o renales. Esta enfermedad no condiciona el posterior desarrollo de hipertensión crónica. Hay ciertas pacientes con predisposición genética para la eclampsia, en algunas, el feto actúa como factor desencadenante, en otras, es la propia dotación genética materna la que lo produce, y en otras, el mecanismo es mixto. [44, 49, 51]

3.7.4. ENFERMEDADES PULMONARES.

Asma.

El asma es una de las principales patologías pulmonares que deben tratarse con agonistas beta 2 (salbutamol o terbutalina cada 4-6 horas por vía inhalatoria) durante el embarazo. Estos agentes facilitan la relajación del músculo liso, el aclaramiento mucociliar y disminuyen la liberación de sustancias mediadoras. En aquellas pacientes que persisten los síntomas se debe administrar cromoglicato teniendo en cuenta que son necesarios varios días para conseguir niveles terapéuticos.

También se puede administrar prednisona oral 40 mg una vez al día siguiendo con corticoides por vía inhalatoria.
La neumonía puede estar causada por Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae y Legionella pneumophila. Según el microorganismo sospechoso debe elegirse el tratamiento antibiótico. La neumonía por Micoplasma pneumoniae debe tratarse con eritromicina.

Tuberculosis.

En los últimos años se ha iniciado un resurgimiento de la tuberculosis. Si no existe enfermedad activa la profilaxis se debe reservar para después del parto, o como mucho iniciarla en el segundo trimestre de embarazo con isoniazida. Si existe enfermedad activa el tratamiento consiste en isoniazida, rifampicina y etambutol.

La combinación de isoniazida y etambutol es de elección durante el embarazo; la duración del tratamiento se debe prolongar 18 meses. La combinación de isoniazida y rifampicina sólo dura 9 meses, pero existe el riesgo de malformaciones fetales causadas por la rifampicina. [32]

3.7.5. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

Las pacientes cardiópatas se clasifican por su grado de funcionalidad según la New York Heart Association. Las de clase I y II no presentan limitaciones en su actividad y pueden llevar bien su embarazo. Las de clase III y IV presentan una limitada capacidad física, por lo que es desaconsejable el embarazo hasta que no hayan pasado a la clase I o II a través de tratamiento farmacológico o quirúrgico.

Los objetivos del tratamiento de las pacientes cardiópatas embarazadas va encaminado a:

- ✓ Evitar una ganancia de peso excesiva y el edema: para ello se debe restringir la ingesta de sal en la dieta.
- ✓ Evitar el ejercicio físico extenuante y la hipoxia tisular, especialmente de la circulación uteroplacental.
- ✓ Evitar la anemia, ya que con ella, la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre desciende; ello se debe compensar con un incremento de la actividad cardiaca.

Durante el parto, la sedación y la analgesia epidural se debe establecer bien pronto para evitar un incremento del gasto cardiaco. En el caso de endocarditis bacteriana subaguda, es necesaria la profilaxis antibiótica con ampicilina y gentamicina, iniciándola en el momento del parto y manteniéndola durante 48 horas postparto.

Tromboembolismo.

Durante el embarazo el retorno venoso desde las extremidades está reducido debido a la compresión que ejerce el útero sobre las venas pélvicas, al aumento de la concentración de factores de coagulación y a la disminución de la actividad fibrinolítica.
El tromboembolismo obliga a iniciar el tratamiento con heparina rápidamente para prevenir la extensión del trombo, restaurar el flujo de la vena y reducir el riesgo de tromboembolismo pulmonar.

Las recomendaciones sobre las dosis no están claramente establecidas para la embarazada, aunque se inicia el tratamiento siguiendo la misma pauta que en las no gestantes. Se puede iniciar con un bolus de 70-80 U/kg y simultáneamente iniciar una perfusión a una velocidad de 15-17 U/kg/hora. La duración del tratamiento intravenoso debe continuar durante 5-7 días y continuar, ajustando dosis, con heparina por vía subcutánea. Las heparinas de bajo peso molecular pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento del tromboembolismo en el embarazo. Prácticamente no atraviesan la placenta y no afectan al feto y presentan la ventaja de la administración 1-2 veces al día sin ser necesaria la monitorización.

En el momento de inicio de las contracciones uterinas se debe suspender el tratamiento y esperar un mínimo de 4-6 horas hasta el parto para reducir el riesgo de hemorragia materna. A continuación, y tras la estabilización de la madre, se debe reiniciar el tratamiento anticoagulante con heparina o con warfarina, pues aunque está contraindicada durante el embarazo por su teratogenicidad, su uso es seguro durante la lactancia.Las pacientes con factores de riesgo para desarrollar un tromboembolismo deben recibir heparina de forma profiláctica durante todo el embarazo. [34, 37]

3.7.6. ENFERMEDAD TIROIDEA.

Hipertiroidismo.

La situación más habitual es que el hipertiroidismo exista antes del embarazo, pero puede iniciarse durante el mismo. La enfermedad de Graves tiene carácter autoinmune y se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos que estimulan la producción de tiroxina (T3) y triyodotironina (T4). Es importante tratar esta enfermedad durante el embarazo para prevenir la morbimortalidad materno-fetal. El fármaco de elección es el propiltiouracilo aunque atraviesa la barrera placentaria. La dosis oral inicial es de 100-150 mg/8 horas pero puede incrementarse hasta 250-300 mg/8 horas. El metimazol no sería de elección debido a su mayor potencia, semivida y capacidad para atravesar la placenta y por tanto mayor capacidad de inducir hipotiroidismo fetal. [64]

Hipotiroidismo.

Es una situación realmente infrecuente ya que las mujeres hipotiroideas normalmente no ovulan y son infértiles, pero en el caso de embarazo el riesgo de complicaciones maternas y fetales está aumentado. El tratamiento durante el embarazo consiste en la administración oral de tiroxina que debe iniciarse tan pronto como sea posible para normalizar la función tiroidea materna.

Es posible que las dosis de tiroxina sean superiores a las que se administran en no gestantes, por la capacidad metabólica de la placenta. [52]

3.7.7. INFECCIONES VAGINALES.

Gonorrea.

El tratamiento de la gonorrea asintomática en una gestante consiste en la administración única de 250 mg de ceftriaxona por vía intramuscular. Las pacientes deben recibir tratamiento para la infección por clamidia si no se ha realizado un cultivo y se desconoce si están infectadas. Se administra eritromicina 500 mg cuatro veces al día durante 7 días. En caso de alergia a betalactámicos se administra espectinomicina 2 g por vía intramuscular y eritromicina.

Sífilis.

El tratamiento durante la incubación de la sífilis y en sífilis de menos de 1 año de duración consiste en penicilina G benzoica. Si la sífilis es de más de 1 año de duración se administra esta pauta semanal durante 3 semanas seguidas.

Clamidiasis.

El tratamiento es la eritromicina. La pareja debe tratarse con tetraciclina o doxiciclina.

Vaginitis.

Las infecciones vaginales más comunes son las causadas por Tricomonas vaginalis, Candida albicans y Gadnerella vaginalis T. vaginalis es la causante de una enfermedad de transmisión sexual que debe tratarse con metronidazol (500 mg dos veces al día durante 7 días o 2 g en dosis única). En el primer trimestre de embarazo se sustituye por aplicaciones locales por la noche de povidona yodada durante una semana.

El tratamiento de elección para las infecciones por C. albicans es la nistatina administrada por vía oral o vaginal. G. vaginalis El gel de metronidazol puede constituir la alternativa para la administración durante el embarazo (dos veces al día durante 5 días o la clindamicina por vía intravaginal en forma de crema. [9]

3.7.8. TOXOPLASMOSIS.

La toxoplasmosis es una enfermedad benigna en general, pero la primoinfección durante la gestación puede producir defectos congénitos dependiendo del momento de la infestación.

Ante una sospecha de infección materna se inicia el tratamiento con espiramicina para reducir la posibilidad de infección fetal. Si existe infección fetal se inicia el tratamiento con pirimetamina (25 mg/día, nunca en el primer trimestre de embarazo por los problemas de teratogenicidad) y sulfadiacina (4g/día) en ciclos de tres semanas alternando con espiramicina. Junto a la espiramicina se administra ácido fólico.

3.7.9. DROGODEPENDENCIA.

Tabaco.

La nicotina inhalada durante el embarazo aumenta la frecuencia de aborto espontáneo, bajo peso al nacer, prematuridad y se ha relacionado con el síndrome de muerte súbita del lactante. Esta sustancia atraviesa la placenta libremente y llega a plasma fetal en una concentración que es el 15% de la materna. Tiene propiedades vasoconstrictoras que en último caso disminuye la oxigenación fetal.

Alcohol.

Los efectos del alcohol sobre el feto se traducen en un síndrome caracterizado por un crecimiento físico y un desarrollo neurológico anormal.

Marihuana.

El tetrahidrocannabinol es la principal sustancia activa contenida en la marihuana. Es altamente lipofílica y atraviesa la placenta de manera que las concentraciones plasmáticas fetal y materna son iguales. La marihuana durante el embarazo se ha asociado a retraso del crecimiento intrauterino, alteraciones neurológicas y a prematuridad aunque no a anormalidades congénitas mayores.

Cocaína.

Las complicaciones durante el embarazo incluyen abruptio placentae, aborto espontáneo, retraso del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y prematuridad.
Las anomalías congénitas descritas son atresia intestinal, del sistema nervioso central debidas a alteraciones vasculares.

Narcóticos.

La heroína y la metadona son los principales narcóticos usados durante el embarazo; no se han asociado a un incremento de las anormalidades congénitas, pero sí causa una gran morbilidad. Los efectos farmacológicos de los narcóticos, si se administran de forma continuada, se centran en crear una dependencia física tanto de la madre como del feto. Debido a las graves consecuencias para el feto, es desaconsejable iniciar una pauta de deshabituación durante el embarazo. [39]

3.7.10. EPILÉPSIA.

Las pacientes epilépticas que padecen con frecuencia convulsiones tienen mayor probabilidad de sufrir nuevas convulsiones durante el embarazo. Si no han presentado convulsiones durante el año anterior a la concepción, probablemente el riesgo de convulsiones es menor.

El principal riesgo del tratamiento de la epilepsia es la polimedicación que se asocia a un mayor riesgo de malformaciones que cuando se utiliza un solo fármaco.
De todos modos, debe tenerse en cuenta que las convulsiones por sí solas tienen un riesgo potencial de teratogenicidad (se produce una bradicardia fetal, hipoxia materna y fetal, acidosis y en algún caso trauma que puede afectar a la integridad de la placenta).

Los defectos del tubo neural descritos con mayor frecuencia para las pacientes epilépticas tratadas farmacológicamente se explican porque los fármacos anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) inducen el metabolismo hepático y disminuyen las concentraciones plasmáticas de folato; además, algunos de estos fármacos disminuyen la absorción del mismo.

Debido a este riesgo, en la actualidad se recomienda suplementar la dieta de las pacientes epilépticas embarazadas con 2-4 mg de folato al día. Por otra parte, el metabolismo hepático disminuye la concentración de vitamina K en el feto, lo cual se ha asociado a una disminución de la síntesis de factores de la coagulación como II, VII, IX y X. Por esto es necesario administrar vitamina K al neonato durante las primeras 24 horas de vida evitando la hemorragia intracraneal inducida por los anticonvulsivantes. [48, 52]

3.7.11. ANEMIA.

A partir del segundo trimestre de embarazo, se puede detectar anemia en la gestante debido al aumento del volumen plasmático, y por tanto dilución de la concentración de glóbulos rojos. El efecto de la anemia sobre el embarazo es variable. El deterioro materno no se observa hasta que la concentración de hemoglobina desciende a 4-6 g/dl; concentraciones 8g/dl se relacionan con pérdidas sanguíneas en el parto más abundantes, recuperación más lenta y mayor estancia hospitalaria.

La concentración de hemoglobina entre 10-11 g/dl pueden conducir a un retraso del crecimiento intrauterino. El déficit de hierro es la causa de casi el 75% de las anemias diagnosticadas en el embarazo. Las necesidades diarias de hierro para una gestante son superiores al aporte de la dieta, por lo que se debe administrar hierro durante este periodo (60 mg de hierro elemental tres veces al día).

El déficit de folatos es la causa del 20-22% de las anemias en el embarazo. Si la dieta es la adecuada, las necesidades de folatos están cubiertas. Para prevenir los defectos en el cierre del tubo neural se recomienda la administración profiláctica de ácido fólico, especialmente en aquellas mujeres que anteriormente ha tenido un hijo con este defecto.

La administración conjunta de hierro y ácido fólico en mujeres sanas durante el embarazo para mejorar la concentración de hemoglobina, no ha demostrado ser tan efectiva como la administración de hierro sólo.

El déficit de vitamina B12 durante el embarazo sólo se ha observado en casos de hábitos dietéticos peculiares o en síndromes de malabsorción. [38]

3.7.12. TRASTORNOS PSICOSOMÁTICOS.

La depresión es el principal problema psiquiátrico que aparece durante el embarazo y el puerperio. Los factores de riesgo para desarrollar una depresión son: historia previa de depresión, historial familiar, situación social desfavorable o embarazo no deseado.

Si los síntomas de la depresión son más acusados y la duración se extiende más allá del primer trimestre sí será necesario el tratamiento farmacológico.
Los antidepresivos tricíclicos, aún siendo considerados seguros durante el embarazo, se han asociado a síndrome de abstinencia en el recién nacido. Los inhibidores de la monoaminooxidasa están contraindicados durante el embarazo por el riesgo de malformaciones congénitas y de retraso del crecimiento. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son los fármacos que se prescriben con mayor frecuencia en la población general.

Hasta el momento, la administración de fluoxetina durante el embarazo no se ha asociado a ningún efecto adverso en el neonato. Del resto de fármacos de este mismo grupo, la información que se dispone es escasa. El litio se ha utilizado para las alteraciones maníacodepresivas y su uso se ha asociado a anormalidades cardiovasculares si la madre ha sido tratada durante el primer trimestre de gestación. Los anticonvulsivantes (carbamazepina y ácido valproico) son alternativos al litio. [53]

3.8. CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS DE ACUERDO A LA FDA.

Se muestra en la tabla 9 la clasificación de acuerdo a la Food & Drug Administration y en la 10 las recomendaciones sobre las vacunas.

Tabla 9.- Clasificación de los medicamentos según la FDA (Elaboración propia)

Fármaco.	Categoria.	Fármaco.	Categoria.
Acarbosa	C	Alufibrato	D
Acebutolol B	B	Aluminio cloruro	C
Aceite etiodizado	C	Aluminio hidróxido	A
Acenocumarol	D	Amantadina	C
Acetaminofén	C	Amcinonida	C
Acetazolamida	C	Amikacina	D
Acético ácido y desonida	C	Amilo nitrito	C
Acetilcolina	C	Amilorida HCl	B
Acetilsalicílico, ácido	C	Aminoácidos	C
Acetohexamida	D	Aminocaproico, ácido	C/D
Acetohidroxámico, ácido	X	Aminofilina	C
Aciclovir	C	Aminoglutetimida	D
Acido acetilsalicílico	C	Aminohipurato sódico	C
Acido fólico	A	Aminopterina	X
Aclofenac	D	Aminosalicílico, ácido	C
Acrivastina B	B	Amiodarona	C
Adenosina	C	Amitriptilina	D
Adrenalina	C	Amlodipina	C
Albúmina	C	Amobarbital	D
Albuterol	C	Amonio, sales	C
Alclometasona	C	Amoxapina	C
Alcohol	D	Amoxicilina	B
Aldesleucina	C	Amoxicilina/clavulánico	B
Alergénicos, extractos	C	Ampicilina	B
Alfa-1 proteinasa, inhibidor	C	Ampicilina/sulbactám	B
Alfaprodina	C	Amrinona	C
Alfentanil	C	Anfepramona	B
Alglucerasa	C	Anfetamina	C
Alizaprida	C	Anfotericina B	B
Almagato	A	Anisindiona	X
Alopurinol	C	Anistreplasa	C
Alprazolam	D	Antazolina y nafazolina	C
Alteplasa recombinante	C	Anticonceptivos orales	X
Altretamina	D	Antihemofílico factor	C

Tabla 9.- Clasificación de los medicamentos según la FDA (continuación).

Fármaco.	Categoria.	Fármaco.	Categoria.
Antiinhibidor coagulante,complejo	C	Bepridil	C
Antipirina y benzocaína	C	Betacaroteno	C
Antitrombina III	C	Betametasona	C
Antralina	C	Betanecol	C
Arabinósido de citosina	D	Betaxolol	C
Arginina	B	Bezafibrato	D
Ascorbato ferroso	B	Biperideno	C
Asparaginasa	C	Bisacodilo	B
Astemizol	C	Bismuto subcitrato	C
Atenolol	C/D	Bisoprolol	C
Atovaquone	C	Bitolterol	C
Atracurio	C	Bretilio	C
Atropina	C	Bromfeniramina	B
Auronofina	C	Bromocriptina	C
Aurotioglucosa	C	Bromodifenhidramina	C
Azatadina	C	Bromoprida	C
Azatidina	B	Bromuros	D
Azatioprina	D	Bronfeniramina	C
Azitromicina	B	Buclizina	C
Aztreonam	B	Budesonida	C
Bacampicilina	B	Bumetanida	C
Bacitracina oftálmica	C	Buprenorfina	C
Baclofén	C	Bupropión	B
BCG viva	C	Buspirona	B
Beclometasona	C	Buspirona HCl	B
Belladona alcaloides	C	Busulfán	D
Benazapril	D	Butabarbital	D
Benazepril	C	Butilescopolamina	C
Bencilpenicilina	B	Butocanozol	C
Bendroflumetiazida	C	Butorfanol	C
Bentiromida	B	Cafeína con benzoato sódico	C
Benzfetamina HCl	X	Calcifediol	D
Benzilpeniciloil polilisina	C	Calcio, yoduro y codeína	D
Benzoíl peróxido	C	Calcipotrieno	C
Benzonatato	C	Calcitonina	B
Benztiazida	C	Calcitriol	C

Tabla 9.- Clasificación de los medicamentos según la FDA (continuación).

Fármaco.	Categoria.	Fármaco.	Categoria.
Capreomicina	C	Ceftriaxona	B
Captopril	C/D	Cefuroxima sódica	B
Captoprilo	D	Cefuroxima-axetilo	B
Carbacol	C	Ciclobenzaprina HCl	B
Carbamazepina	C	Ciclofosfamida	D
Carbasona	D	Ciclopentolato	C
Carbenicilina indanil sódica	B	Ciclopiroxolamina	B
Carbidopa	C	Cicloserina	C
Carbimazol	D	Ciclosporina	C
Carbinoxamina	C	Ciclotiazida	C
Carboplatino	D	Cilastatina	C
Carboprost	C	Cilofosfamida	D
Carisoprodol	C	Cimetidina	B
Carmustina	D	Cinarizina	C
Carteolol	C	Cinoxacina	C
Cefaclor	B	Ciprofloxacina	C
Cefadroxil	B	Ciproheptadina	B
Cefadroxilo	B	Cisaprida	C
Cefalexina	B	Cisplatino	D
Cefalotina	B	Cisteína	C
Cefamandol, nafato	B	Citarabina	D
Cefaparina	B	Cladribina	D
Cefazolina sódica	B	Claritromicina	C
Cefixima	B	Clavulanato potásico	B
Cefmetazol	B	Cleboprida	C
Cefonicid sódico	B	Clemastina	B
Cefonicida	B	Clidinio bromuro	C
Cefoperazona sódica	B	Clindamicina	B
Cefotaxima	B	Clobetasol	C
Cefotetán disódico	B	Clocortolona	C
Cefoxitina sódica	B	Clofazimina	C
Cefpodoxima	B	Clofibrato	C
Cefprozil	B	Clomifeno	X
Cefradina	B	Clomipramina	D
Ceftazidime	B	Clonazepam	C
Ceftibuteno	B	Clonidina	C
Ceftizoxima sódica	B	Cloral hidrato	C

Tabla 9.- Clasificación de los medicamentos según la FDA (continuación).

Fármaco.	Categoria.	Fármaco.	Categoria.
Clorambucil	D	Cumarina	D
Cloranfenicol	C	Dacarbazina	C
Clorazepato	D	Dactinomicina	C
Clorciclizina	C	Dalteparina	B
Clordiazepóxido	D	Danazol	X
Clorfeniramina	B	Dantroleno	C
Clorhexidina	B	Dapiprazol	B
Cloroprocaína	C	Dapsona	C
Cloroquina	C	Daunorrubicina	D
Cloroquinina	D	Dauno-rubicina	D
Clorotiazida	D	Deferoxamina	C
Cloroxina	C	Demecario	X
Clorpromazina	C	Deserpidina	C
Clorpropamida	D	Desflurano	B
Clortalidona	D	Desipramina	C
Clortetraciclina	D	Desmopresina	B
Clortrianiseno	X	Desmopresina, acetato	B
Cloruro crómico	C	Desogestrol	X
Clorzoxazona	C	Desonida	C
Clotrimazol	B	Desoximetasona	C
Cloxacilina	B	Detaxtrano	D
Clozapina	B	Dexametasona	C
Cocaína	C	Dexbromfeniramina	C
Codeína	C	Dexclorfeniramina	B
Colchicina	C	Dexfenfluramina	C
Colecalciferol	A/D	Dexpantenol	C
Cólera vacuna	C	Dextrán 40	C
Colestipol	C	Dextrán-1	B
Colestiramina	C	Dextroanfetamina	C
Colina	C	Dextrometorfán	C
Corticotropina	C	Dextrometorfano	C
Cortisona	D	Dextrotiroxina	B
Cosintropina	C	Dezocina	C
Cotrimoxazol	C	Diatrizoato	C
Cromoglicato	B	Diazepam	D
Cromolín	B	Diazóxido	D
Crotalidae polivalente, antídoto	C	Diciclomina HCl	B

Tabla 9.- Clasificación de los medicamentos según la FDA (continuación).

Fármaco.	Categoria.	Fármaco.	Categoria.
Diclofenaco	B/D	Doxacurio	C
Diclonina	C	Doxapram HCl	B
Diclorfenamida	C	Doxazosina	C
Dicumarol	D	Doxepina	C
Didanosina	B	Doxiciclina	D
Dienestrol	X	Doxorubicina	D
Dietilestilbestrol	X	Dronabinol	C
Dietilpropion	B	Droperidol	C
Difenhidramina	C	Econazol	C
Difenhidramina HCl	B	Ecotiofato, yoduro	C
Difilina	C	Edetato disódico	C
Diflorasona	C	Edetato disódico de calcio	B
Diflunisal	C	Edrofonio	C
Difteria, toxoides y vacunas	C	Efedrina	X
Digitoxina	C	Enalapril	D
Digoxina	C	Enalaprilo	D
Digoxina inmune FAB	C	Encefalitis, virus japonés, vacuna	C
Dihidrocodeína	B/D	Enflurano	B
Dihidroergotamina	X	Enoxacina	C
Dihidrotaquisterol	C	Enoxaparina	B
Diltiazem	C	Epinefrina	C
Dimenhidrinato	B	Epoetina alfa	C
Dimenhidrinato Dipivefrina	B	Ergocalciferol	C
Dimeticona	C	Ergotamina	D
Dimetil-sulfóxido	C	Eritritil, tetranitrato	C
Dinoprostona	C	Eritromicina	B/C
Dipiridamol	B	Escopolamina	C
Dipirona	C	Esmolol	C
Diprofilina	C	Espectinomicina	B
Disopiramida	C	Espiramicina	C
Disopiramide	C	Espironolactona	D
Disulfiram	C	Estanozolol	X
Divalproato sódico	D	Estavudina	C
Domperidona	B	Estazolam	X
Dopamina	C	Estradiol	X
Dornasa alfa	B	Estramustina	X

Tabla 9.- Clasificación de los medicamentos según la FDA (continuación).

Fármaco.	Categoria.	Fármaco.	Categoria.
Estreptomicina	D	Fenilpropanolamina	C
Estreptoquinasa	C	Feniramina	C
Estreptozocina	C	Fenitoína	D
Estrógenos	X	Fenobarbital	D
Estrógenos, conjugados o esterificados	X	Fenofibrato	D
Estrona	X	Fenoxibenzamina	C
Estroncio-89, cloruro	D	Fenprocumona	D
Estropipato	X	Fenproporex	C
Etacrínico, ácido	D	Fensuximida	D
Etambutol	B	Fentanil	C
Etanolamina oleato	C	Fentermina	C
Etidocaína HCl	B	Fentolamina	C
Etidronato	C	Ferritina	B
Etidronato disódico	B	Fiebre amarilla, vacuna	C
Etinil estradiol	X	Filgrastim	C
Etionamide	C	Finasteride	X
Etocolorvinol	C	Fisostigmina	C
Etodalac	C	Fitomenadiona	C
Etofibrato	D	Fitonadiona	C
Etomidato	C	Flavoxato	B
Etoposido	D	Flecainida	C
Etosuximida	C	Floxuridina	D
Etotoína	D	Flucitosina	C
Etretinato	X	Fluconazol	C
Factor IX	C	Fludarabina	D
Famciclovir	B	Fludrocortisona	C
Famotidina	B	Flufenazina	C
Felbamato	C	Flumazenil	C
Felodipina	C	Flunarizina	C
Fenacemida	D	Flunisolida	C
Fenazopiridina	C	Flunitrazepam	D
Fendimetrazina	C	Fluocinolona	C
Fenelzina	C	Fluocinonida	C
Fenfluramina	C	Fluoresceína sódica	C
Fenilbutazona	D	Fluorometolona	C
Fenilefrina	C	Fluorouracilo (sistémico o tópico)	D

Tabla 9.- Clasificación de los medicamentos según la FDA (continuación).

Fármaco.	Categoria.	Fármaco.	Categoria.
Fluoxetina	B	Griseofulvina	C
Fluoximesterona	X	Guaifenesina	C
Flurandrenolida	C	Guanabenz	C
Flurazepam	X	Guanadrel, sulfato	B
Flurbiprofeno	B	Guanetidina	C
Flurbiprofeno (oftálmico)	C	Guanetidina, monosulfato	B
Flutamida	D	Guanfacina	B
Fluticasona	C	Haemofilus B, vacuna conjugada	C
Fluvastatina	X	Halazepam	D
Fólico, ácido	A/C	Halcinonida	C
Foscarnet	C	Halobetasol	C
Fosinopril	D	Haloperidol	C
Furazolidona	C	Haloprogina	B
Furosemida	C	Halotane	C
Fusídico, ácido	B	Hemina	C
Gabapentina	C	Heparina	D
Gadodiamida	C	Heparina	C
Galio, nitrato	C	Hepatitis B, inmunoglobulina	C
Ganciclovir	C	Hepatitis B, vacuna	C
Gandopentetato dimeglumina	C	Hexaclorofeno	C
Gemfibrozilo	B	Hialuronidasa	C
Gentamicina	C	Hidantoína	D
Glibenclamida	C	Hidralazina	C
Gliburida	B	Hidralzina	C
Glicerina	C	Hidroclorotiazida	D
Gliclacida	C	Hidrocodona	C
Glicopirrolato	B	Hidrocortisona	C
Glipentida	C	Hidroflumetiazida	C
Glipizida	C	Hidromorfona	C
Glipizide	C	Hidroquinona	C
Gliquidona	C	Hidroxianfetamina	C
Glucagón	B	Hidroxiprogesterona	D
Godoteridol	C	Hidroxizina	C
Gonadorelina	B	Hierro	B
Goserelina	X	Hierro, dextrán	C
Granisetrón	B	Histamina	C

Tabla 9.- Clasificación de los medicamentos según la FDA (continuación).

Fármaco.	Categoria.	Fármaco.	Categoria.
Homatropina	C	Ketoconazol	C
Hoscaamina	C	Ketoprofeno	B
Ibuprofeno	B/ D	Ketoralac	C
Idarubicina	D	Ketorolaco	C
Ifosfamida	D	Labetalol	C
Imiglucerasa	C	Lactitol	C
Imipramina	D	Lactulosa	C
Indigotindisulfonato sódico	C	Lamotrigina	C
Indometacina	B/ D	Lansoprazol	C
Influenza, vacuna	C	Latrodectus mactans, antídoto	C
Inmunoglobulina y vacuna antirrábica	C	Leucovorín	C
Insulina	B	Leuprolide	X
Interferón alfa	C	Levamisol	C
Interferón beta	C	Levobunolol	C
Interferón gamma	C	Levocarbastina	C
Iohexal	B	Levocarnitina	B
Iotalamato	B	Levodopa	C
Ioversol	B	Levomepromazina	C
Ipratropio bromuro	B	Levonorgestrel	X
Isoetarina	C	Levotiroxina	A
Isoflurano	C	Lidocaína	B
Isoflurofato	X	Lincomicina	B
Isoniazida	C	Lindano	B
Isopropamida	C	Linfocito, inmunoglobulina	C
Isoproterenol	C	Liotironina	A
Isosorbida dinitrato	C	Liotrix	A
Isosorbida mononitrato	C	Lipresina	C
Isosorbide	B	Lisina	A
Isosulfán azul	C	Lisinopril	D
Isotretinoína	X	Litio	D
Isotretinoína	X	Lodoxamida	B
Isoxsuprina	C	Lomefloxacina	C
Isradipino	C	Lomustina	D
Itraconazol	C	Loperamida	B
Kanamicina	D	Loperamida HCl	B
Ketazolam	D	Loprazolam	D

Tabla 9.- Clasificación de los medicamentos según la FDA (continuación).

Fármaco.	Categoria.	Fármaco.	Categoria.
Loracarbef	B	Meprobamato	D
Loratadina	B	Mercaptopurina	D
Lorazepam	D	Mesalamina	B
Lormetazepam	D	Mesalazina	B
Lovastatina	X	Mesna	B
Loxapina	C	Mesoridazina	C
Mafenida	C	Mestranol	X
Magnesio hidróxido	A	Metacolina	C
Magnesio, sulfato	A	Metanfetamina	C
Maltión	B	Metaproterenol	C
Manitol	C	Metaraminol	D
Maprotilina	B	Metazolamida	C
Maprotilina HCl	B	Metdilazina	B
Masoprocol	B	Metenamina	C
Mazindol	C	Metformina	D
Mebendazol	C	Meticlotiazida	B
Mecamilamina	C	Metildopa	C
Meclizina HCl	B	Metileno azul	C
Meclociclina sulfosalicilato	B	Metilergometrina	X
Meclofenamato	B	Metilergonovina	C
Mecloretamina	D	Metilprednisolona	C
Meclozina	B	Metiltestosterona	X
Medrisona	C	Metimazol	D
Medroxiprogesterona	X	Metipranolol	C
Mefenámico, ácido	C	Metirapona	C
Mefenitoína	C	Metirosina	C
Mefentermina	C	Metocarbamol	C
Mefloquina	C	Metoclopramida	B
Mefloquina	C	Metocurina	C
Mefobarbital	D	Metohexital sódico	B
Megestrol	X	Metolazona	B
Melfalán	D	Metoprolol	C
Menotropinas	X	Metotrexato	X
Mepenzolato	C	Metoxamina	C
Meperidina	B	Metoxiflurano	C
Mepivacaína	C	Metoxsalén	C

Tabla 9.- Clasificación de los medicamentos según la FDA (continuación).

Fármaco.	Categoria.	Fármaco.	Categoria.
Metrizamida	B	Naproxeno	B
Metronidazol	B	Natamicina	C
Metscopolamina	C	Nedocromil	B
Mexiletina	C	Nedocromilo	B
Mezlocilina sódica	B	Neomicina	D
Miconazol	C	Neostigmina	C
Midazolam	D	Netilmicina	D
Milrinona	C	Neumocócica, vacuna	C
Minociclina	D	Niacina	C
Minoxidil	C	Nicardipina	C
Misopristil	X	Niclosamida	D
Misoprostol	X	Nicofibrato	D
Mitotane	C	Nicotina	D
Mitoxantrona	D	Nicotina polcrilex	C
Mivacurio	C	Nifedipina	C
Molindona	B	Nimodipina	C
Mometasona	C	Nimodipino	C
Monooctanoína	C	Nistatina	B
Morfina	B/D	Nistatina (tópica)	B
Moricizina HCl	B	Nistatina oral	C
Multivitaminas	A	Nitrazepam	D
Mupirocina	B	Nitrofurantoína	B
Muromonab-CD3	C	Nitrofurazona	B
Nabumetona	C	Nitroglicerina	C
Nadolol	C	Nitroprusiato sódico	C
Nadriparina	B	Nizatidina	C
Nafarelina	X	Norepinefrina	C
Nafazolina	C	Noretindrona	X
Nafcilina	B	Norfloxacina	C
Naftifina HCl 1%	B	Norgestrel	X
Nalbufina	B	Nortriptilina	D
Nalorfina	D	Novobiocina	C
Naloxona	C	Octreotida	B
Naloxona HCl	B	Octreótido	B
Naltrexona	C	Ofloxacina	C
Nandrolona	X	Olsalazina	C

Tabla 9.- Clasificación de los medicamentos según la FDA (continuación).

Fármaco.	Categoria.	Fármaco.	Categoria.
Omeprazol	C	Penicilina	B
Ondansetrón	B	Penicilina G	B
Ooxaglato meglumina	B	Penicilina G procaína	B
Opio	C	Penicilina V	B
Orciprenalina	C	Penicilina V	B
Orfenadrina	C	Pentagastrina	C
Oro, tiomalato sódico	C	Pentamidina	C
Oxacilina	B	Penta-starch	C
Oxamniquina	C	Pentazocina	B/D
Oxandrolona	X	Pentobarbital	D
Oxaprozina	C	Pentostatina	D
Oxazepam	D	Pentoxifilina	C
Oxibutinino, cloruro	B	Perfenazina	C
Oxicodona	B	Pergolide	B
Oxiconazol	B	Permetrína	B
Oximetazolina	C	Petidina	B/D
Oximetolona	X	Pilocarpina	C
Oxitetraciclina	D	Pimozida	C
Oxitocina	X	Pinazepam	D
Oxtrifilina	C	Pindolol	B
Paclitaxel	D	Pipecuronio	C
Pamidronato	C	Piperacilina	B
Pancrelipasa	C	Piperazina	B
Pancuronio	C	Pipobroman	D
Paracetamol	B	Pirantel	C
Parafina, aceite de	C	Pirazinamida	C
Paraldehído	C	Pirbuterol	C
Parametadiona	X	Piridostigmina	C
Paregórico	C	Piridoxina	C
Paromomicina	C	Pirifibrato	D
Parotiditis, vacuna	C	Pirimetamina	C
Paroxetina	B	Piroxicam	B /D
Pegademasa bovina	C	Pirvinio	C
Pegaspargasa	C	Plantago ovata	A
Pemolina	B	Plicamicina	X
Penbutolol	C	Podofilox	C

Tabla 9.- Clasificación de los medicamentos según la FDA (continuación).

Fármaco.	Categoria.	Fármaco.	Categoria.
Polimixina B	C	Pseudoefedrina	C
Poliovirus, vacuna viva	C	Quazepam	X
Polisacárido meningocócico,vacuna	C	Quenodesoxicólico ácido	X
Politiazida	C	Quimiopapaína	C
Potásico, yoduro	D	Quinapril	D
Potasio gluconato	A	Quinestrol	X
Potasio, cloruro de	A	Quinetazona	D
Povidona yodada	D	Quinidina	C
Pralidoxima	C	Quinina	X
Pravastatina	X	Ramipril	C
Praziquantel	B	Ramipril	D
Prazosina	C	Ranitidina	B
Prednisona	B	Reserpina	D
Prenicarbato	C	Retinol A	X
Prilocaína	B	Rho(D), inmunoglobulina	C
Primidona	D	Ribavarina	X
Probenecid	B	Rifabutina	B
Probucol	D	Rifampicina	C
Procaína	C	Rimantadina	C
Procainamida	C	Risperidona	C
Procarbazina	D	Ritodrina	B
Prociclidina	C	Rocuronio	B
Proclorperazina	C	Rubéola, vacuna	C
Progesterona	D	Salbutamol	C
Prometazina	C	Sales biliares/pancreatina/pepsina	C
Propafenona	C	Sales ferrosas	C
Propantelina	C	Salmeterol	C
Proparacaína	C	Salsalato	C
Propiltiouracilo	D	Salvado de trigo	A
Propofol	B	Sarampión, vacuna	C
Propranolol	C	Sargramostim	C
Protamina	C	Secobarbital	D
Proteína plasmática, fracción	C	Secretina	C
Proteinasa alfa-1, inhibidor	C	Selegilina	C
Protirelina	C	Selegilina	C
Protriptilina	C	Selenio, sulfuro	C

Tabla 9 .- Clasificación de los medicamentos según la FDA (continuación).

Fármaco.	Categoria.	Fármaco.	Categoria.
Senósidos	C	Tacrina	C
Sermorelina	C	Tacrolimus	C
Sertralina	B	Tamoxifeno	D
Sertralina	B	Tamoxifeno	D
Seudoefedrina	C	Temazepam	X
Simvastatina	X	Teniposida	D
Sincalide	B	Teofilina	C
Solución cardiopléjica	C	Terazosina	C
Somatotropina	C	Terbinafina	B
Somatrem	C	Terbutalina	B
Somatropina	C	Terbutalina, sulfato	B
Sorbitol	C	Terconazol	C
Sotalol	B	Terfenadina	C
Succimer	C	Teriparatida	C
Succinilcolina	C	Testolactona	C
Sucralfato	B	Testosterona	X
Sufentanil	C	Tétanos, globulina y toxoide	C
Sulconazol	C	Tetraciclina	D
Sulfabenzamida	C	Tetraciclina (tópica)	B
Sulfacetamida	C	Tetradecil, sulfato sódico	C
Sulfadiazina argéntica	B/D	Tetrahidrozolina	C
Sulfadiazina de plata	B	Tetrazepam	D
Sulfametizol	C	Tiabendazol	C
Sulfametoxazol	C	Tiamazol	D
Sulfamidas	B	Tiamina	C
Sulfanilamida	C	Ticarcilina	B
Sulfasalazina	B	Ticlopidina	C
Sulfasalazina	B/D	Ticlopidina	B
Sulfato ferroso	A	Tietilperazina	C
Sulfidiazina	C	Tifoidea, vacuna	C
Sulfinpirazona	C	Timolol	C
Sulfisoxazol	C	Tioconazol	C
Sulindaco	B/D	Tioguanina	D
Sumatriptan	C	Tiopental	C
Suprofén, solución oftálmica	C	Tiopronina	C
Sutilains	B	Tioridazina	C

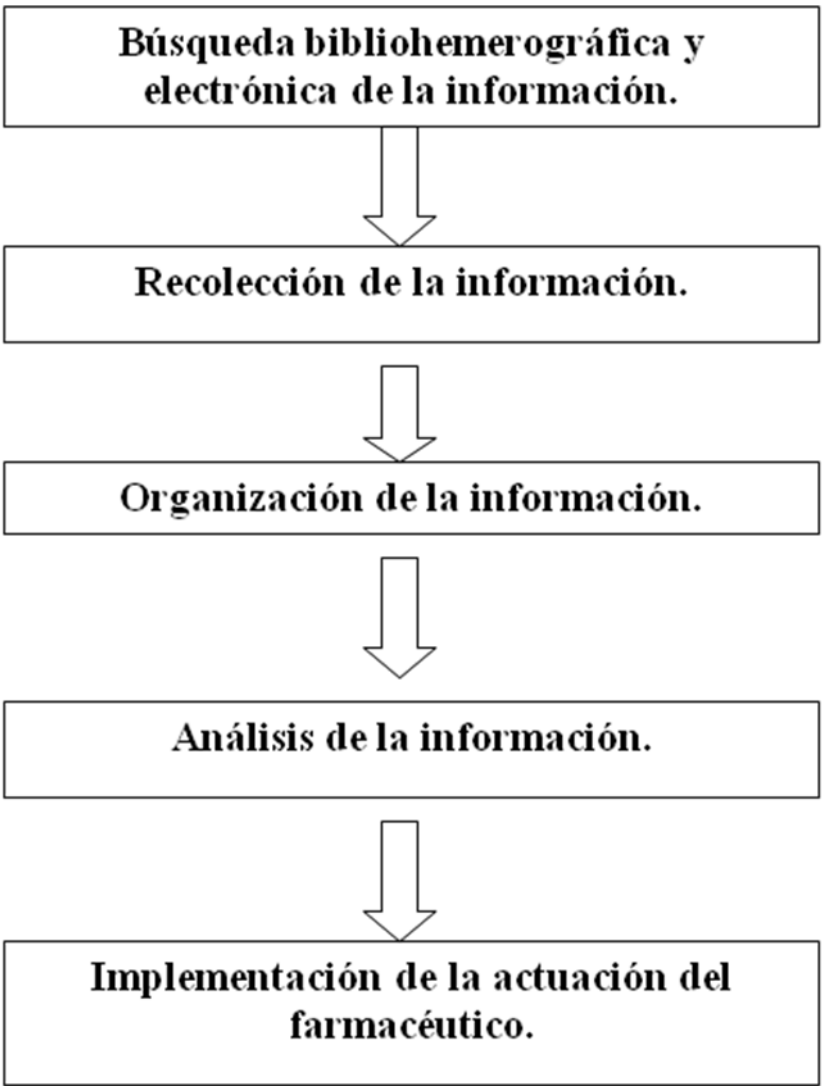
Tabla 9 .- Clasificación de los medicamentos según la FDA (continuación).

Fármaco.	Categoria.	Fármaco.	Categoria.
Tiotixeno	C	Tubocurarina	C
Tiroides	A	Urocinasa	B
Tirotoprina	C	Urofolitropina	X
Tobramicina	D	Ursodesoxicólico ácido	B
Tocainida	C	Ursodio	B
Tolazamida	C	Valproico ácido	D
Tolazolina	C	Vancomicina	C
Tolbutamida	D	Vasopresina	C
Tolmetina	C	Vecuronio	C
Torsemida	B	Venlafaxina	C
Toxina botulínica	C	Verapamilo	C
Tranexámico, ácido	B	Vidarabina	C
Tranilcipromina	C	Vincristina sulfato	D
Trazodona	C	Vitamina A	X
Tretinoína	B	Vitamina B1	A
Triamcinolona	C	Vitamina B12	A/C
Triamcinolona	C	Vitamina B6	A
Triamtereno	B	Vitamina C	C
Triazolam	X	Vitamina D	A/D
Triclormetiazida	B	Vitamina K	C
Trientina	C	Warfarina	X
Trietanolamina	C	Yodopovidona	C
Trifluoperazina	C	Yodoquinol	C
Trifluridina	C	Yodoxuridina	C
Triflusal	D	Yopanoico, ácido	C
Trihexifenidilo	C	Zalcitabina	C
Trimetadiona	X	Zidovudina	C
Trimetafán	D	Zidovudina	C
Trimetoprim	C	Zolpidem	B
Trimetrexato	D		
Trimipramina	C		
Triprolidina	C		
Troleandomicina	C		
Trombina	C		
Trometamina	C		
Tuberculina	C		

Tabla 10.- Recomendaciones de la FDA sobre las vacunas. (Elaboración propia)

VACUNA.	RECOMENDACIONES.
Anticolérica.	No se conoce su efecto sobre el embarazo, por lo que se aconseja no vacunar excepto en situación de alto riesgo.
Antidiftérica.	En caso necesario de vacuación se recomienda retrasar su administración hasta el segundo trimestre de embarazo.
Antihepatitis B.	Si la vacuna etá indicada, las gestantes pueden ser vacunadas en cualquier momento de la gestación ya que una infección en este periodo puede producir una infección grave en la madre e infección crónica en el recién nacido.
Antigripal.	Se pueden vacunar las mujeres embarazadas a partir del segundo trimestre de embarazo. Debido a las complicaciones tras el padecimiento de la gripe observadas durante el tercer trimestre de embarazo y el puerperio, seria aconsejable la vacunación de toda gestante que coincidiera la temporada gripal con el tercer trimestre de su embarazo.
Antimeningocócica.	El embarazo no es una contraindicación. Se puede vacunar una gestante en situación de epidemia.
Antineumocócica.	En caso necesario de vacunación se recomienda retrasar su administración hasta el segundo trimestre de embarazo.
Antiparotiditis.	Contraindicada en el embarazo.
Antipoliomelítica.	Si existe una elevada probabilidad.
Antirtubéola.	Contraindicada en el embarazo.
Antisarampión.	Contraindicada en el embarazo.
Antitetánica.	En gestantes no vacunads se deben administrar dos dosis del toxoide tetánico separadas al menos un mes, con la última dosis por lo menos dos semanas antes de la fecha estimada de parto. Para obtener una mayor eficacia y duración, la OMS ha establecido una pauta de 5 dosis que se administran durante varios años para cubrir la edad fértil de la mujer.
Antitífica.	Contraindicada la vacuna atenuada. La vacuna polisacarídica sólo podria utilizarse en caso de riesgo elevado de exposición a Salmonella Typha.
Antivaricela.	Contraindicada en el embarazo.

4.- METODOLOGÍA



5.- RESULTADOS.

Párte I.

Durante la recopilación bibliohemerográfica se encontraron cuatro casos clínicos en los cuales el farmacéutico tiene una participación importante, cada caso comprende una enfermedad diferente (síndrome del niño blandito y benzodiacepinas, hipertiroidismo y epilepsia), dentro de cada uno de ellos se realizó un objetivo, una metodología, una intervención proifesional y la discusión del mismo, todo esto enfocado desde el punto de vista del farmacéutico, los cuales se describen a continuación.

A.- SÍNDROME DEL "NIÑO BLANDITO" Y BENZODIACEPINAS.

La utilización de fármacos durante el embarazo resulta complicada, debido a los cambios metabólicos que experimentan tanto la madre como el feto. Por ello, la mayoría de las veces es preciso hacer a este respecto, una particular valoración riesgo-beneficio.
A continuación, se describe el caso de un niño afectado por un posible síndrome, del "niño blandito", cuya madre tomaba de forma crónica durante todo el embarazo, benzodiacepinas, en concreto diazepam, y fluoxetina. Ante esta circunstancia, el médico especialista acudió al Servicio de Farmacia con el fin de poder hacer una asociación medicamento-síndrome.

CASO PRÁCTICO I.

PLANTEAMIENTO.

Mujer de 35 años, entre cuyos antecedentes no se observa que sea fumadora ni consumidora habitual de alcohol. Al quedarse embarazada de su segundo hijo, desarrolla un cuadro depresivo ante lo cual el especialista cree oportuno prescribirle:

– Fluoxetina 20 mg/día.
– Diazepam 30 mg/día.

Mantiene este tratamiento de forma regular durante todo el período gestacional. Tras dar a luz, el niño, con un peso dentro del promedio (2.900 kg), manifestó opistotonos y convulsiones, seguido de un cuadro caracterizado por hipotonía, letargo y dificultad para succionar la leche. El especialista finalmente, lo diagnosticó como un posible síndrome del "niño blandito" y decidió acudir al Servicio de Farmacia en busca de información, mediante la cual poder establecer una asociación de aquel con el consumo de estos medicamentos.

El objetivo del farmacéutico responsable es establecer una relación causal entre el consumo regular durante el embarazo de fluoxetina y benzodiacepinas y la aparición en el recién nacido de un síndrome teratogénico.

METODOLOGÍA.

a) Identificación del problema:
Consulta verbal al Servicio de Farmacia de un Pediatra acerca de la supuesta relación causa-efecto que se refiere en el caso.
b) Búsqueda de la información:
– Libros (Fuentes terciarias):
Clasificación de los fármacos en categorías (A, B, C, D, X) por la FDA, en función de la seguridad de su empleo durante el embarazo.
– Archivos: Revisar los artículos en los que se notifique este síndrome.
c) Elaboración de un informe detallado en el que se analicen los resultados de la búsqueda que será remitido al especialista.
d) Archivar una copia en el Centro de Información de Medicamentos del Servicio de Farmacia.
e) Comunicar el efecto secundario al Centro Regional de Farmacovigilancia.

INTERVENCIÓN PROFESIONAL DEL FARMACÉUTICO.

– Farmacocinética de estos fármacos. ¿Atraviesan la barrera placentaria?
– Clasificación de la FDA en función de su seguridad de empleo durante el embarazo.
– Bibliografía donde se citen casos anteriores.

DISCUSIÓN DEL CASO PRÁCTICO I.

Los fármacos administrados durante el período de gestación, según se refiere en la bibliografía (20), pueden producir en el organismo un efecto directo sobre el embrión, de naturaleza letal, tóxica o teratógena, un efecto sobre la placenta por vasoconstricción, de forma que se afecta al intercambio gaseoso y de nutrientes, una alteración de la activación miometrial así como efectos sobre el metabolismo de la madre que de forma indirecta afectan también al del feto.

Por otra parte, la magnitud y la severidad de la acción de un fármaco sobre el desarrollo fetal viene determinada fundamentalmente por la edad fetal, la potencia teratogénica y la dosis del medicamento.

Antes de los 20 días, tras la concepción, no existe riesgo de teratogénesis. Sin embargo, el período de la organoformación, comprendido entre el 2. ° y 3.er trimestre, resulta crítico sobre este particular.

Una vez ocurrida la organogénesis es poco probable que los fármacos sean teratógenos; a lo sumo pueden llegar a alterar el crecimiento y las funciones fisiológicas o bioquímicas de los órganos y tejidos fetales normales.

Las benzodiacepinas se unen al receptor benzodicepínico. Según se cita en el artículo de Laegreid L, MD (20), este receptor aparece ya a las 12-15 semanas de gestación y parece que la interacción con el fármaco provoca, al igual que el neurotransmisor GABA, una apertura del canal de cloruro que conduce a un efecto inhibidor y que puede manifestarse a nivel de otros neurotransmisores como la noradrenalina, con un papel fundamental en el desarrollo de estructuras cerebrales del córtex.

Estos fármacos, son requeridos en el embarazo por su efecto sobre la ansiedad, por inducir sedación y para tratar la eclampsia y preeclampsia. La FDA en cuanto a su seguridad de empleo durante la gestación, lo clasifica dentro de la categoría C: no se han efectuado estudios adecuados, bien sobre animales o bien sobre seres humanos, o se han demostrado efectos adversos fetales en los animales y no se disponen de datos sobre el hombre.

Por su parte, la fluoxetina, inhibe de forma selectiva la recaptación de serotonina (21) y es utilizado para el tratamiento de la depresión y de los desórdenes obsesivo-compulsivos. La FDA lo clasifica dentro de la categoría B: los estudios en animales no indican riesgo para el feto y no se han efectuado estudios controlados sobre seres humanos o bien los estudios en animales demuestran la existencia de un riesgo para el feto, pero no los estudios controlados sobre los seres humanos.
El diazepam es un fármaco muy liposoluble que atraviesa con facilidad la barrera placentaria y se deposita en los tejidos adiposos. Su concentración llega a ser más alta en la sangre fetal que en la de la madre debido a la limitada capacidad que posee el feto para metabolizarlo.

Entre las madres que de forma regular durante el embarazo consumían benzodiazepinas, han aparecido recogidos en la bibliografía casos de niños que en común presentaban un síndrome de retirada brusca del fármaco, caracterizado por opistotonos, es decir, hipertensión de los músculos de la espalda y del cuello, con retracción de la cabeza y desplazamiento del tronco hacia adelante y convulsiones, y un síndrome que la bibliografía define como «niño blandito», que consiste en una hipotonía con disminución de los movimientos corporales, letargo y dificultad para alimentarse. Asimismo, algunos neonatos desarrollaron defectos craniofaciales (ojos en forma de almendra, pliegue epicántico...) microcefalia, retraso en el crecimiento y anormalidades neurológicas, que recordaban al síndrome alcohólico fetal.

La fluoxetina, al igual que las benzodiacepinas atraviesa la barrera placentaria y se acumula en el feto.No existen datos que indiquen una acción teratógena de este fármaco. Sin embargo la FDA lo clasifica dentro de la categoría B por lo que a la hora de prescribirlo, habrá que hacer una valoración riesgo-beneficio.

Al final, en el caso que aquí se describe, se llegó a la conclusión de que el fármaco responsable probablemente de la acción teratógena sobre el feto sea el diazepam. La bibliografía recoge bastantes casos en los cuales el uso crónico de benzodiacepinas puede desencadenar dos tipos de síndromes: uno el de retirada o despigmentación rápida del fármaco y otro el conocido como síndrome del “niño blandito”.

El farmacéutico como profesional no debe quedarse únicamente con el análisis de la información, sino que debe además colaborar a que estas situaciones no vuelvan a suceder. Para ello, entre otras acciones, destaca la de notificar el caso a los Centros Regionales de Farmacovigilancia, conectados con el Centro Nacional de Farmacovigilancia, que son los responsables de dar la señal de alarma al sistema sanitario.

En este sentido puede indicarse que aplicados al caso descrito algoritmos de imputabilidad de Naranjo, Kramer- Lasagna, se llega al resultado final de que el efecto adverso que se discute es posible, sobre todo con respecto al diazepam.[(63)]

B.- HIPERTIROIDISMO EN EL EMBARAZO.

El tratamiento del hipertiroidismo en el embarazo es un tema algo controvertido La mayoría de los especialistas consideran que el tratamiento de elección en estos casos es o bien cirugía o bien tioamidas, destacando entre ellas propiltiouracilo y metimazol, pero hay que tener en cuenta que la cirugía es segura durante el segundo trimestre de embarazo mientras que durante el tercer trimestre se prefieren las tioamidas ya que la cirugía puede provocar un aborto espontáneo.

Desde el Servicio de Farmacia se nos plantea el problema de la obtención de la tioamida adecuada porque además de los efectos adversos que pueden producir los medicamentos en el feto, el propiltiouracilo es un medicamento extranjero que como tal no está actualmente registrado en México y, por tanto, no dispone de autorización para su comercialización.

CASO PRÁCTICO II.

PLANTEAMIENTO.

Mujer de 34 años de edad, embarazada de 3 meses y diagnosticada de enfermedad de Graves que acude al especialista de endocrinología para el tratamiento y seguimiento de su enfermedad.

El objetivo del farmacéutico responsable es conocer las pautas de actuación en la prescripción de medicamentos extranjeros y determinar el tratamiento adecuado teniendo en cuenta la situación especial de la paciente.

METODOLOGÍA.

– Establecer la normativa legal sobre **medicamentos extranjeros.**
– Determinar el beneficio-riesgo del tratamiento dada la situación especial de la paciente.
– Evaluar las consecuencias a nivel fetal durante el tratamiento.

INTERVENCIÓN PROFESIONAL DEL FARMACÉUTICO.

– ¿Cuál es la pauta de actuación del farmacéutico en el uso de medicamentos extranjeros?
– Análisis del medicamento adecuado para el caso en particular.
– ¿Cuáles son los riesgos del hipertiroidismo durante el embarazo?

DISCUSIÓN DE CASO PRÁCTICO II.

La enfermedad de Graves, también conocida como enfermedad de Parry o de Basedow, es un trastorno que se caracteriza por una tríada de manifestaciones clínica fundamentales: hipertiroidismo con bocio difuso, oftalmopatía y dermopatía. Los pacientes presentan en el suero unas sustancias estimulantes tiroideas circulantes a los que se denominan inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI) o anticuerpos estimulantes del tiroides.

Los signos y síntomas más frecuentes y típicos son los siguientes: bocio, taquicardia, presión diferencial aumentada, piel caliente y húmeda, oftalmopatía típica y fibrilación auricular, nerviosismo, aumento de actividad, sudoración e hipersensibilidad al calor, pérdida de peso y taquicardia.

La mayoría de los médicos consideran que en el tratamiento del hipertiroidismo durante el embarazo es preferible el tratamiento antitiroideo a la cirugía porque los fármacos antitiroideos conllevan menos riesgo para la paciente y para el curso del embarazo.

Además, atraviesan la barrera placentaria evitando el hipertiroidismo fetal y neonatal. El principal inconveniente de este tratamiento farmacológico reside en la posibilidad de inducción de hipotiroidismo fetal dada la dificultad de establecer la dosis más correcta para cada situación clínica concreta. Por ello, en general se recomienda el uso de antitiroideos a las dosis lo más bajas posible, lo suficiente como para controlar el hipertiroidismo materno y con menor agresión para el feto.

Ante la situación concreta que se plantea el médico se pone en contacto con el Servicio de Farmacia para informar de la decisión tomada de tratar a la paciente con propiltiouracilo, tioamida que se considera de elección en embarazo, por su mayor margen de seguridad. Para la otra tioamida, el metimazol, se recogen episodios de aplasia pericraneal en el recién nacido tras el tratamiento de la madre con este producto.

Además, queda confirmado su paso significativo a leche materna. Tras dejar clara la elección del fármaco, se procede en el Servicio de Farmacia a completar el formulario oficial correspondiente junto con la colaboración del especialista, para obtener lo antes posible el medicamento. [64]

C.- USO DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA.

En el embarazo la exposición a fármacos es muy frecuente. Entre el 60- 90% de las mujeres, según diferentes estudios, toman algún fármaco durante el embarazo por prescripción facultativa o por automedicación. Los fármacos más comúnmente utilizados durante ese período son: vitaminas, sales de hierro, antiácidos, antieméticos y diuréticos.

Es necesario considerar que los cambios fisiológicos propios de la gestación pueden afectar los parámetros farmacocinéticos de los medicamentos, alterando su eficacia y su toxicidad, tanto para la madre como para el feto.

La teratogénesis puede definirse como aquella alteración morfológica, bioquímica o funcional, inducida durante el embarazo, que es detectada durante la gestación, en el nacimiento o con posterioridad. Cualquier fármaco capaz de causar anormalidades en el desarrollo del feto o del embrión se considera teratógeno. El período de mayor riesgo es el primer trimestre ya que, durante esta fase, tiene lugar la formación de la mayoría de los órganos.

Hay pocos fármacos teratógenos para los que se haya demostrado una relación causa-efecto concluyente; por ello, se desaconseja la utilización de fármacos durante el primer trimestre de embarazo, a menos que sean indispensables, y antes de establecer una indicación se deben sopesar los riesgos de los mismos con los posibles beneficios.

Una madre lactante debe evitar en la medida de lo posible la toma de medicamentos. Sin embargo, considerando los claros beneficios que aporta la lactancia materna, ésta no se debe interrumpir cuando la madre precise un tratamiento que conlleve un riesgo poco probable para el recién nacido.

El paso de fármacos a través de la membrana mamaria se produce por difusión pasiva, dependiendo este proceso del gradiente de concentración entre el plasma y la leche materna, así como de las propiedades fisicoquímicas del fármaco.

En la utilización de fármacos durante la lactancia se debe tener presente una serie de consideraciones:

– Generalmente, los medicamentos seguros en la infancia lo son también para uso materno en la lactancia.
– Los fármacos de acción prolongada tienden a acumularse en neonatos y prematuros debido a que éstos suelen tener mayor dificultad en su eliminación. Utilizar, si es posible, fármacos de acción corta.
– Evitar la toma a las horas del pico de concentración de fármaco en la leche.
– Escoger una vía de administración alternativa (tópica, inhalatoria, etc.).

CASO PRÁCTICO III .

PLANTEAMIENTO.

En el Servicio de Farmacia se recibe una consulta de un facultativo para evaluar la teratogenia del ácido valproico empleado en el tratamiento de una mujer embarazada epiléptica que presenta episodios de crisis generalizadas tónicoclónicas.

Tras analizar el informe de Farmacia, el médico decide suspender el tratamiento con ácido valproico y administrar carbamazepina a la dosis de 200 mg/ 8 hrss., siendo el peso del paciente de 61 kg.

Una vez transcurrido el parto con normalidad, y tras consultar con el farmacéutico, llega al Servicio de Farmacia una orden médica según la cual la paciente va a ser tratada con bromocriptina 5 mg/24 hrs.

A los dos días, a la paciente se le diagnostica una cistitis aguda producida por *Escherichia coli*, la cual es tratada con norfloxacino.

El objetivo del farmacéutico responsable es establecer el margen de seguridad de los medicamentos prescritos durante el embarazo y la lactancia, participando activamente con el resto de profesionales sanitarios en la atención al paciente.

METODOLOGÍA.

a) Selección adecuada del fármaco indicado en una paciente embarazada con una patología determinada.
b) Revisión de la historia clínica, si fuera necesario.
– Confirmar situación clínica de la paciente (fase del embarazo/lactancia).
c) Valoración del riesgo/beneficio del tratamiento en cada caso. Clasificación según la FDA.
d) Recomendaciones sobre el posible riesgo al médico y al equipo de enfermería, de forma verbal o escrita.

INTERVENCIÓN PROFESIONAL DEL FARMACÉUTICO.

– Comentar la teratogenia del ácido valproico y de la carbamazepina.
– ¿Cuál es el antiepiléptico más recomendado en gestantes?
– Analizar la posología de la carbamazepina durante el embarazo.
– Indicar los problemas que puede causar la carbamazepina durante la lactación.
¿Estaría indicado retomar el tratamiento con ácido valproico?
– Comentar el tratamiento de la cistitis aguda.

DISCUSIÓN DEL CASO PRÁCTICO III.

Aunque se tiene conocimiento de los efectos teratógenos de los fármacos antiepilépticos, el tratamiento de la epilepsia en gestantes se hace la mayoría de las veces necesario, ya que esta enfermedad puede suponer un riesgo para la madre y también un riesgo para el desarrollo normal del feto.

De esta manera, el uso del ácido valproico durante el embarazo ha sido asociado a su posible teratogenia fetal que incluye defectos del tubo neuronal (espina bífida), de manera que ha sido clasificado dentro de la Categoría D de la FDA.

En cuanto a la carbamazepina, existe una controversia sobre su efecto teratógeno: hay autores que han reseñado la ausencia de efectos secundarios asociados a su uso en el embarazo, mientras que otros han publicado la aparición de patología fetal relacionada con su utilización. Así, ha sido encuadrada dentro de la Categoría C de la FDA. No obstante, debido al número limitado de casos de teratogenia en los que ha sido implicado dicho fármaco y a la potencial teratogenia de fenitoína, fenobarbital, ácido valproico, numerosos autores consideran a la carbamazepina como el fármaco anticonvulsivo de elección durante el embarazo. Así pues, no es de extrañar la recomendación del cambio de tratamiento de ácido valproico a carbamazepina en esta mujer embarazada.

La posología habitual de carbamazepina consiste en una dosis de mantenimiento de 200-400 mg/8 h, pudiendo alcanzar una dosis máxima de 2 g/24 h. En el caso particular del embarazo, se produce un aumento en la eliminación del fármaco, debido a que al fenómeno particular de autoinducción del metabolismo se le añade el efecto metabólico que ejerce la placenta, el feto y los niveles de estrógenos y progesterona. Por todo ello, se deben controlar estrechamente los niveles plasmáticos de carbamazepina para así evaluar en qué medida debe de aumentarse la dosis. En este caso particular, se comprobó que la posología era correcta (200 mg/8 h) y se recomendó la monitorización del fármaco durante todo el embarazo.

Por otra parte, existe discusión sobre el posible efecto de la carbamazepina sobre el lactante. Por un lado, la Academia Americana de Pediatría recomienda que pueda ser usada a madres lactantes ya que los niveles que puede alcanzar en la leche son muy bajos (0,4 mcg/ml). Por otro lado, otras fuentes sostienen que la carbamazepina está contraindicada en las madres lactantes, ya que se han descrito casos de intoxicación aguda en lactantes. En este caso particular, se recomendó inhibir la lactancia con bromocriptina para así evitar los posibles efectos adversos sobre el niño lactante de sedación, reacciones alérgicas o anemia aplásica que anteriormente han sido descritos.

En cuanto al ácido valproico, es capaz de pasar a la leche materna, alcanzando niveles entre 1-10% de la concentración plasmática materna. La mayoría de los autores consideran compatible el uso del ácido valproico durante la lactancia. Así pues, si la paciente estaba mejor controlada con ácido valproico que con carbamazepina, se podría recomendar el volver al anterior tratamiento con el primer fármaco una vez se haya producido el parto.

En lo que respecta al tratamiento de la infección urinaria, es sabido que las quinolonas se excretan en la leche materna. Así pues, en el caso de que la paciente amamantase a su hijo, estaría contraindicada la administración de norfloxacino y, según las Recomendaciones de la Comisión de Farmacia de nuestro Hospital basadas en el criterio de coste-efectividad, propondríamos el tratamiento con amoxicilina-clavulánico o cefuroximaaxetilo, dependiendo del antibiograma del microorganismo. Ahora bien, en el caso de que la paciente tuviera inhibida la lactancia con bromocriptina, sí que se podría administrar la norfloxacino o cualquier otra quinolona.

CASO PRÁCTICO IV.

PLANTEAMIENTO.

Establecer la terapia antiepiléptica de menor riesgo teratógeno en una mujer embarazada con epilepsia generalizada de tipo tónico-clónica, controlada de forma habitual con ácido valproico.

El objetivo del farmacéutico responsable es valorar la idoneidad de un tratamiento farmacológico a una mujer gestante o lactante, teniendo en cuenta los posibles riesgos para el feto o el neonato, la patología de la madre, el período de administración, aspectos farmacocinéticas y beneficios terapéuticos.

METODOLOGÍA.

– Analizar la prescripción a pacientes gestantes y lactantes.
– Acceder a la historia clínica, para conocer el motivo de la prescripción y la situación clínica general de la paciente.
– Conocer y disponer la bibliografía básica sobre la utilización de fármacos en gestación y lactación.
– Consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en gestación y lactancia.
– Valorar el binomio beneficio-riesgo.
– Dar una recomendación sobre la idoneidad o no del tratamiento.

INTERVENCIÓN PROFESIONAL DEL FARMACÉUTICO.

– ¿Debe tratarse le epilepsia en una embarazada?
– ¿En qué fase del embarazo se encuentra?
– Según la clasificación de la FDA, ¿cuál sería el antiepiléptico más recomendable en dicha fase?
– ¿Se debe mantener la dosis de ácido valproico o se debe disminuir? ¿Se debe sustituir por otro antiepiléptico de mayor margen de seguridad?

DISCUSIÓN DEL CASO PRÁCTICO IV.

Todos los fármacos antiepilépticos tienen potencial teratógeno y según la clasificación de la FDA se incluyen dentro de las categorías C y D. Por otra parte, la epilepsia de por sí es un factor de riesgo de malformaciones congénitas, por lo que de entrada no estaría justificada la supresión de esta terapia durante el embarazo.

Hay una gran controversia a la hora de establecer si resulta más conveniente tratar una epilepsia, asumiendo el potencial teratógeno de los medicamentos utilizados, o si es preferible arriesgarse sin tratarla con la esperanza de que no aparezca ningún ataque epiléptico durante el embarazo.

En el caso de una paciente epiléptica que desea quedarse embarazada y no ha presentado convulsiones durante años, se intentará retirar la medicación lentamente antes de que se inicie el estado de gestación. Si no se pueden retirar los fármacos, y la paciente insiste en el embarazo, debe informarse de que tiene un riesgo 2,5 veces superior al normal de tener un hijo con malformaciones.

Cuando la consulta se produce después del primer trimestre, se aconseja continuar con el mismo fármaco, pues lo más probable es que en el caso de haber malformación, ya se haya producido. Si por el contrario, la consulta se refiere a una paciente en el primer trimestre, hay controversia a la hora de continuar con el fármaco o sustituir por otro de margen más seguro.

Los antiepilépticos más seguros según la clasificación de la FDA son carbamazepina, clonazepam y etosuximida, que están incluidos en la categoría C, mientras que el resto lo están en la categoría D. Por otra parte, no se ha visto que estos fármacos produzcan malformaciones a partir del primer trimestre, por lo que parecen los más seguros en cualquiera de las fases del embarazo.

Se debe procurar administrar la dosis mínima eficaz de antiepilépticos, ya que los recién nacidos de madres epilépticas tratadas tienen mayor incidencia de malformaciones (4-7%), y además se debe evitar la asociación de estos fármacos puesto que su administración conjunta potencia los efectos teratógenos.

Las mujeres que fuera de la gestación presentan frecuentes ataques convulsivos suelen sufrir una exacerbación del cuadro durante el embarazo. Esto puede ser debido a una disminución de las concentraciones plasmáticas de los anticonvulsivantes; por tanto, es conveniente en este grupo de pacientes realizar determinaciones frecuentes de sus niveles (en suero o saliva) para ajustar las dosis.

Hay muchos factores que condicionan la pauta terapéutica a seguir: duración e intensidad de los ataques, tipo de ataque (focal, generalizado, etc.), período ocurrido entre dos ataques.

La sustitución de un antiepiléptico por otro en una paciente embarazada es un tema difícil de tratar, porque aunque uno sea claramente más seguro que el otro en cuanto a las malformaciones que puede producir, cambiar la terapia en una paciente ya estabilizada puede provocar la aparición de una crisis inesperada. [65, 66]

Parte II.

La segunda párte de los resultados fue la revisión y análisis de los cuatro reportes de reacciones adversas en bebes por parte de los medicamentos, los cuales se describen a continuación y los artículos se encuentran en él anexo I.

1. – Efectos teratogénicos de los fármacos antiepilépticos.

El uso de medicamentos de primera generación de antiepilépticos (FAE) durante el embarazo se sabe que está asociado con un riesgo dos a tres veces mayor de defectos congénitos en el bebe; se sabe mucho menos acerca de los antiepiléitocos de nueva generación (AED) en este sentido. Estudios recientes basados en registros nacionales, de la epilepsia y los registros específicos de embarazo están empezando a proporcionar información comparativa sobre los efectos teratogénicos de los antiepilépticos de diferente generación. Por lo tanto, la prevalencia de defectos de nacimiento parece ser mayor con la exposición al valproato en comparación con carbamazepina y, posiblemente, también en comparación con lamotrigina. Otros estudios basados en grandes cohortes son necesarios para comparar los diferentes fármacos antiepilépticos en dosis y para analizar el posible impacto de los factores de confusión. Además, los datos son insuficientes para evaluar el potencial teratogénico en los humanos de la generación de otros nuevos FAE de lamotrigina.

Algunos pequeños estudios prospectivos sugieren que la exposición a valproato también puede estar asociada con un menor coeficiente intelectual verbal en la edad escolar, pero aún se necesitan más estudios prospectivos para establecer conclusiones firmes.

Antiepilépticos como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y el valproato, estan asociados con posibles efectos adversos fetales los cuales incluyen principalmante retraso en el crecimiento intrauterino, retraso mental, malformaciones congénitas, dismorfias, y el retraso en el desarrollo cognitivo después del parto.

Varios métodos se han utilizado para evaluar los efectos teratogénicos de los antiepilépticos. Por razones obvias todos ellos comparten la limitación de ser estudios observacionales en lugar de los ensayos aleatorios. La selección de un DEA en particular, la dosis, dependen de factores individuales como el tipo de epilepsia y convulsiones, frecuencia de las convulsiones y socioeconómicos. Una asociación entre un tratamiento específico y el resultado no debe interpretarse automáticamente como evidencia de una relación causal. El impacto potencial de los factores de confusión se debe tener en cuenta en la interpretación de las asociaciones.

La mayoría de estudios reportan un aumento de dos a tres veces mayor en el riesgo de malformaciones entre los hijos de las mujeres que reciben tratamiento para la epilepsia durante el embarazo. La patogenia es probablemente multifactorial, incluida la predisposición genética, circunstancias socioeconómicas, las convulsiones y la epilepsia, y ha sido debatido si la madre con epilepsia en sí misma se asocia a un mayor riesgo de malformaciones en la descendencia. Sin embargo, un reciente meta-análisis sugiere que la tasa de malformaciones de los hijos e hijas de las mujeres con epilepsia no tratada fue similar a la de los no-epilepsia control. En la tabla 11 se muestran los estudios y el número de anomalías congénitas que provocaron en las ratas.

Tabla 11.- Malformaciones en ratas expuestas a antiepilépticos. (Elaboración propia)

Estudio	Carbamazepina	Lamotrigina	Fenobarbital	Fenitoina	Valproato.
	Total de resultados				
Artama	805			38	263
Holmes	58		64	87	
Holmes			77		
Kaneko	158		79	132	81
Morrow	927	684		85	762
Samrem	280		48	141	184
Sanrem	376		172	151	158
Vajda	155	61		17	113
Wide	703	90		103	168

Aunque la mayoría de las mujeres con epilepsia dan a luz a niños sanos, hay un aumento de dos a tres veces en el riesgo de malformaciones congénitas en la descendencia. Este aumento se debe principalmente debido a los efectos teratogénicos de los antiepilépticos. Recientes estudios sugieren que la prevalencia de defectos congénitos podría ser mayor con la exposición al valproato en comparación con carbamazepina y posiblemente también en comparación con lamotrigina. Otros estudios basados en cohortes más grandes son necesarios para comparar los medicamentos antiepilépticos en diferentes dosis y analizar el posible impacto de los factores de confusión. Los datos son insuficientes para evaluar el potencial teratogénico en humanos de fármacos antiepilépticos de nueva generación. Hay señales importantes que indican que la exposición a valproato en el útero puede estar asociada con un menor coeficiente intelectual verbal en la edad escolar, pero se requieren estudios adicionales.
Mientras que las observaciones de las posibles diferencias entre la DEA en el potencial teratogénico son relevantes para las decisiones de tratamiento, estos deben ser sopesados contra las posibles diferencias en la eficacia frente a el trastorno convulsivo. El objetivo general del tratamiento debe ser el uso de la DEA que puede controlar convulsiones tónico-clónicas con riesgos minimizados a la madre como al feto.

2.- Estudio del uso de clordiazepóxido oral durante el embarazo y el riesgo de anomalías congénitas basado en una población de casos control.

El objetivo del estudio era comprobar el potencial teratogénico en humanos del tratamiento de clordiazepóxido oral durante el embarazo en el análisis de 22.865 pares de casos con anomalías congénitas (CA) y 38.151 controles sanos emparejados en los datos de base de población. El 0,9% del grupo control recibieron tratamiento con clordiazepóxido durante el embarazo, respectivamente. Nuestro análisis mostró mayor odds ratio (OR) con intervalo de confianza del 95% para el uso clordiazepóxido durante el segundo a tercero mes de gestación en el grupo de malformaciones congénitas cardiovasculares. Sin embargo, esta asociación se encontró cuando los datos de exposición se basaron principalmente en el auto-reporte de la madre con tratamiento de clordiazepóxido (80% en los casos y el 71% en los controles). No hubo aumento en la tasa específica de malformaciones congénitas cardiovasculares. En conclusión, las dosis terapéuticas de clordiazepóxido durante el embarazo es poco probable que suponen una importante riesgo teratogénico para el feto humano, a pesar de una tasa algo más alta de malformaciones congénitas cardiovasculares no se puede excluir. En la tabla 12 se presentan los resultados de las anomalías congénitas por la ingesta de clordiazepóxido durante el embarazo.

Tabla 12.- Resultados de las anomalías congénitas por la ingesta de clordiazepóxido durante el embarazo. (Elaboración propia)

Anomalía Congénita	**No. De casos**
Defectos del tubo neural	**1162**
Paladar Leporino	**1351**
Paladar hendido	**584**
Extremidades deficientes	**531**
Sindactilia	**1702**
Atresia del esófago	**210**
Atresia recto/anal	**215**
Hidrocefalia	**303**
Anomalías del oído	**344**
Anomalías Cardiovasculares	**4413**
Hipospadias	**2988**
Testículo no descendido	**2014**

3.- Uso de cefalosporinas durante el embarazo y la presencia de anomalías congénitas: estudio basado en una población, de casos controles.

OBJETIVO: El propósito fue estudiar el potencial teratogénico del tratamiento en humanos de las cefalosporina durante el embarazo.
Diseño del estudio: Se llevó a cabo un análisis a la par de casos con anomalías congénitas y controles emparejados sin anomalías congénitas. Se utilizó los datos de la población del conjunto de Hungría de Vigilancia de Casos y Controles de Malformaciones Congénitas, 1980-1996,. Los participantes incluyeron 22.865 mujeres embarazadas que había fetos o recién nacidos con anomalías congénitas, 38.151 mujeres embarazadas que tenían los niños sin cualquier defecto (grupo de control de la población), y 812 madres que habían dado los bebés afectados con El síndrome de Down (controles paciente).
RESULTADOS: En el grupo de casos, 308 (1,35%) las mujeres embarazadas fueron tratados con cefalosporinas. En la población y grupos de pacientes de control, 440 (1,15%) y 16 (1,97%) las mujeres embarazadas tuvieron tratamientos similares. La el uso de cefalosporinas de algo mayor, sobre todo cefalexina oral, en el caso y los grupos de pacientes de control fue explica por el sesgo de memoria. La comparación de la incidencia de los tratamientos cefalosporina médicamente documentada durante los meses segundo tercio de la gestación (es decir, el período crítico de las principales anomalías congénitas) en diferentes grupos de anomalía congénita con los datos referente del grupo de control de la población total y el grupo control de pacientes no indican un potencial humano detectable teratogénicos de las drogas estudiadas.
CONCLUSIÓN: El tratamiento con las cefalosporinas estudiadas durante el embarazo no parece presentar un detectables riesgo teratogénico para el feto. Sin embargo, se necesitan más estudios para aclarar la teratogénicos y fetal efectos tóxicos de las cefalosporinas diferentes por separado.

Tabla 13.- Anomalías congénitas del uso de cefalosporinas.

Defectos del tubo neural
Labio leporino con o sin paladar hendido
Paladar hendido
Extremidades deficientes
Polidactilia y sindactilia
Gastrosquisis
Atresia esofágica
Atresia del recto-anal
Microcefalia
Hidrocefalia
Anomalías congénitas del ojo y oído
Las anomalías congénitas cardiovasculares
Anomalías congénitas del diafragma
La estenosis pilórica
Atresia o estenosis intestinal
Agenesia renal
Renal quística
Anomalías congénitas de los órganos genitales
Hipospadias
Testículo no descendido

4.- Uso de acetaminofén durante el embarazo: efectos sobre el riesgo de anomalías congénitas

OBJETIVO: Se evaluó si el acetaminofén, una de los más frecuentes fármacos utilizados en mujeres embarazadas se asocia con un aumento prevalencia de anomalías congénitas.
Diseño del estudio: Se seleccionaron 88.142 mujeres embarazadas y sus vivos únicos de la Cohorte Nacional Danesa de nacimiento que tenía información sobre el uso de paracetamol durante el primer trimestre del embarazo.
Se utilizó el Hospital Nacional de Registro para identificar a 3.784 (4,3%) niños de la cohorte diagnosticados con 5.847 anomalías congénitas.
RESULTADOS: Los niños expuestos al paracetamol durante el primer trimestre del embarazo (n 26 424) no tenían una mayor prevalencia de anomalías congénitas (índice de riesgo 1.01, 0.93 a 1.08) en comparación con niños no expuestos (n 61.718). No se encontró asociación entre las anomalías congénitas y la duración de su uso durante el primer trimestre. El aumento de la prevalencia no se observó anomalías específicas, a excepción de quistes medial, fístula, sinus (anomalías congénitas de la oreja, la cara y el cuello, la CIE-10 Q18.8 código, n 43) con una razón de riesgo ajustada de 2,15 (1,17-3,95).
CONCLUSIÓN: El paracetamol no se asocia con un aumento de la prevalencia de anomalías congénitas en general o con cualquier otro específico grupo de anomalías importantes. En la tabla 14 se muestran las principales anomalías congénitas por el uso de paracetamol durante el embarazo.

Tabla 14.- Anomalías congénitas por el uso de paracetamol durante el embarazo.
(Elaboración propia)

Medial fístula/ quiste sinusal
Defectos del septo ventricular
Defectos del tabique cardiaco
Hendiduras orofaciales
Paladar hendido
Atresia del intestino delgado y grueso
La enfermedad de Hirschsprung
La gastrosquisis
Obstrucción urinaria
Hipospadias
Testículo no descendido
Dislocación de la cadera
La craneosinostosis

Tabla 15.- Reportes de Reacciones Adversas debido a medicamentos en los bebes.				
Nombre del artículo	**Año**	**Nombre del medicamento y clasificación FDA.**	**RAM Reportadas.**	**Clasificación de RAM.**
Uso de cefalosporinas durante el embarazo y la presencia de anomalías congénitas: estudio basado en una población, de casos controles.	**2001**	Cefuroxima B Cefaclor B Cefalexina B	Atresia esofágica. Atresia del recto. Microcefalia. Hidrocefalia. Anomalías congénitas del ojo. Anomalías congénitas del oído. Las anomalías congénitas cardiovasculares. Anomalías congénitas del diafragma. La estenosis pilórica. Atresia intestinal. Anomalías congénitas de los órganos genitales. Hipospadias Testículo no descendido.	Graves.
Estudio del uso de clordiazepóxido oral durante el embarazo y el riesgo de anomalías congénitas basado en una población de casos control.	**2004**	Clordiazepóxido D	Defectos del tubo neural. Labio leporino. Paladar hendido. Atresia del esófago y recto. Hidrocefalia. Cancér del oído. Hipospadias. Testículo no descendido. El pie zambo.	Graves.
Uso de acetaminofén durante el embarazo: efectos sobre el riesgo de anomalías congénitas	**2008**	Acetaminofén C	Espina bifida. Cataratas. Defectos ventriculares. Atresia del intestino grueso y delgado. Obstrucciones urinarias.	Graves.

Efectos teratogénicos de los fármacos antiepilépticos.	**2008**	Carbamazepina C Fenobarbital D Valproato D Fenotoína D	Retraso en el crecimiento intrauterino, malformaciones congénitas, dismorfias, retraso mental y retraso en el desarrollo cognitivo.	Graves.

6.- ANÁLISIS

En el presente trabajó se realizó una revisión biblio-hemerográfica de lo que es la atención farmacéutica y del embarazo con el objetivo de realizar un programa que tuviera ambas partes, ya que las mujeres embarazadas son una población muy especial a la que se debe tener un alto cuidado ya que en este caso sé trata de dos seres humanos en un solo cuerpo, la madre es objeto de una serie de cambios propios del embarazo que van a afectar a la farmacocinética de los medicamentos que esta llegue a consumir, por ello es necesario que el farmacéutico adquiera y desarrolle todos aquellos conocimientos, actitudes y habilidades, que contribuyan a que la paciente disfrute el mayor tiempo posible del máximo nivel de salud, asociado a los mejores resultados que se puedan alcanzar con el uso de medicamentos.

La atención farmacéutica es un proceso que implica que el farmacéutico este en comunicación con la paciente y con otros profesionales de la salud como médicos, enfermeras, nutriologas, mediante el diseño, ejecución y monitorización de un plan terapéutico que producirá resultados específicos para la paciente, la actividad de atención farmacéutica debe poder cuantificarse y sus resultados deben poder medirse en términos de impacto sanitario, repercusión económica y satisfacción para la paciente.

La atención farmacéutica es muy importante en esta etapa de la vida de una mujer ya que no todo es pensar que ella padezca de una enfermedad, sino que también se puede realizar esta actividad para un embarazo sin complicaciones ya que se debe recordar que es un conjunto de actividades como son:

a) Dispensación.
b) Formulación magistral.
c) Consulta o indicación farmacéutica.
d) Formación en uso racional del medicamento.
e) Educación sanitaria.
f) Farmacovigilancia.
g) Seguimiento farmacoterapéutico.

Ninguna de las anteriores es más o menos importante que la otra todas son parte de lo mismo, pero dependera de cada paciente, de la actividad que se realice con mayor énfasis, ya que como se mencionaba anteriormente aunque sea un embarazo sano refiriendonos a que la madre no padezca ninguna enfermedad previa o adquirida por esta etapa ó el bebe.

Un ejemplo es que comúnmente se hace es que en cuanto sé diagnostica el embarazo el médico prescribe vitaminas las que incluyen hierro y ácido folínico sin saber si la madre lo requiere ó no, sin haber realizado previamente estudios para ver como se encuentran sus niveles de estos componentes en plasma, otro de los casos es que la madre sino acude al médico inmediatamente tiene la creencia de consumir lo antes mencionados por motivos como la difusión en los medios de comunicación, por costumbre familiar ó por que a una conocida se lo dieron, cuestión que es un grave error ya que como sé mencionaba no en todos los casos es necesario y debe ser un profesional de la salud quien prescriba el tipo de medicamento y la dosis a consumir, por esta razón en esta tesis sé tiene dentro de la clasificación de la FDA que el ácido folínico en dosis elevadas tiene la categoria de C, es decir que se han encontrado efectos teratogénicos en animales, pero no se han realizado estudios en humanos, o bien no se dispone de estudios ni en animales ni en humanos, por lo que estos medicamentos sólo debieran emplearse en gestantes cuando los beneficios potenciales justifiquen el posible riesgo para el embrión.

Lo importante de realizar trabajos como este es que en la medida de lo posible se vayan eliminando los errores tan graves como lo antes mencionado u otros, ya que los medicamentos de acuerdo a la etapa de desarrollo embrionario en la que se consuman van a afectar de diferente forma a el bebe, pero el simple hecho de que lo afecten en el nivel que sea nos pone a pensar que con la participación del farmacéutico se pueden hacer tantas cosas como:

a) Eliminar farmacoterapia innecesaria.
b) Lograr efectividad de tratamientos inefectivos.
c) Minimizar reacciones adversas y toxicidad.
d) Evitar costes por consultas de urgencias y hospitalización.
e) Disminuir consultas médicas.
f) Facilitar y mejorar la relación con la paciente, lo que contribuye a mejorar la adherencia y persistencia a su tratamiento.

En él caso de la atención farmacéutica en mujeres embarazadas, es conveniente tener siempre presente tres aspectos fundamentales:

1. El farmacéutico debe insistir a otros profesionales de la salud respecto a que en la embarazada sólo se usen los medicamentos estrictamente necesarios.

2. Cuando es necesario administrar algún tratamiento medicamentoso debe preferirse aquel fármaco para el que exista mayor información sobre sus efectos durante el embarazo y se estime es más inocuo para el embrión o feto.

3. El farmacéutico tiene el deber de educar a la población femenina sobre lo importante que es evitar el uso indiscriminado de medicamentos, especialmente durante el embarazo, y advertirla de cuáles son sus riesgos potenciales.

Atención farmacéutica en embarazo es lo que hace un farmacéutico cuando:

1. Evalua las necesidades de la paciente relacionadas con los medicamentos.
2. Determina si la paciente tiene algún problema real o potencial relacionado con los medicamentos.
3. Trabaja con la paciente y los otros profesionales de la salud, para proporcionar la buena salud, prevenir las enfermedades e iniciar, modificar y controlar el uso de los medicamentos con el fin de garantizar que el plan farmacoterapéutico sea seguro y efectivo. Un farmacéutico brinda atención farmacéutica sólo cuando los tres pasos anteriores han sido ejecutados con éxito en sus pacientes.

Algo que cabe destacar es el reporte de reacciones adversas en los bebes por medicamentos, se realizó una busqueda de 10 años a la fecha, donde solo sé encontraron 4 casos, él hecho de que allá pocos reportes no es un buen pronóstico ni lo contrario, sin embargo algunas de las causas de que no existan tantos reportes es que este tipo de estudios se realiza solo en paises desarrollados los cuales tienen un sistema de salud bien estructurado donde el farmacéutico juega un papel importante en el registro, reporte y seguimiento de este tipo de problemas, además de esto hay que aunar las restricciones de la metodologia con cuestiones tales como la potencia estadística, confiabilidad de los datos recogidos, y los intentos de controlar adecuadamente los factores de confusión en el análisis, otra limitante por razones obvias es que todos comparten el ser estudios observacionales en lugar de los ensayos aleatorios, es muy complicado llevar un registro de este tipo ya que por desconocimiento, descuido las madres y los médicos no realizan los reportes necesarios para que el número de casos aumente, es alarmante como medicamentos tan comunes como el acetaminofén pueden causar malformaciones congénitas en el bebe y que son muy fáciles de acceder a ellos.

Se puede observar en la segunda parte de los resultados como las reacciones adversas se enfocaron a las anomalías congénitas, ya que son muy importantes como se observa en las tablas 11-14, son problemas graves de salud ya que la afectación al bebe es muy evidente, lo cual genera un gasto más en el sistema de salud ya que en algunos casos se necesita cirugía ó en el peor panorama el bebe fallece por estas complicaciones por lo que es muy importante que en el primer trimestre del embarazo no se consuman este tipo de medicamentos ya que es el momento donde más se ve afectado el bebe, ya que sus órganos apenas estan en formación, por lo cual se debe orientar a la madre y todos los profesionales de la salud.

Otro punto importante que cabe destacar es que en los artículos revisados no se puede hacer una asociación al 100% del consumo de estos medicamentos con el desarrollo de las anomalías congénitas ya que estos estudios por obvias razones no estan permitidos ya que no se puede jugar con la salud de un nuevo ser indefenso, por lo que los resultados solo son reportes que llegan, por lo cual no son todos, además del problema de la falta de más estudios al respecto y de la metodologia.

Es importante que en nuestro país se haga una restructuración del sistema de salud, ya que si sé contempla al farmacéutico en el esquema habitual, sé podrian evitar muchos problemas en el bebe, que dentro de años significan un gasto económico mayor para las familias y para el sistema de salud, ya que con información tan sencilla como la recopilada en este trabajo, por ej. con tablas que tengan la clasificación de la FDA de los medicamentos.

7.- CONCLUSIONES.

1.- Se revisaron los programas de atención farmacéutica en mujeres embarazadas encontrados en la bibliografía, lo cual arrojo un total de 4 casos clínicos.

2.- Se realizó una recopilación bibliohemerográfica y electrónica sobre el embarazo y manejo de los medicamentos durante esté.

3.- Se realizó una tabla sobre los medicamentos y se clasificaron de acuerdo a la FDA.

4.- Se analizaron los casos reportados en la bibliografía de reacciones adversas medicamentosas en los bebes, durante un periodo comprendido de 10 años dando un total de 4 casos, los cuales tienen RAM graves y con malformaciones congénitas que afectan al bebe y que puedieron ser evitadas y en algunos casos no se pudo hacer nada ya que son medicamentos que la madre necesita porque tiene una patología grave.

8.- RECOMENDACIONES

La atención farmacéutica a las mujeres embarazadas es un compromiso que tiene el farmacéutico ya que es un grupo especial ya que el embarazo es una situación fisiológica y natural para una mujer, pero que requiere atención y controles particulares, para segurar la salud de la madre, del feto y de todo el proceso, con la intención de prevenir y asegurar su desarrollo, evolución y desenlace en las mejores condiciones posibles.

La actuación del farmacéutico:

1. Diagnóstico de embarazo: La oficina de farmacia es un testigo confidencial en todo el proceso de embarazo desde el mismo momento en que se confirma el diagnóstico de HCG en orina o sangre.

2. Recomendar la visita al ginecólogo: para que realice la exploración topológica oportuna y proceda al primer control analítico que puede incluir título de anticuerpos frente a rubéola y toxoplasmosis, VIH y hepatitis, sistemático de sangre y orina, tiempo de protrombina, AST, calcio, glucosa, colesterol, proteinas totales, sin olvidar los parámetros de detección de anemia, así como grupo sanguíneo y Rh de ambos cónyuges.

3. Consejos dietéticos: Evitar café, té, alcohol, excitantes, tabaco, especies y frituras. Suplementos teóricos en su dieta habitual para cubrir las necesidades incrementadas de calorías(+ 400 Kcal/día), proteinas (+ 25 g/día), calcio (+ 400 mg/día), fosfatos (+ 400 mg/día), vitamina D (+ 200 UI/día), vitamina A (+ 1000 UI/día), ácido fólico (+ 400 mcg/día), magnesio (+ 150 mg/día), vitaminas del grupo B y C y aporte mineral en hierro, magnesio, yodo y zinc, aunque lo ideal es una dieta equilibrada y variada con restricción y variada con restricción moderada de sal. El aumento de peso, durante los nueve meses, no debe sobrepasar los 15 kg en total, figura 5.

Fig. 5.- Aumento de peso durante el embarazo.

4. Consejos higiénico – sanitarios:

   - ✓ Paseos diarios: calzado cómodo.

   - ✓ Preparación y endurecimiento de pezones con una mezcla de alcohol 70° con glicerina en los últimos meses de embarazo; cremas antiestrías para prevenir la ruptura de fibras en la dilatación del vientre y senos.

   - ✓ Vigilar la posible aparición de varices y actuar en consecuencia; pantys y fajas especiales premamá a medida que avanza el embarazo; periodos de descanso con las piernas en horizontal para favorecer el retorno venoso y evitar así varices y hemorroides.

   - ✓ Revisón odontológica, porque los dientes y el metabolismo del calcio están seriamente comprometidos por las alteraciones hormonales propias del embarazo y conviene detectar caries y focos de infección cuanto antes.

5. Consejos farmacéuticos:

   - ✓ Que no se automediquen, que consulten antes de ingerir ningún fármaco.

   - ✓ Advertir sobre los efectos teratógenicos de muchos medicamentos y sobre el paso a través de la barrera placentaria de otros.

   - ✓ Concienciar a la embarazada de que una buena alimentación y una actitud positiva son la mejor garantía de que todo va a ir bien; que el embarazo no es una situación patológica sino natural y que cualquier afección que padezca en esta etapa debe consultarla y no tomar iniciativas que pueden resultar peligrosas.

   - ✓ Recordarles que durante el embarazo no se pueden realizar radiografías, porque dañarían al feto, ni es el momento indicado para vacunarse de nada, sin indicación médica; concretamente evitar las vacunas de bacterias o virus atenuados o vivos.

   - ✓ Las recomendaciones de ingesta de suplementos vitaminicos y minerales durante todo el embarazo; así como ácido fólico, incluso antes de la concepción, es la tendencia actual.

   - ✓ Los miedos y las fobias al parto y las dudas sobre la salud del bebé son normales, pero en ocasiones puede ser necesario acudir al psicoterapeuta y a sesiones de preparación al parto.

   - ✓ La homeopatía es un método terapéutico muy apropiado y sin riesgos.

6. Criterios de selección de fármacos para embarazadas: la complejidad que rodea la administración de fármacos durante el embarazo se hace patente tan sólo con percatarse de la amplia bibliografía y las numerosas publicaciones que existen sobre el tema. Nos encontramos con cambios fisiológicos que afectan a la dinámica bioquímica de la mujer embarazada por consecuencia el comportamiento general farmacocinético estará condicionado. La experiencia animal no siempre es extrapolable a los humanos; desconocemos los mecanismo básicos implicados en la inducción de malformaciones; la relación causa-efecto es dificil de establecer y el paso a través de la barrera placentaria no supone necesariamente que sea teratógeno. Con este panorama realmente es una aventura arriesgada atreverse a administrar fármacos a una mujer embarazada; sin embargo, las enfermedades de una mujer gestante no pueden quedar sin tratamiento porque puede ser peor el desarrollo de la afección para el feto que el propio medicamento.

Tenemos que ajustar bien el enfoque práctico del tema que nos ocupa, mediante unos puntos básicos.

a) Evitar el uso de fármacos mientras exista otra alternativa válida, como lo es la homeopatía, plantas medicinales, educación sanitaria y consejos.
b) Seleccionar aquellos que reconocemos como inocuos para el embarazo, la madre y el feto.
c) Elegir fármacos selectivos o de acciónn local frente a los inespecificos y de acción sistemica, y los de composición unitaria frente a los compuestos.
d) Rechazar cualquier fármaco de reciente aparición y los que no disponen de datos experimentales en este campo.
e) Recordar la contrindicación absoluta de aquellos principios activos de los que tenemos constancia de efectos indeseables: tetraciclinas, cloramfenicol, antivirales, sulfamidas, vacunas víricas, salicilatos, fenotiazidas, corticoides, etc.
f) Controlar el balance riesgos – beneficios en cada situación.

Un buen profesional farmacéutico tiene que tomar parte activa en la cadena sanitaria haciendo valer sus conocimientos farmacológicos y con unos criterios establecidos claros y concisos de actuación para resolver de la mejor manera posible cualquier situación que un enfermo le plantee, aunque éste sea una mujer embarazada. [40, 60]

Atención Farmacéutica a la embarazada.

El seguimiento del curso del embarazo se lleva en la farmacia paralelamente con el ginecologo, y lo ideal es que ambos, y cada uno en su lugar, controlen los diferentes aspectos que competen a cada profesional y se complementen.

La atención se efectua através de:

- ✓ Registro y censo de embarazadas habituales de la farmacia.
- ✓ Ficha de seguimiento y farmacovigilancia con los controles y datos oportunos.

Son objeto de atención farmacéutica:

1.- El control de peso es una cuestión polémica y cada ginecólogo dicta sus normas más menos estrictas para ajustar o controlar el sobrepeso que se avecina. Una mujer gestante que apenas engorda es preocupante; como también lo es la embarazada que aumente más de 15 kilos en los nueve meses. La dieta durante el embarazo debe ser equilibrada y variada, como siempre; tan sólo hay que suplementar algunos requerimientos.

No es bueno que las embarazadas pasen hambre porque genera ansiedad y repercute en el bebe.

2.-El control de la tensión arterial generalmente esta disminuida por el aumento del volumen plasmático; sin embargo, es un parámetro de control del curso del embarazo ya que la hipertensión representa riesgo de eclampsia. La hipotensión moderada no es un problema; como norma general, se recomienda la ingestión de liquidos a lo largo del día, o tomar algún aperitivo salado para estimular la sed, si es que el estado general de la mujer embarzada es de decaimiento.

3.-Los controles analíticos permiten seguir la evolución de los cambios hematológicos y bioquímicos para comprobar que todo está en orden. La anemia, si no baja sus niveles de 10 mg/dl de hemoglobina, se considera fisiológica, aunque de forma sistemática se prescriben sales de hierro y ácido fólico en todo el embarazo e incluso durante la lactancia, como medida preventiva.

También es anormal que existan una ligera leucocitosis con predominio de granulocitos; los hematíes están aumentados por la actividad hematopoyetica y la velocidad de sedimentación globular estará elevada.

4.- Polivitaminicos el embarazo es una etapa de mucho desgaste y convine que se aseguren las reservas de vitaminas y minerales, para tener la certeza de que no falta nada de lo imprescindible, ya que no tenemos constancia de que la dieta alimentaria que toma sea completa en todos los nutrientes. No es recomendable que se tomen vitaminas o minerales unitarios, a no ser que se haya demostrado una deficiencia específica, ya que se corre el riesgo de sobredosis. Tampoco es adecuado que tomen preparados que contengan ginseng o estimulantes porque actuán en SNC y pueden ocasionar insomnio o excitación.

5.- Ardores aparecen normalmente a partir del quinto mes por el incremento de estrógenos y progestágenos, se alivian con sales de aluminio y magnesio cuando se presentan los síntomas.

6.- Cloasma es muy frecuente en este periodo y se caracteriza por una hiperpigmentación en la piel de la cara, preferentemente, se trata con cremas o lociones despigmentantes y con pantallas solares.

7.- Las prescripciones médicas durante el embarazo son objeto de la atención farmacéutica en particular para detectar contraindicaciones, efectos secundarios, interacciones o reacciones adversas. En muchas ocasiones comprobaremos que se prescriben fármacos con cierto riesgo para el embarazo, pero si el facultativo lo decide es porque el balance beneficio – riesgos es positivo y no existe otra alternativa.

Puntualizaremos:

1.- Detectar contraindicaciones graves: sulfamidas, cotrimaxol, tetraciclinas, aminoglucósidos, cortisona, bicarbonato, sales de bismuto, antraquinonas, sulfonilureas, tiazidas, cumarinas, betabloqueantes, yoduros, etc. Si ocurre contactar con el médico prescritor.

2.- Alerta en la prescripción de fármacos arriesgados para el embarazo como benzodiazepinas, cardiotónicos, antiepilépticos, antidepresivos, antihistamínicos, salbutamol, etc. Se trata de medicamentos que por enfermedad de la mujer gestante no se pueden suspender porque sería peor. Son embarazos monitorizados y arriesgados que requieren controles por parte de todos los profesionales de la salud.

3.- Seguimiento de los tratamientos: el miedo a que los medicamentos afecten al feto hace que la paciente suspenda el tratamiento al menor sintoma de mejoria y esto, en determinados casos, es contraproducente.

4.- Pautas de administración: la forma de administración correcta y la ingesta de medicamentos con o sin comidas, para favorecer la absorción o evitar la inactivación de otros.

5.- Complementar con consejos farmacéuticos para la afección correspondiente que mejor se adapten a la situación de embarazo.

6.- Tranquilizar a la mujer sobre preocupaciones por la ioncidencia de su enfermedad en el curso de su embarazo.

7.- Control de interacciones entre fármacos, incompatibilidades, desplazamiento de proteínas plásmaticas, inductores o inhibidores enzimáticos, etc.

8.- Amenaza de aborto la aparición de cualquier síntoma de contracciones, pinchazos, pérdidas sanguíneas o rutura de bolsa de líquido amniótico pueden ser indicativos de que algo no va bien y requiere atención médica con urgencia.

9.- Anemias una gran mayoría de mujeres embarazadas toman hierro y ácido fólinico; las sales de hierro precisan para su absorción médio ácido y por ello se recomienda tomarlas con zumo de naranja; en medio alcalino, si se toman con leche, la absorción se retrasa considerablemente. La interacción de Fe con antiácidos también está documentada y por otro lado ocasionan estreñimiento, diarrea o intolerancia gástrica, y oscurecen las heces; por lo cual, debemos advertir lo que puede ocurrir y darle la importancia que realmente tiene. Muchas alopecias en esta etapa se producen por anemia.

10.- Edemas o retención hídrica está situación exige restricción drástica del aporte salino en las comidas; análisis de orina para evaluar la función renal y estudio cardiovascular.

11.- Preparación al parto. A partir del séptimo mes de embarazo es muy aconsejable que las futuras madres se preparen para el acontecimiento del parto; tener una buena información de todo lo que va a ocurrir para colaborar en el nacimiento de su hijo; realizar ejercicios respiratorios y de relajación son sin duda alguna, muy utiles y, desde luego, empezar a preparar el ajuar con las cosas que pueden necesitar para los primeros días de vida de su bebe. El uso de fajas ayuda a sobrellevar el peso. [41, 62, 67, 68]

9.- BIBLIOGRAFIA.

1.- Alvarez G.L., Cruz E. J., Garau A. A., Lens A.V.; Infección urinaria y embarazo, diagnóstico y terapeutica; Revista de Posgrado de la Via Cátedra de Medicina; Marzo; **2006**; No. 155; Pág.1-22.

2.- Baily E., Zusi L., Et al. ; Enciclopedia de la Enfermería.; Volumen IV; Editorial Océano/ Centrum; España; **1998;** Cap. 8.

3.- Baldon J.P., Correr C.J., Melchiors A.C., Rossignoli P., Fernandez-Llimos F., Pontarolo R.; Actitudes y conocimientos de los farmacéuticos comunitarios al dispensar medicamentos a embarazadas (I); *Pharmacy Practice;* **2006**; 4(1): 38-43.

4.- Baldon J.P., Correr C.J., Melchiors A.C., Rossignoli P., Fernandez-Llimos F., Pontarolo R.; Actitudes y conocimientos de los farmacéuticos comunitarios al dispensar medicamentos a embarazadas (II); *Pharmacy Practice;* **2006**; 4(1): 38-43.

5.- Beltran R.; Tesis profesional; Recopilación biblio-hemerográfica sobre el manejo terapéutico de pacientes en embarazo; México; UNAM FES-Cuautitlán, **1998**.

6.- Bergman U., Franz W. R., Baum C., Bengt. E., A. Faich G.; Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life; *The Lancet;* Septiembre; **1992**; 340: 694- 696.

7.- Cabero R., Cequeira M. J.; Protocolos de medicina materno fetal (perinatología); Editorial Ergon; España; **1996**; Pág. 104-112.

8.- Cardo E.; Atención farmacéutica a mujeres embarazadas (I), Medicación y teratogenicidad; *Ámbito farmacéutico*; Vol. 21 Núm. 8 Septiembre; **2002,** Pág. 112-120**.**

9.- Cardo E.; Atención farmacéutica a mujeres embarazadas (II), Patologías, Síntomas y Seguimiento; *Ámbito farmacéutico*; Vol. 21 Núm. 9 Octubre; **2002;** Pág. 96-102.

10.- Castillo I., Baldominos G.; Comisión de Normas y Procedimientos de la SEFH; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; España; Junio; **2002;** Pág. 1-10.

11.- Céspedes M.J.; Fisiología, Función Endocrina de la Placenta; Editorial USMP – Filial Norte; Facultad de Medicina Humana; Perú; **2008;** Cap 1-2.

12.-Cordova A.; Fisiología Dinámica; Editorial Masson; España ; **2003;** Cap. 1-8.

13.- Crescencio R. M. A , Soto H. J. L.; Neumonía durante el embarazo; *Perinatol Reprod. Hum.;* 2007; 21(3):155-162.

14.- Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensenc, Olsen J.; A population-based case–control study of oral chlordiazepoxide use during pregnancy and risk of congenital abnormalities; *Neurotoxicology and Teratology*; **2004**; (26):593–598.

15.-Czeizel E.A., Rockenbauer M., Sørensen T.H., Olsen J.**;** Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: A population-based, case-control study; *Am J Obstet Gynecol***;** May **2001;** 1289-1296.

16. - Czeizel E.A., Rockenbauer M., Sorensen T.H., Olsen J.**;** Teratogenic Study of Doxycycline; *Am J Obstet Gynecol***;** April;**1997;** (89) 4: 524-528.

17.- Dela fuente P.; Fármacos y Embarazo, En Tratado de Obstericia y Ginecología; Editorial Mc Graw-Hill; México; **1997**; Pág. 9-174.

18.- Domeq C.; Farmacia Clínica; Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la universidad de Chile; **1993**; Pág. 239-250.

19.- Donald M. M.; Marginal biotin deficiency is teratogenic in mice and perhaps humans: a review of biotin deficiency during human pregnancy and effects of biotin deficiency on gene expression and enzyme activities in mouse dam and fetus; *Journal of Nutritional Biochemistry*; **2005**; (16): 435–437.

20.- Duran S. P., Cabero R. Ll.; Fármacos y drogas durante el embarazo, Tratado de obstetricia, ginecología y medicina de la reproducción; Editorial Médica Panamericana; **2003**; Pág.1117-1129.

21.- Escribano R. B.; Tesis Doctoral de La Farmacia Hospitalaria en el marco legal del estado español y el estado de las autonomias; Universidad Complutense; España; **1994**.

22.- Faus D. M. J.,Amariles M. P., Martínez M. F.; Atención Farmacéutica, conceptos, procesos y casos prácticos**;** ERGON; **2008;** Cap.1-8.

23.-Gimeno F.J. A., Pons C.J.,Micó M.M., Casterá M.D., Bellés M.; Categorías de riesgo de los medicamentos utilizados durante el embarazo,Guía rápida de consulta; *Farmacia de Atención Primaria*; **2005**; Volumen 3; Pág 49-61.

24.- Goldstein D.J.; Effects of First- Trimester Fluoxetine Exposure on the Newborn; *Obstetrics & Gynecology*; Mayo; **1997**; 89(5) parte 1: 713-718.

25.- Hall R. V.; Atención farmacéutica, Seguimiento del Tratamiento Farmacológico; Centro Nacional de Información de Medicamentos; Costa Rica; Enero; **2003**; Cap. 1-4.

26.- Hawkins D.; Medicamentos prescritos en el embarazo que afectan al feto Tratado de Obstetricia Dexeus; Editorial Salvat; Tomo I; España; **1982**; Pág. 359-366.

27.- Headley J, Northstone K, Simmones H, Golding J.; Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children *Eur J Clin Pharmacol;***2004**;(60):355-61.

28.- Inaraja B. M.T., Navarro R.A., Sanjurjo S.M., Santos.R.B.; Manual del residente de farmacia hospitalaria; Grupo ENE Publicidad S.A.; España; **2007**; Cap. I-XI.

29.- John D.G., Neufeld M.; Rosen's Trauma in Pregnancy; Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice; 6th ed.; Chapter 35; **2003**

30.-Kenneth L. W.; Manual de Obstetricia; Adaptaciones maternas al embarazo; Editorial McGraw-Hill; 21 edición; México; **2003;** Cap. 3; Pág. 19-30.

31.- Kristine Y., Lain M.D.; Anatomic and Functional Changes of the Upper Urinary Tract During Pregnancy :Urology; Clinic North America; February; **2007.**

32.- Lafuente G.P., Jiménez J. A.; Manual de protocolos y actuación en urgencias para residentes, Fármacos usados en urgencias en la mujer embarazada; Complejo hospitalario de Toledo; España; 2010; Cap. 100.

33.- Lewis B. H., Mark W. P.; Assessment of teratogenic risk design and status of the North American antiepileptic drug registry; *Epilepsy Research* ; **2001;** (45) :175–176.

34.- Lewis P.J.; Problemas terapéuticos en el embarazo; Editorial Pediátrica; España; **1978**; Pág.10-141.

35.-Liv L.; Ragnar O.; Walstrom J.; Nillsconrad M.D.; Teratogenic effects of benzodiacepine use during pregnancy; *The Journal of Pediatrics*. Enero **1989**; 114(1): 126- 130.

36.- Martínez F., Espinosa-García M.T., García C., Maldonado G., Milán R.,Uribe A., Flores-Herrera O.; Metabolismo energético y esteroidogénico de la placenta humana; *Rev Fac Med* UNAM Vol.44 No.5 Septiembre-Octubre, **2001;** Pág. 201-206.

37.- Mc Anulty J.; Enfermedades Cardiovasculares, En Complicaciones Médicas durante el Embarazo; Editorial Panamericana; España; **1996**; Pág.122-154.

38.- Nathan L.; Diagnóstico y tratamiento gineco-obstétricos; Editorial Manual moderno; 8ª; México; **2006**; Pág. 167-431.

39.- Niebyl J.; Drug use in pregnancy and lactation, En Emergency care of the woman; Editorial McGraw-Hill; USA; **1998**; Pág. 165-180.

40.- Pagano M.; Prescripción de fármacos en el embarazo; Editorial Mc Graw Hill, México; **1991**; Pág. 81-215.

41.- Peretta M.D.; Reingeniería de la práctica farmacéutica; Editorial Medica panamericana; Argentina; **1998**; Pág. 11-15.

42.- Rebordosa C, Kogevinas M, Horváth-Puhó E, et al.; Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities; *Am J Obstet Gynecol*; **2008**; (198):178.e1-178.e7.

43.- Rodríguez A., Panadero F.J.; Medicamentos y embarazo, Panorama Actual; *Med*; **2003**; 27 (268): 983-989.

44.- Rodríguez M. V., Povedano B., Cañizares R. C., Moyano C., Mármol R. J.; Estados hipertensivos del embarazo (E.H.E), Concepto y actuación en urgencias; Vol. 10, Núm. 2, Marzo-Abril; **1998;** Pág.33-35.

45.- Roma S. E., García P.J., Poveda A.J, Ferrer A.E.; Medicamentos y embarazo, Informes de evaluación de teratogenia en el primer trimestre de embarazo; Generalitat Valenciana Conselleria de Sanitat; **2007**; Pág. 20-480.

46.- Schwarcz R.; Obstetricia, Modificaciones de la anatomía y fisiología materna producidas por el embarazo; Editorial El Ateneo; Argentina, **2003**; Cap. 4; Pág. 47-73.

47.- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; Fundamentos de Obstetricia, Adaptaciones maternas al embarazo; España; **2007**; Cap. 23; Pág. 171-182.

48.- Torbjorn T., Battino D.; Teratogenic effects of antiepileptic drugs; *Seizure*; **2008;** (17):166—171.

49.- Torres P. J.; Estados hipertensivos del embarazo, Tratamiento farmacológico de los E.H.E.; Ergon; España; **1996**; Pág. 83-87.

50. - Vargas E.J, Harvey M. S., Waisbren E.S., Harvey L. L.; Maternal γ-cystathionase deficiency: Absence of both teratogenic effects and pregnancy complications; *Am J Obstet Gynecol***; 1999;** Number 3 181:753-755.

51.- Wallenberg H. C. S.; El síndrome hipertensivo del embarazo; *Orgyn*; **1995**; VI (1): 31-35.

52. - Instituto para el uso seguro de los medicamentos; Hospital Universitario de Salamanca; www.ismp-espana.org/estaticos/view/1; 27-Ene-11; 17:15.

53.- Cabañas M. J., Longoni M., Corominas N., Sarobe C., Yurrebaso M.J., Aguirrezábal A.; Obstetricia y Ginecologia; Cap.9; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; Fecha de consulta 23 de Agosto de 2010.
www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP09.pdf

54.- Abarzúa C.F., Zajer C., Donoso B., Belmar J., Riveros J.P., González B.P., Oyarzún E.; Reevaluación de la sensibilidad antimicrobiana de patógenos urinarios en el embarazo; *Rev Chil Obstet Ginecol*; Pontificia Universidad Católica de Chile; **2002;** 67 (3). fecha de consulta 14 de noviembre de 2010; http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v67n3/art11.pdf

55.- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO); Protocolo de la infección urinaria durante el embarazo; Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. **2005**; 29 (2); fecha de consulta 10 de diciembre de 2010; http://www.msc.es/estadEstudios/publicaciones/docs/vol29_2InfecUrinariaEmbarazo.pdf

56.- González P.; Infección urinaria; Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile; **1997**; fecha de consulta 14 de noviembre de 2010.
http://escuela.med.puc.cl/paginas/Departamentos/Obstetricia/AltoRiesgo/ITU.html

57.- Cárdenas C. A., Figueroa D. M., Domínguez J.B., Guzmán de la Garza L., Ayorro K.C.; Guía para el tratamiento de las IVU en embarazadas; **2004**; fecha de consulta 14 de noviembre de 2010: http://www.smu.org.mx/guias_infecciones/capitulo3.pdf

58.- Cabero R.L., Cabrillo R.E.; Orientación diagnóstica de la ITU durante la gestación.; Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; **2001**, fecha de consulta 14 de noviembre de 2010.
http://www.zambon.es/areasterapeuticas/03mujer/infurinaria/orientacion.htm

59.- Raigosa S.B.; Medicamentos en el embarazo; **2010**; Fecha de acceso 16 de Marzo de 2010; abcPediatria http://www.abcpediatria.com

60.- Vila G., Álvarez S.; Guía de actuación farmacéutica en la gestante;**2005**; Fecha de consulta 02 de Junio de 2010. http://www.correofarmaceutico.com/documentos/protembar050104.pdf

61.- Meadows M.; Pregnancy and the drug dilemma FDA; *Consumer magazine*; **2001**; 35 No. 3; Fecha de consulta 07 de Febrero de 2005 http://www.fda.gov/fdac/features/2001/301_preg.html#categories

62.- Martínez C. M., Miró A.M., Liso R.J., Sanjurjo S. M.; Atención farmacéutica especializada en centros sociosanitarios y residencias asistidas; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; Fecha de consulta 6 de Enero de 2011. www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP09.pdf

63.- Rodriguez G. E.; Sindrome del "niño blandito" y benzodiacepinas; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 833-836; Fecha de consulta 6 de Enero de 2011.
http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/manualresidentefh/VU2_98_Capitulo_3_18.pdf

64.- Lopéz A. I.; Hipertiroidismo en el embarazo; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 837-839; Fecha de consulta 6 de Enero de 2011.
http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/manualresidentefh/VU2_98_Capitulo_3_18.pdf

65.- Marin T., Artacho C., Bejarano R., Gómez B.; Uso de fármacos antiepilépticos durante el embarazo y lactancia; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 840-846; Fecha de consulta 6 de Enero de 2011.
http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/manualresidentefh/VU2_98_Capitulo_3_18.pdf

66.- Centro de salud la Alamedilla; Medicamentos y embarazo; **2005**; fecha de consulta 23 de diciembre de 2010; http://www.laalamedilla.org/GUIAS/Embarazo.pdf

67.- Salud pública; Cambios durante el embarazo; **2000**; fecha de consulta 12 de Octubre de 2010; http://pagina.jccm.es/sanidad/salud/promosalud/pdf/embarazada/pag7-11.pdf

68.- Laosa Z.O., Ochoa M.D.; Utilización de medicamentos durante el embarazo y la lactancia; **(**30): 395-413; Fecha de consulta: 22 de Septiembre de 2010 http://www.normon.es/media/manual_8/capitulo_30.pdf

ANEXO 1. REPORTES DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS EN BEBES.

Seizure (2008) 17, 166—171

ELSEVIER

SEIZURE

www.elsevier.com/locate/yseiz

Teratogenic effects of antiepileptic drugs

Torbjörn Tomson [a,*], Dina Battino [b]

[a] Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
[b] Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milan, Italy

KEYWORDS
Teratogenic;
Epilepsy;
Antiepileptic drugs;
Malformations

Summary The use of older generation antiepileptic drugs (AEDs) during pregnancy is known to be associated with a two- to threefold increased risk of birth defects in the offspring and possible also other adverse outcomes in the exposed infant. Much less has been known about newer generation AEDs in this respect. Recent studies based on national registries as well as specific epilepsy and pregnancy registries are beginning to provide information on comparative teratogenic effects of different AEDs. Hence, the prevalence of birth defects appears to be higher with exposure to valproate compared with carbamazepine and possibly also in comparison with lamotrigine. Further studies based on larger cohorts are needed to compare AEDs at different dosages and to analyse the possible impact of confounding factors. Furthermore, data is insufficient to assess the human teratogenic potential of other newer generation AEDs than lamotrigine.

Retrospective and a few small prospective studies suggest that exposure to valproate also might be associated with a lower verbal IQ at school age, but further prospective studies are needed to draw firm conclusions.
© 2007 British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Numerous studies have attempted to assess the teratogenic effects of antiepileptic drugs (AEDs) since the first observations of an association between use of anticonvulsants and an increased risk of birth defects were published 40 years ago.[1] Despite differences in study design and populations, most have confirmed an increased risk of adverse pregnancy outcome with exposure to the older generation AEDs such as phenobarbital, phenytoin, carbamazepine and valproate. Potential adverse fetal effects of these drugs include intrauterine growth retardation, dysmorphisms, major congenital malformations and delay in postnatal cognitive development. Although it is evident that the vast majority of women with epilepsy who are on treatment with these AEDs during pregnancy give birth to perfectly normal children, these potential teratogenic effects are a major concern for all women with epilepsy that are of childbearing potential. Unlike many other medications, antiepileptic drug treatment generally cannot be withdrawn even when pregnancy is planned, since uncontrolled seizures may be harmful to the mother as well as the fetus. The risks associated with uncontrolled seizures thus have to be balanced against the teratogenic risks

* Corresponding author at: Department of Neurology, Karolinska Hospital, SE-171 76 Stockholm, Sweden. Tel.: +46 851773705; fax: +46 851773757.
E-mail address: torbjorn.tomson@karolinska.se (T. Tomson).

1059-1311/$ — see front matter © 2007 British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.seizure.2007.11.016

imposed by the AEDs. The challenge is to identify the most appropriate AED for the individual patient, with respect to seizure control as well as developmental toxicity, and to use that drug in a way that controls seizures with minimised risks to the mother as well as the fetus.

The number of treatment options has increased substantially with the introduction of several newer AEDs the last 15 years. Furthermore, recent studies have provided new information on the teratogenic potential of the different older and newer generation AEDs thus facilitating more rational approaches to the management of women with epilepsy considering pregnancy. This paper will review such more recent data on teratogenic effects of AEDs with emphasis on major congenital malformations and postnatal cognitive development.

Methodological aspects

Several different methods have been used to assess the teratogenic effects of AEDs. For obvious reasons they all share the limitation of being observational studies rather than randomised trials. The selection of a particular AED, or the dosage, depends on individual factors such as type of epilepsy and seizures, seizure frequency, co-morbidity and socioeconomic circumstances, factors that could be linked to the risk of malformations. An association between a specific treatment and outcome can thus not automatically be interpreted as evidence of a causal relationship. The potential impact of confounding factors needs to be taken into account in the interpretation of the associations.

Reporting and recall bias are other important sources for misinterpretations when retrospective data are used. As an example, the spontaneous reporting of pregnancy outcome to manufacturers of AEDs are likely to suffer from selective reporting of adverse outcomes. Case-control designs may be useful for uncommon outcomes but is associated with the risk of recall bias. Existing registries of e.g., drug prescriptions and cross-linkage with registries of birth defects has been useful. Some such registries are nationwide and population-based. Unfortunately, they generally lack detail and information on other factors that could contribute to the outcome. Cohort studies are another common approach. Such studies can be retrospective or prospective. Retrospective identification of the cohort is associated with the risk of selection bias, whereas prospective studies ideally identify and enrol women with epilepsy before any information on pregnancy outcome is known, thus avoiding the risk of selection bias. A special type of cohort studies, antiepileptic drugs and pregnancy registries, has been established lately. These registries are prospective observational studies enrolling women with epilepsy early in pregnancy collecting information on drug exposure and other potential risk factors before outcome of the pregnancy is known. Outcome in terms of occurrence of birth defects in the offspring is recorded. These registries can collect high numbers of pregnancies, the type of drug exposure is ideally recorded in an unbiased way without prior knowledge of teratogenic outcome, and detailed data on other relevant patient characteristics could be obtained. The internal validity of the risk assessments is high but it is essential that the impact of possible confounders is included in the analyses. A potential problem with the pregnancy registries is the generalizability of the observations, which will depend on how pregnancies were enrolled.

Cohort studies of long-term postnatal outcome pose additional methodological challenges. In addition to the difficulties in keeping drop-out rates low the impact of environmental confounding factors will increase with the duration of follow-up.

It is thus important to pay attention to methodological issues such as statistical power, reliability of collected data, and attempts to control for appropriate confounding factors in the analyses, rather than to just compare rates of adverse pregnancy outcome in published studies.

Major malformations

Most studies report a two- to threefold increase in risk of major malformations among the offspring of women that are treated for epilepsy during pregnancy.[2–5] The pathogenesis is likely to be multifactorial, including genetic predisposition, socioeconomic circumstances, seizures and epilepsy, and it has long been debated whether maternal epilepsy *per se* is associated a greater risk of malformations in the offspring. However, a recent meta-analysis suggested that the malformation rate among offspring of women with untreated epilepsy was similar to that among non-epilepsy controls.[6] The available data thus strongly suggests that AEDs are the major cause for the increased risk of these adverse outcomes.

Polytherapy with AEDs has in general been associated with a higher malformation rate than monotherapy.[3,5,7–11] This has been a consistent finding throughout most studies. However, different AED combinations are likely to vary in their teratogenic potential. Some have been suggested to be associated with particularly high malformation rates,

e.g., the combination of carbamazepine, phenobarbital and valproate among older generation AEDs.[12] More recent studies have also indicated a considerable risk with valproate in combination with lamotrigine.[11,13] The International Lamotrigine Pregnancy Registry reported major malformations in 12.5% of children exposed to this specific combination compared with 2.9% in lamotrigine monotherapy.[13] Morrow et al. found birth defects among 9.6% of the offspring of mothers treated with valproate and lamotrigine combined, versus in 3.2% associated with lamotrigine monotherapy and 6.2% in monotherapy with valproate.[11] Although interesting, these observations need to be interpreted with great caution since factors such as differences in drug dosages and severity of the maternal epilepsy may contribute.

A dose—effect relationship of valproate teratogenicity has been reported in several studies. Dosages above 800—1000 mg/day have been associated with significantly higher malformation rates than lower dosages.[3,5,7,10,14] One recent study also reported a positive dose response for major congenital malformations with lamotrigine exposure. Doses above 200 mg/day were associated with higher risks.[11] This, however, was not confirmed in the manufacturer's own lamotrigine pregnancy registry.[15]

A major concern for women with epilepsy considering pregnancy, and for their physicians, is if AEDs differ with respect to fetal risks. Here data are less conclusive. However, the pattern of malformations varies. Heart defects seem to dominate among children exposed to barbiturates, and to some extent phenytoin and carbamazepine, whereas neural tube defects and hypospadia are more common among offspring of mothers taking valproate during pregnancy. The risk of neural tube defects in association with valproate has been estimated to 1—2% of exposed infants.[16] Valproate has also been associated with skeletal abnormalities.[17] An increased risk of neural tube defects of 0.5—1%, has also been reported after carbamazepine exposure.[18] Recently, lamotrigine has been reported to be associated with a significant increase in the risk of non-syndromic oral clefts.[19]

Although AEDs apparently vary in the spectrum of malformations that they are associated with, earlier studies have failed to demonstrate differences in the overall teratogenic potential between different AEDs. This may be explained by methodological shortcomings and in particular lack of statistical power due to insufficient numbers of pregnancies. Large studies with thousands of pregnancies are needed considering the number of treatment options that are available and the potential confounding factors that need to be taken into account. Population-based national registries have been utilized to analyse the risk of birth defects with different AEDs. The Swedish Medical Birth Registry recently published a report based on 1398 pregnancies with exposure to AEDs.[9] The risk for a severe malformation in the offspring was greater after exposure to valproate (n = 268) compared with carbamazepine monotherapy (n = 703), odds ratio (OR) 2.59 (95% CI: 1.43—4.68).[9] The Finnish drug prescription database and the National Medical Birth Registry were utilized to identify 1411 pregnancies with AED exposure.[10] The risk of malformations was higher in children exposed to valproate monotherapy (malformation rate 10.7%; OR = 4.18; 2.31—7.57) than of untreated patients. In contrast, the risk of malformations was not elevated in association with exposure to carbamazepine, oxcarbazepine, or phenytoin monotherapy.

However, realising that even larger studies are needed, epilepsy and pregnancy registries have been established in different regions of the world. These are prospective observational studies aiming to enrol large numbers of AED exposed pregnancies and providing outcomes assessment in terms of birth defects in the offspring. Using slightly different methodologies such registries have been established in North America, the UK, Australia, and Europe. The European registry (EURAP) has been enlarged to include also collaborators in Asia, Oceania, South America, and Australia.[20] EURAP has not yet released outcome data in relation to individual AEDs, whereas the other registries have published such information. Table 1 provides a summary of malformation rates in association with exposure to different AEDs in monotherapy from the pregnancy registries and other major studies in recent years. Malformation rates with carbamazepine exposure have ranged from 2.2 to 7.9%, with lamotrigine from 0 to 4.4%, phenobarbital from 2.9 to 10.4%, phenytoin from 0.7 to 9.1%, and with valproate from 5.7 to 16.8% (Table 1). The wide ranges in malformation rates reflect differences in study populations but probably most importantly differences in methodology. Methods for follow-up and recording of outcomes vary as well as the criteria for malformations. Prevalences of malformations with different AEDs should therefore not be compared across studies. The so far largest cohort with data on different AEDs is the report from the UK Register, which demonstrated a greater risk for malformations with valproate compared to carbamazepine.[11] However, even within-study comparisons should be interpreted with caution considering the possible effects of confounding factors.

The manufacturer GlaxoSmithKline has set up a separate registry for lamotrigine pregnancies.

Table 1 Malformation rates (%) with exposure to antiepileptic drugs in monotherapy in comparatively recent studies (*N* = offspring with malformations)

Study	Carbamazepine			Lamotrigine			Phenobarbital			Phenytoin			Valproate		
	Total outcomes	*N*	%	Total outcomes	*N*	%	Total outcomes	*N*	%	Total outcomes	*N*	%	Total outcomes	*N*	%
Artama[10]	805	22	2.7							38	1	2.6	263	28	10.6
Holmes[21]	58	3	5.2				64	3	4.7	87	3	3.4			
Holmes[22]							77	5	6.5						
Kaneko[5]	158	9	5.7				79	4	5.1	132	12	9.1	81	9	11.1
Morrow[11]	927	20	2.2	684	21	3.1				85	3	3.5	762	44	5.8
Samren[7]	280	22	7.9				48	5	10.4	141	9	6.4	184	16	8.7
Samren[3]	376	14	3.7				172	5	2.9	151	1	0.7	158	9	5.7
Vajda[14]	155	6	3.9	61	0	0.0				17	1	5.9	113	19	16.8
Wide[9]	703	28	4.0	90	4	4.4				103	7	6.8	268	26	9.7
Holmes[19]				564	15	2.7									
Hernandez-Diaz[24]	873	23	2.6												
Wyszynski[23]													149	16	10.7

Among 802 prospective monotherapy exposures, major birth defects occurred in 22 (2.7%; 1.8–4.2%),[15] but the registry lacks an internal comparison. With the exception of lamotrigine, information on the newer generation AEDs is particularly scarce. In one case-series, all of 35 pregnancies with oxcarbazepine monotherapy enrolled at any stage prior to birth had normal outcome, while 1 of 20 pregnancies with oxcarbazepine as combination therapy resulted in a cardiac malformation.[25] In the drug-prescription registry-based study from Finland, Artama et al reported one uro-genital malformation among 99 pregnancies with oxcarbazepine monotherapy.[10] Of 16 retrospectively or prospectively enrolled women taking gabapentin as monotherapy from onset of pregnancy, one resulted in an infant born with one kidney.[26] The UK Register has published separately on outcome in association with levetiracetam exposure.[27] Three of 117 infants of women treated with levetiracetam during pregnancy had major congenital malformations, 2.7% (95% CI: 0.9–7.7%). None was among the 39 exposed to levetiracetam in monotherapy. These studies are clearly too small to allow firm conclusions as to the teratogenic potential of levetiracetam, oxcarbazepine or gabapentin.

Postnatal cognitive development

The possibility that AED exposure during pregnancy may adversely affect postnatal development of the offspring has previously been assessed in several small-scale studies. In a Cochrane review, Adab concluded that the majority of these studies are of limited quality and that there is little evidence about which drugs carry more risks than others to the development of children exposed.[28] Since then, a few studies have been published indicating that exposure *in utero* to valproate might be associated with specific adverse cognitive effects in the child.[29–31] A retrospective study from the UK found significantly lower verbal IQ in 41 children exposed to valproate monotherapy than in un-exposed and in children exposed to carbamazepine ($n = 52$) or phenytoin ($n = 21$).[29] Multiple regression analysis identified exposure to valproate, five or more tonic–clonic seizures in pregnancy and low maternal IQ to be associated with lower verbal IQ also after adjustment for confounding factors. Valproate doses above 800 mg/day were associated with lower verbal IQ than lower doses. These important signals still have to be interpreted with some caution given the small numbers, the retrospective nature of the study and the fact that only 40% of eligible mothers agreed to participate.

A small prospective population-based study from Finland found a lower verbal IQ in children exposed *in utero* to valproate and to polytherapy in general compared with non-exposed children or children exposed to carbamazepine.[30] However, this study could not demonstrate an independent effect of valproate because of small numbers (13 children exposed to valproate monotherapy) and since the results were confounded by low maternal education and polytherapy. Another small prospective population-based Finnish study signals a similar trend for worse outcome in verbal IQ in children exposed to valproate.[31]

Although conclusive evidence is lacking, the signals concerning potential adverse effects on postnatal development of particularly valproate need to be considered seriously and adequately sized prospective studies are urgently needed.

Conclusions

Although the majority of women with epilepsy give birth to healthy children, there is a two- to threefold increase in the risk of major congenital malformations in the offspring. This increase is mainly due to the teratogenic effects of AEDs. Recent studies suggest that the prevalence of birth defects might be higher with exposure to valproate compared with carbamazepine and possibly also in comparison with lamotrigine. Further studies based on larger cohorts are needed to compare AEDs at different dosages and to analyse the possible impact of confounding factors. Data is insufficient to assess the human teratogenic potential of other newer generation AEDs.

Important signals indicate that exposure to valproate *in utero* may be associated with a lower verbal IQ at school age, but further prospective studies are needed.

While the observations of potential differences between AEDs in teratogenic potential are relevant for treatment decisions, these must be weighed against possible differences in effectiveness against the seizure disorder. The overall aim of the treatment should be to use the AED that can control tonic—clonic seizures with minimised risks to the mother as well as the fetus.

References

1. Meadow SR. Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet* 1968;**2**(7581):1296.
2. Tomson T, Battino D. Teratogenicity of antiepileptic dtugs: state of the art. *Curr Opin Neurol* 2005;**18**:135—40.
3. Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999;**46**: 739—46.
4. Olafsson E, Hallgrimsson JT, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 1998;**39**(8): 887—92.
5. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999;**33**(2/3):145—58.
6. Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy. A meta-analysis. *Drug Saf* 2004;**27**:197—202.
7. Samren EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997;**38**:981—90.
8. Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003;**60**(4): 575—9.
9. Wide K, Winbladh B, Kallen B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs *in utero*, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr* 2004;**93**(2):174—6.
10. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojarvi I, Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005;**64**(11):1874—8.
11. Morrow JI, Russell A, Gutherie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of anti-epileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;**77**: 193—8.
12. Lindhout D, Hoppener RJ, Meinardi H. Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine). *Epilepsia* 1984;**25**(1): 77—83.
13. Cunnington M, Tennis P, The International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology* 2005;**64**:955—60.
14. Vajda FJE, Hitchcock A, Graham J, et al. Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol* 2006;**13**:645—54.
15. Cunnington M, Ferber S, Quarteny G, The International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Effect of dose on frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study. *Epilepsia* 2007;**48**(6): 1207—10.
16. Robert E, Lofkvist E, Mauguiere F, Robert JM. Evaluation of drug therapy and teratogenic risk in Rhone—Alpes district population of pregnant women. *Eur Neurol* 1986;**25**:436—43.
17. Jager-Roman E, Deichl A, Jakob S, Hartmann AM, Koch S, Rating D, et al. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr* 1986;**108**(6):997—1004.
18. Kallen AJ. Maternal carbamazepine and infant spina bifida. *Reprod Toxicol* 1994;**8**(3):203—5.
19. Holmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ, Habecker E, Glassman LH, Smith CR. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Birth Defects Res (A) Clin Mol Teratol* 2006;**76**:318.
20. The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology* 2006;**66**:354—60.

21. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;**344**:1132—8.
22. Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman ES. The AED (antiepileptic drug) Pregnancy Registry: a 6-year experience. *Arch Neurol* 2004;**61**:673—8.
23. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005;**64**:961—5.
24. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Wyszynski DF, Holmes LB. Risk of major malformations among infants exposed to carbamazepine during pregnancy. *Birth Defects Res A: Clin Mol Teratol* 2007;**79**:357.
25. Meischenguiser R, D'Giano CH, Ferraro Sm. Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy Behav* 2004;**5**:163—7.
26. Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav* 2003;**4**(3):310—7.
27. Hunt S, Craig J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, et al. Levetiracetam in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2006;**67**:1876—9.
28. Adab N, Tudur SC, Vinten J, Williamson P, Winterbottom J. *Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy (Cochrane review)*. Cochrane Libruary, Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2004. Issue 3.
29. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The long term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;**75**: 1575—83.
30. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, Isoaho M, Matila R, Kotila M, et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004;**62**(1):28—32.
31. Eriksson K, Viinikainen K, Monkkonen A, Aikia M, Nieminen P, Heinonen S, et al. Children exposed to valproate *in utero*-population based evaluation of risks and confounding factors for long-term neurocognitive development. *Epilepsy Res* 2005;**65**(3):189—200.

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE DIRECT®

Neurotoxicology and Teratology 26 (2004) 593–598

NEUROTOXICOLOGY AND TERATOLOGY

www.elsevier.com/locate/neutera

A population-based case–control study of oral chlordiazepoxide use during pregnancy and risk of congenital abnormalities

A.E. Czeizel[a,*], M. Rockenbauer[b], H.T. Sørensen[c], J. Olsen[d,e]

[a]Genetics Department, Foundation for the Community Control of Hereditary Diseases, Törökvesz Lejtö 32, Budapest 1026, Hungary
[b]Department of Human Genetics and Teratology, National Center for Epidemiology, Budapest, Hungary
[c]Clinical Epidemiological Research Unit, Aarhus Universities Hospitals, University of Aarhus, Aarhus, Denmark
[d]Danish Epidemiology Science Centre, Department of Epidemiology and Social Medicine, University of Aarhus, Aalborg, Denmark
[e]Department of Medicine V, Aarhus University Hospital, Aalborg, Denmark

Received 24 March 2004; received in revised form 24 March 2004; accepted 26 March 2004
Available online 6 May 2004

Abstract

The objective of the study was to check the human teratogenic potential of oral chlordiazepoxide treatment during pregnancy at the analysis of pairs of 22,865 cases with congenital abnormalities (CAs) and 38,151 matched healthy controls in the population-based data set of the Hungarian Case–Control Surveillance of Congenital Abnormalities (HCCSCA) between 1980 and 1996. Two hundred and one (0.9%) case mothers and 268 (0.7%) control mothers had chlordiazepoxide treatment during pregnancy, respectively. Our analysis showed higher odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI; 2.5, 1.0–6.0) for chlordiazepoxide use during the 2nd–3rd month of gestation in the group of congenital cardiovascular malformations. However, this association was found when exposure data were based mainly on maternal self-reported chlordiazepoxide treatments (80% in cases and 71% in controls). There was no increase in the rate of any specific congenital cardiovascular malformation type. In conclusion, therapeutic doses of chlordiazepoxide during pregnancy are unlikely to pose a substantial teratogenic risk to the human fetus, although a somewhat higher rate of congenital cardiovascular malformations cannot be excluded.
© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Chlordiazepoxide; Human teratogenic effect; Case–control analysis; Congenital abnormalities; Cardiovascular malformations

1. Introduction

Chlordiazepoxide is a widely used benzodiazepine with antianxiety, sedative, anticonvulsant, and muscle-relaxant properties. Chlordiazepoxide is metabolised through the biologically active desmethyl-chlordiazepoxide, demoxepam, and *N*-desmethyl-diazepam to oxazepam, which is the biologically active metabolite. The half-life time of chlordiazepoxide is between 40 and 140 h [25]. Benzodiazepines including chlordiazepoxide freely cross the placenta and accumulate in the fetal circulation about one to three times greater than maternal serum levels [15,16,24]. Few data are available about the teratogenic risk of chlordiazepoxide. Milkovich and van der Bergh [18] reported on a study of 35 patients in which the use of chlordiazepoxide during the first 42 days of gestation was associated with more than a fourfold increase in severe congenital abnormalities (CAs), mainly microcephaly and duodenal atresia. Rothman et al. [21] studied 390 infants with cardiovascular CAs and 1254 matched control infants without CA, and they found a higher rate of exposure to several drugs, including chlordiazepoxide in the offspring with CAs. However, other studies did not confirm the association between chlordiazepoxide use during pregnancy and CAs [1,2,4,13,14,17]. The population-based large data set of the Hungarian Case–Control Surveillance of Congenital Abnormalities (HCCSCA) [9] provides additional data for the evaluation of the possible teratogenic risk of chlordiazepoxide.

2. Materials and methods

The procedure of the HCCSCA included five steps.

The first step was the *identification* of cases from the data set of the Hungarian Congenital Abnormality Registry (HCAR) [6], which is a nationwide registry of cases with

* Corresponding author. Tel.: +361-3944712; fax: +361-3944712.
E-mail address: czeizel@interware.hu (A.E. Czeizel).

0892-0362/$ – see front matter © 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.
doi:10.1016/j.ntt.2004.03.009

CA. Notification of CAs is compulsory for physicians, and most are reported by obstetricians (in Hungary, practically all deliveries take place in inpatient obstetric clinics) and pediatricians (who are working in the neonatal units of inpatient obstetric clinics and various inpatient and outpatient pediatric clinics). Autopsy was obligatory for all infant deaths and usual in stillborn fetuses during the study period. Pathologists sent a copy of the autopsy report to the HCAR if defects were identified in stillbirths and infant deaths. Minor variants (e.g., umbilical hernia) were excluded from the HCAR. The recorded total (birth + fetal) prevalence of cases with CA diagnosed from the second trimester of pregnancy through the age of 1 year was 35 per 1000 *informative offspring* (liveborn infants, stillborn, and electively terminated malformed fetuses), and about 90% of major CAs were reported to the HCAR during the 17 years of the study period [6].

There were two restrictions at the selection of cases with isolated and multiple CAs for the data set of the HCCSCA. On one hand, only cases reported during the first 3 months after birth or pregnancy termination were selected because this shorter time between birth or pregnancy termination and data collection increases the accuracy of information about pregnancy history without undue loss of power inasmuch as 77% of cases were reported during this time window [6]. On the other hand, three mild CAs (such as congenital dislocation of hip based on Ortolani click, congenital inguinal hernia, and hemangiomas.) and CA syndromes of Mendelian and chromosomal origin (as Down syndrome) were excluded.

The second step was to ascertain appropriate *controls*. In general, two newborn infants without CA were matched to every case according to sex, birth week in the year when the case was born, and district of parents' residence from the National Birth Registry of the Central Statistical Office.

The third step was to obtain exposure data from three sources: (1) Retrospective self-reported maternal information: a postpaid structured *questionnaire* and explanatory letter along with a list of drugs and diseases were mailed to the parents immediately after the selection of cases and controls. The questionnaire requested information on medicine (drug and pregnancy supplement) intake, pregnancy complications, and maternal diseases during pregnancy according to gestational months and family history of CAs. To standardize the answers, mothers were asked to read the enclosed lists of drugs and diseases as memory aid before they replied. (2) Prospective medically recorded information: mothers were also asked to send us the *antenatal care logbook* and other *medical records* concerning their diseases during pregnancy and their child's CA. Among respondents, antenatal care logbooks were available in 88.4% of cases and in 93.8% of controls. (3) Retrospective complementary data collection: regional nurses were asked to visit and question all nonrespondent families of cases and 200 nonrespondent families of controls. Overall, information was available on 96.3% of cases who could be located (84.4% from reply, 11.9% from visit) and 83.1% of the controls who could be located and from whom information was sought (82.6% from reply, 0.5% from visit). Regional nurses did not visit all nonrespondent control families because committee on ethics considered this follow-up to be disturbing to the parents of healthy children. One-case–one-control pairs were used at the evaluation of CAs. If a case had two controls, only one was selected randomly, while if information was not available for either of matched controls for a case, another control was selected using the same set of matching criteria from the pool of remaining controls.

The fourth step was the evaluation of *chlordiazepoxide exposure* in seven different aspects:

(1) *Source of information*. Three groups were differentiated: (i) only data from the antenatal care logbook (antenatal care obstetricians are obliged to record all prescribed drugs for women concerning pregnancy-related complications and diseases in the logbook) and/or other medical records (in general discharge summary of hospitalized pregnant women due to threatened abortion and/or preterm delivery); (ii) only data from the questionnaire (including drugs used for treatment of diseases unrelated to pregnancy prescribed by general practitioners or other physicians and, in addition, drugs taken by the personal choice of pregnant women); (iii) concordant data from either the medical records or questionnaires. Total (maternal self-reporting and medically recorded) and only medically recorded data were evaluated separately.
(2) *Type of treatment*. Two groups, "chlordiazepoxide alone" and "chlordiazepoxide plus other drugs" were separated in the analysis.
(3) *Route of administration*. In Hungary, chlordiazepoxide (Elenium) was available as a 5-mg tablet for oral treatment.
(4) *Dose*. The recommended protocol for oral chlordiazepoxide treatment during pregnancy is $3-4 \times 5-10$ mg per day which was followed by most pregnant women.
(5) *Duration of treatment*. Our data showed two kinds of treatment: about 5 days and about several weeks.
(6) *Gestational time*. Time was calculated from the 1st day of the last menstrual period. Three time intervals were considered: (i) 1st month of pregnancy (before the organogenesis)—The first 2 weeks are before conception, while the 3rd and 4th weeks comprise the pre- and implantation period with an "all-or-nothing" rule, that is, CAs cannot be induced [7]; (ii) the 2nd and 3rd month of gestation as the most sensitive—This is the so-called critical period for most major CAs. However, if pregnant women used chlordiazepoxide both in the 1st and in the 2nd–3rd months, the latter was evaluated; (iii) The 4th–9th months of gestation.
(7) *Potential confounding factors*. Maternal age, birth order, acute and chronic maternal disorders, and the use of other drugs were evaluated.

The fifth step was the *statistical analysis of data* using the STATA statistical software package [23]. First, the occurrence of chlordiazepoxide treatment was compared among the study groups and crude odds ratio (OR) with 95% confidence interval (95% CI) was calculated; thus, the matching criteria were not considered. Second, source of information was compared between study groups using chi-square test. Third, pregnancy complications and potential confounding factors were evaluated using OR with 95% CI for categorical and Student *t* test for continuous variables. Fourth, the distribution of gestational months when chlordiazepoxide treatment was initiated was compared between the case and control groups. Fifth, the prevalence of chlordiazepoxide use of case–control pairs in 15 CA-groups by gestational time periods were analysed in the McNemar test, and conditional logistic regression model was used for the calculation of adjusted OR with 95% CI.

3. Results

During the study period, the total number of births was 2,146,574 in Hungary; hence, 38,151 controls represented 1.8% of all Hungarian births, and 268 (0.70%) had mothers with chlordiazepoxide treatment during pregnancy. The case group consisted of 22,865 malformed offspring, and 201 (0.88%) were born to mothers treated by chlordiazepoxide during pregnancy (crude OR: 1.25 with 95% CI = 1.04–1.51).

Chlordiazepoxide alone was used rarely (Table 1), thus, chlordiazepoxide alone and chlordiazepoxide plus other drugs were combined in the further analyses.

The source of information regarding chlordiazepoxide treatment showed some differences between the case and control groups (Table 1). Forty-one out of 201 case pregnant women (20.4%) and 77 out of 268 control pregnant women (28.7%) had medically recorded chlordiazepoxide treatments ($\chi_1^2 = 4.2$; $P = 0.04$). About 8% of medically recorded chlordiazepoxide use was not reported by mothers. There was a higher proportion of maternal self-reported chlordiazepoxide use in the case group.

Among pregnancy complications, all variables (except one) were similar in the two study groups; the exception was the cervical incompetence variable (5.0% in the case vs. 15.3% in the control group).

Table 1
The source of information regarding chlordiazepoxide treatment and the proportion of chlordiazepoxide use alone

Source of information	Cases		Controls	
	Number	%	Number	%
Questionnaire only	160	79.6	191	71.3
Medical records only	16	8.0	21	7.8
Both	25	12.4	56	20.9
Total	201	100.0	268	100.0
Alone (without other drugs)	11	5.5	25	9.3

Potential confounders are shown in Table 2. The high rate of psychiatric disorders is explained by the main indication of chlordiazepoxide during pregnancy; however, this rate was higher in the case group. These patients had a longer (several weeks) in general medically recorded chlordiazepoxide treatment. The prevalence of influenza-common cold was also higher in the treated cases compared with treated controls. Among "drugs only," the use of promethazine was more frequent in the treated cases than in the treated controls.

The distribution of chlordiazepoxide treatment's start according to the month of gestation was different among cases and controls. The maximum was in the 1st month of both groups reflecting the preconceptional use of chlordiazepoxide in psychiatric patients. The latter was more frequent in the mothers of cases (64; 31.8% vs. 49; 18.3%), however, many pregnant women interrupted the use of chlordiazepoxide after the recognition of pregnancy. The use of chlordiazepoxide treatment was similar in the 2nd–3rd month of gestation in cases (28.4%) compared with controls (23.1%).

The matched case–control pair analysis was performed in 15 CA groups, including at least three cases. Our analysis showed a higher crude and adjusted OR for chlordiazepoxide treatment during the 2nd–3rd month of gestation (15 vs. 5) in the cardiovascular CA group (Table 3). The number of observed types (ventricular septal defect, atrial septal defect type II, patent ductus arteriosus, etc.) of 36 cases with cardiovascular CAs corresponded with the expected number based on the HCCSCA data set. The analysis of component CAs in 18 multiple CAs did not indicate any specific CA pattern.

There was no higher adjusted OR for medically recorded chlordiazepoxide use during the 2nd and 3rd month of gestation in any CA group, including cardiovascular CAs (OR: 0.6, 0.1–3.8).

4. Discussion

We examined the teratogenic risk of oral chlordiazepoxide treatments during pregnancy in cases with CA and their matched controls, and our analysis showed a higher use of chlordiazepoxide during the 2nd–3rd months of pregnancy in the group of cardiovascular CAs.

The strengths of the HCCSCA are (i) the population-based (ii) large data set including 469 pregnant women with chlordiazepoxide treatment; (iii) the matching of cases and their controls without CAs; (iv) the prospective and medically recorded data of chlordiazepoxide treatment in a certain part of the study groups. However, this dataset also has limitations. The response rate was 83% in controls and 84% in cases but (i) there was an active follow-up for all non-respondents in the case group, and only 200 families in the control group. However, there was no significant difference in the prevalence of chlordiazepoxide use in the two sub-

Table 2
Potential confounding factors in the two study groups

Confounding factors	Cases				Controls				Difference between treated groups	
	Total		Chlordiazepoxide-treated		Total		Chlordiazepoxide-treated			
	(*N*=22,869)		(*N*=201)		(*N*=38,151)		(*N*=268)		*t*	*P*
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.		
Maternal age (years)	25.5	5.3	26.2	5.5	25.5	4.9	26.3	5.1	0.22	0.82
Birth order	1.9	1.1	1.9	1.1	1.7	0.9	1.9	0.9	0.14	0.89
	Number	%	Number	%	Number	%	Number	%	OR	95% CI
Acute maternal disorders										
Influenza-common cold	4965	21.7	65	32.3	7054	18.5	47	17.5	**2.2**	**1.5–3.5**
Respiratory system	2092	9.1	27	13.4	3442	9.0	31	11.6	1.2	0.7–2.1
Urinary tract	1574	6.9	21	10.4	2285	6.0	25	9.3	1.1	0.6–2.1
Genital organs	1540	6.7	19	9.5	2699	7.1	26	9.7	1.0	0.5–1.8
Others	1179	5.2	11	5.5	1577	4.1	16	6.0	0.9	0.4–2.0
Chronic disorders										
Psychiatric diseases	171	0.7	48	23.9	187	0.5	39	14.6	**1.8**	**1.1–2.9**
Headache, migraine	187	0.8	10	5.0	224	0.6	13	4.9	1.0	0.4–2.4
Others	2292	13.1	50	24.9	5857	15.4	64	23.9	1.1	0.7–1.6
Other drugs (≥ 300 in the total groups)										
Allylestrenol	3486	15.2	20	10.0	5368	14.1	21	7.8	1.3	0.7–2.5
Ampicillin	1624	7.1	6	3.0	2598	6.8	11	4.1	0.7	0.3–2.0
Clotrimazole	1641	7.2	9	4.5	3077	8.1	27	10.1	*0.4*	*0.2–0.9*
Diazepam	2746	12.0	32	15.9	4130	10.8	49	18.3	0.8	0.5–1.4
Dimenhydrinate	914	4.0	18	9.0	1731	4.5	17	6.3	1.5	0.7–2.9
Drotaverine	2055	9.0	25	12.4	3484	9.1	41	15.3	0.8	0.5–1.3
Nitrofurantoin	774	3.4	10	5.0	1079	2.8	7	2.6	2.0	0.7–5.2
Noraminophenazine	1383	6.0	31	15.4	1912	5.0	36	13.4	1.2	0.7–2.0
Penamecillin	1597	7.0	24	11.9	2246	5.9	28	10.4	1.2	0.7–2.1
Promethazine	3653	16.0	49	24.4	6033	15.8	38	14.2	**2.0**	**1.2–3.1**
Senna	470	2.1	11	5.5	857	2.2	11	4.1	1.4	0.6–3.2
Terbutaline	2351	10.3	35	17.4	4000	10.5	76	28.4	*0.5*	*0.3–0.8*
Verapamil	343	1.5	12	6.0	501	1.3	21	7.8	0.7	0.4–1.6

groups of respondents and nonrespondents [10]. Thus, the effect of selection bias seems to be limited in the study. (ii) The data for 80% of cases and for 71% of controls were based only on self-reported maternal information. The explanation may be that the shorter treatment of chlordiazepoxide was prescribed by other physicians independently on antenatal care and/or underreporting by control mothers. However, the maternal self-reported information regarding drug use during pregnancy is reliable [10]. (iii) Most women who used chlordiazepoxide were also treated with other drugs, although their proportion was similar in the study groups. (iv) The number of cases and controls was limited during the 2nd–3rd month of gestation in different CA-groups.

The results of our study may be affected by some biases. Therefore, a critical evaluation of the results was needed. The higher proportion of chlordiazepoxide treatment during pregnancy, which was reported with case mothers could be caused partly by recall bias. Inasmuch as the birth of an infant with a CA is a serious burden, most mothers therefore try to find a causal explanation like drug use during pregnancy. This is not the case for mothers who give birth to healthy infants. This bias most often results in an overestimation of teratogenic risk [19] up to a factor of 1.9. However, it is possible to reduce recall bias by different approaches [7]. First, the treatment of chlordiazepoxide was evaluated only in the critical period of most major CAs, that is, during the 2nd and 3rd month of gestation, and only cardiovascular CAs had a higher OR for chlordiazepoxide treatment. However, we did not find an increase of a specific cardiovascular CAs within this CA group, which would be characteristic for human teratogens due to the noxa specificity. Second, the use of another, more valid source of exposure data can be considered. The medically recorded data may serve as a reference standard, and when we evaluated only the medically recorded chlordiazepoxide use during the 2nd and 3rd month of gestation in the case–control pairs, there was no CA-group with higher OR. However, the number of cases and controls with medically recorded chlordiazepoxide use was small, resulting in a limited statistical power. Our validation study showed that maternal self-reported information regarding drug use is reliable. The problem was that control mothers may have forgotten to make shorter chlordiazepoxide uses known. Third, the analysis of component CAs in 18

Table 3
Results of McNemar analysis of matched case–control pairs with crude and adjusted OR with 95% CI for chlordiazepoxid (based on both maternal self-reported and medically recorded) treatment during pregnancy

Congenital abnormality	Case–control pairs					Entire pregnancy				2nd–3rd months			
CA groups	No–No	Yes–No	No–Yes	Yes–Yes	Total	Crude		Adjusted		Crude		Adjusted	
						OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Isolated CAs													
Neural tube defects	1162 (1188)	19 (3)	11 (1)	0 (0)	1192	1.7	0.8–3.6	1.8	0.8–3.8	3.0	0.3–28.8	3.0	0.3–28.6
Cleft lip ± palate	1351 (1364)	8 (2)	10 (3)	0 (0)	1369	0.8	0.3–2.0	0.7	0.3–1.8	0.7	0.1–4.0	0.6	0.1–3.4
Cleft palate	584 (595)	5 (0)	8 (2)	0 (0)	597	0.6	0.2–1.9	0.7	0.2–2.2	0.2	0.0–4.2	–	–
Limb deficiencies	531 (541)	8 (1)	6 (3)	0 (0)	545	1.3	0.5–3.8	1.4	0.5–3.8	0.3	0.0–3.2	0.5	0.0–4.5
Poly/syndactyly	1702 (1723)	18 (4)	10 (3)	0 (0)	1730	1.8	0.8–3.9	1.8	0.8–3.7	1.3	0.3–6.0	1.2	0.3–5.1
Esophageal atresia/stenosis	210 (211)	3 (3)	1 (0)	0 (0)	214	3.0	0.3–28.8	2.3	0.4–15.5	7.0	0.4–135.5	–	–
Rectal/anal atresia/stenosis	215 (219)	3 (1)	2 (0)	0 (0)	220	1.5	0.3–9.0	2.2	0.3–13.7	3.0	0.1–73.7	–	–
Hydrocephaly	303 (310)	5 (1)	3 (0)	0 (0)	311	1.7	0.4–7.0	2.0	0.5–8.5	3.0	0.1–73.7	–	–
Ear CAs	344 (349)	4 (1)	3 (1)	0 (0)	351	1.3	0.3–6.0	1.3	0.3–5.4	1.0	0.1–16.0	0.6	0.1–6.8
Cardiovascular CAs	4413 (4447)	34 (15)	18 (5)	2 (0)	4467	**1.9**	**1.1–3.3**	**1.6**	**1.0–2.8**	**3.0**	**1.1–8.3**	**2.5**	**1.0–6.0**
Hypospadias	2988 (3020)	25 (9)	19 (4)	1 (0)	3033	1.3	0.7–2.4	1.3	0.7–2.3	2.3	0.7–7.3	2.2	0.7–6.7
Undescended testis	2014 (2042)	16 (3)	18 (3)	0 (0)	2048	0.9	0.5–1.7	1.1	0.5–2.1	1.0	0.2–5.0	1.5	0.3–8.2
Clubfoot	2388 (2411)	14 (4)	17 (5)	1 (0)	2420	0.8	0.4–1.7	0.9	0.4–1.8	0.8	0.2–3.0	1.0	0.3–3.4
Other isolated CAs	2768 (2794)	17 (5)	19 (5)	0 (0)	2804	0.9	0.5–1.7	0.9	0.5–1.8	1.0	0.3–3.5	0.9	0.3–3.0
Multiple CAs	1531 (1557)	16 (5)	15 (2)	2 (0)	1564	1.1	0.5–2.2	1.1	0.6–2.3	2.5	0.5–12.9	1.8	0.5–7.0
Total	22,504 (22,771)	195 (57)	160 (37)	6 (0)	22,865	**1.3**	**1.0–1.5**	**1.3**	**1.0–1.5**	**1.5**	**1.0–2.3**	**1.5**	**1.0–2.3**

The data of subgroups during the 2nd–3rd month of gestation are shown in parentheses.

multiple CAs did not show any characteristic pattern of CAs, and it is an important argument against an obvious teratogenic effect of chlordiazepoxide because true teratogenic factors during pregnancy almost invariably produce multiple CAs [8] such as fetal alcohol, radiation, hydantoin, rubella, and other syndromes.

Another bias may be associated with confounders particularly underlying maternal diseases. This bias was restricted by the calculation of adjusted OR for the analysis of matched case–control pairs. Nevertheless, the role of psychiatric diseases needs further studies in this aspect.

Finally, multiple comparisons between maternal drug exposures and various CA-groups can produce occasional associations by chance [14]; however, these significant differences are not consistent.

In the previously mentioned two studies, an association was found between chlordiazepoxide and certain types of CAs [18,21]. In contrast, the prevalence of CAs was no greater than expected among children of women who took chlordiazepoxide during the first trimester of pregnancy in four studies based on 38 [4], 98 [17], 175 [13], and 257 [14] infants. In addition, no association was found between maternal chlordiazepoxide use during the first trimester of pregnancy and CAs in a study of 1427 infants [2] or in early pregnancy in the study of 1201 cases with oral clefts [5]. In a surveillance study of Michigan Medicaid recipients involving 229,101 completed pregnancies and conducted between 1985 and 1992, 788 newborn infants had been exposed to chlordiazepoxide during the first trimester of pregnancy [20]. A total of 44 (5.6%) major CAs were observed (34 expected). The analysis of six CA groups, including cardiovascular CAs, did not support an association between the drug and CAs.

In experimental studies, an increase in the occurrence of central nervous system's CAs was found among the offspring of hamsters treated with chlordiazepoxide in doses 45–500 times those used clinically [12], while a similar teratogenic effect was not seen in rats using doses 1.5–16 times those used in humans [3,22].

In conclusion, the analysis of the HCCSCA data set showed a higher OR (2.5) for chlordiazepoxide use during the 2nd and 3rd month of pregnancy in the group of cardiovascular CAs. This finding is consistent with the result of Rothman et al. [21]. However, our finding was not confirmed by the medically recorded chlordiazepoxide use, and it may indicate recall bias. In addition, there was no specific cluster of any cardiovascular CA type within this CA group. Nevertheless, these data are insufficient to state that there is no risk [11].

Acknowledgements

This project was supported by the EuroMap concerted action in the Biomed 2 Workprogramme, contract No. BMH4-97-2430 and by the Danish Medical Research Council (grant No. 9700 677).

References

[1] U. Bergman, F.W. Rosa, C. Baum, B.-E. Wiholm, G.A. Faich, Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life, Lancet 340 (1992) 694–696.

[2] M.B. Bracken, T.R. Holford, Exposure to prescribed drugs in pregnancy and association with congenital malformations, Obstet. Gynecol. 58 (1981) 336–344.

[3] H.S. Buttar, Effects of chlordiazepoxide on the pre- and postnatal development of rats, Toxicology 17 (1980) 311–321.
[4] D.L. Crombie, R.J. Pinsent, D.M. Fleming, C. Rumeau-Rouguette, J. Goujard, G. Huel, Fetal effects of tranquilizers in pregnancy, N. Engl. J. Med. 293 (1975) 198–199.
[5] A.E. Czeizel, Lack of evidence of teratogenicity of benzodiazepine drugs in Hungary, Reprod. Toxicol. 1 (1988) 183–188.
[6] A.E. Czeizel, The first 25 years of the Hungarian Congenital Abnormality Registry, Teratology 55 (1997) 299–305.
[7] A.E. Czeizel, The role of pharmacoepidemiology in pharmacovigilance: rational drug use in pregnancy, Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 8 (1999) S55–S61.
[8] A.E. Czeizel, L. Telegdi, G. Tusnády, Multiple Congenital Abnormalities, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1988.
[9] A.E. Czeizel, M. Rockenbauer, C.s. Siffel, E. Varga, Description and mission evaluation of the Hungarian Case–Control Surveillance of Congenital Abnormalities, 1980–1996, Teratology 63 (2001) 176–185.
[10] A.E. Czeizel, D. Petik, P. Vargha, Validation studies of drug exposures in pregnant women, Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 12 (2003) 409–416.
[11] J.M. Friedman, J.E. Polifka, The Effects of Drugs on the Fetus and Nursing Infant, Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore, 1996.
[12] M.S. Guram, T.S. Gill, W.F. Geber, Comparative teratogenicity of chlordiazepoxide, amitriptyline, and a combination of the two compounds in the fetal hamster, Neurotoxicology 3 (1982) 83–90.
[13] S.C. Hartz, O.P. Heinonen, S. Shapiro, V. Siskind, D. Slone, Antenatal exposure to mepbromate and chlordiazepoxide in relation to malformations, mental development and childhood mortality, N. Engl. J. Med. 292 (1975) 726–728.
[14] O.P. Heinonen, D. Slone, S. Shapiro, Birth Defects and Drugs in Pregnancy, Publ. Sciences Group, Littleton, MA, 1977.
[15] J.H. Kanto, Use of benzodiazepines during pregnancy, labour and lactation, with particular reference to pharmacokinetic considerations, Drugs 23 (1982) 354–380.
[16] J. Kanto, R. Erkkola, R. Sellman, Accumulation of diazepam and *n*-demethyldiazepam in the fetal blood during labor, Ann. Clin. Res. 5 (1973) 375–379.
[17] S. Kullander, B. Källen, A prospective study of drugs and pregnancy: I. Psychopharmaca, Acta Obstet. Gynecol. Scand. 55 (1976) 25–33.
[18] L. Milkovich, B.J. van der Bergh, Effects of prenatal meprobromate and chlordiazepoxide hydrochloride on human embryonic and fetal development, N. Engl. J. Med. 291 (1974) 1268–1271.
[19] M. Rockenbauer, J. Olsen, A.E. Czeizel, L. Pedersen, H.T. Sørensen, EuroMap Group, Recall bias in a case–control study on the use of medicine during pregnancy, Epidemiology 12 (2001) 401–466.
[20] F. Rosa, 1993. cit. Briggs, G.G., Freeman, R.K., Yaffe, S.J., Drugs in Pregnancy and Lactation, 5th ed., Williams and Wilkins, Baltimore, 1998.
[21] K.J. Rothman, D.C. Fyler, A. Goldblatt, M.B. Kreidberg, Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease, Am. J. Epidemiol. 109 (1979) 433–439.
[22] H. Saito, T. Kobayashi, S. Takeno, T. Sakai, Fetal toxicity of benzodiazepines in rats, Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 46 (1984) 437–447.
[23] Stata Corp., STATA Statistical Software: Release 4.0 for Windows, Stata, College Station, TX, 1997.
[24] G.M. Stirrat, P.T. Edington, D.J. Berry, Transplacental passage of chlordiazepoxide, Br. Med. J. 2 (1974) 729.
[25] E. Usdin, P. Skolnick, J.F. Tallman Jr. (Eds.), Pharmacology of Benzodiazepines, Macmillan, London, 1982.

Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: A population-based, case-control study

Andrew E. Czeizel, MD, PhD, DMedSci, Magda Rockenbauer, PhD, Henrik T. Sørensen, MD, PhD, DMedSci, and Jørn Olsen, MD, PhD

Budapest, Hungary, and Aarhus, Denmark

OBJECTIVE: Our purpose was to study the human teratogenic potential of cephalosporin treatment during pregnancy.

STUDY DESIGN: Pair analysis of cases with congenital abnormalities and matched controls without congenital abnormalities was performed. The population-based data set of the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities, 1980-1996, was used. The participants included 22,865 pregnant women who had fetuses or newborn infants with congenital abnormalities, 38,151 pregnant women who had infants without any defects (population control group), and 812 mothers who were delivered of babies affected with Down syndrome (patient controls).

RESULTS: In the case group, 308 (1.35%) pregnant women were treated with cephalosporin. In the population and patient control groups, 440 (1.15%) and 16 (1.97%) pregnant women had similar treatments. The somewhat higher use of cephalosporins, mainly oral cephalexin, in the case and patient control groups was explained by recall bias. The comparison of the occurrence of medically documented cephalosporin treatments during the second to third months of gestation (ie, the critical period for major congenital abnormalities) in different congenital abnormality groups with the referent data of the total population control group and the patient control group did not indicate a detectable human teratogenic potential of the studied drug.

CONCLUSION: Treatment with the studied cephalosporins during pregnancy does not seem to present a detectable teratogenic risk to the fetus. However, further studies are needed to clarify the teratogenic and fetal toxic effects of different cephalosporins separately. (Am J Obstet Gynecol 2001;184:1289-96.)

Key words: Cephalosporins, cephalexin, cefuroxime, cefaclor, human teratogenic potential, congenital abnormalities, case-control analysis, recall bias

Cephalosporin antibiotics are widely used orally and parenterally in serious bacterial infections. Three generations of cephalosporins have a wide spectrum of effects, their toxicity seems relatively low, and they cause fewer allergic reactions than penicillins do.[1, 2] Cephalosporins can cross the placenta,[3] but in 1996 Friedmann and Polifka[4] stated "There are no published epidemiological studies of congenital anomalies among children of women treated with cephalexin during pregnancy," and this statement was repeated concerning cefaclor, cefadroxil, and cefuroxime. Thus the results of a case-control study are presented here concerning the teratogenic risk for children born after exposure to 7 cephalosporins (Table I) during pregnancy and particularly in the second to third months of gestation (ie, the critical period of major congenital abnormalities).

From the Department of Human Genetics and Teratology, National Center for Epidemiology, World Health Organization Collaborating Center for the Community Control of Hereditary Diseases; the Department of Epidemiology and Social Medicine, Danish Epidemiology Science Center, University of Aarhus; and the Department of Medicine V, Aarhus University Hospital.

Supported in part by EuroMap concerted action in the Biomed 2 Workprogramme contract No. BMH4-97-2430 and by Danish Medical Research Council grant No. 9700 677.

Received for publication October 17, 1998; revised August 4, 2000; accepted December 30, 2000.

Reprint requests: Andrew E. Czeizel, MD, PhD, Department of Human Genetics, National Center for Epidemiology, Foundation for the Community Control of Hereditary Diseases, Törökvész lejtö 32, Budapest 1026, Hungary.

Copyright © 2001 by Mosby, Inc.

0002-9378/2001 $35.00 + 0 ***6/1/113905***

doi:10.1067/mob.2001.113905

Material and methods

The Hungarian Congenital Abnormality Registry (HCAR) is a nationally based registry of cases with congenital abnormalities.[5] Notification of congenital abnormalities is compulsory for physicians, mainly obstetricians (in Hungary almost all deliveries take place in inpatient obstetric clinics) and pediatricians. Autopsy was obligatory for all infant deaths during the study period, and pathologists sent a copy of the autopsy record to the HCAR in cases of death (stillbirths and infant deaths resulting from congenital abnormalities). The recorded total prevalence of cases with congenital abnormalities was 35 per 1000 offspring (live-born infants, stillborn infants, and selectively terminated fetuses), and about 90% of major congenital abnormalities were reported to the HCAR during the 17-year study period.

Table I. Data for and number of pregnant women with cephalosporin treatment in data set of HCCSCA between 1980 and 1996

Cephalosporin	*Route of administration*	*Dose of capsules or ampules (mg)*	*Recommended daily treatment (mg)*	*Duration of treatment (d)*
First generation				
Cephalexin	Oral	250	4 × 250-500	6-14
Second generation				
Cefuroxime	Oral	125, 250, 500	2 × 250-500	1-5
Cefamandole	Parenteral	1000, 2000	3-4 × 1000-2000	3
Cefaclor	Oral	250, 500	2 × 250-500	5-10
Third generation				
Cefoperazone	Parenteral	1000, 2000	2 × 1000-2000	1-3
Cefotaxime	Parenteral	1000	2-3 × 1000	1-3
Ceftibutan	Oral	400	1 × 400	1-3
TOTAL	—	—	—	—

The number of treatments is shown in parentheses.

Table II. Distribution of months according to start of cephalosporin treatments

	Study group											
	1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*Subtotal*	*Unknown*	*Total*
Cephalexin	27	16	35	35	34	40	33	29	13	262	1	263
	10.3	6.1	13.3	13.3	13.0	15.3	12.6	11.1	5.0	100.0	0.4	100.0
Other cephalosporins	4	9	3	3	6	10	11	3	3	52	0	52
	7.7	17.3	5.8	5.8	11.5	19.2	21.1	5.8	5.8	100.0	0.0	100.0
Together*	31	25	37	37	39	50	43	30	15	307	1	308
	10.1	8.1	12.1	12.1	12.7	16.3	14.0	9.8	4.9	100.0	0.3	100.0
Population controls	31	44	42	59	59	62	69	42	28	436	4	440
	7.1	10.1	9.6	13.5	13.5	14.2	15.8	9.6	6.4	100.0	0.9	100.0
Patient controls	3	1	1	3	2	3	2	1	0	16	0	16
	18.8	6.2	6.2	18.8	12.5	18.8	12.5	6.2	0.0	100.0	0.0	100.0

*Some pregnant women were treated with two or three cephalosporins.

The procedure of the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities (HCCSCA)[6] included the following steps.

The first step was the identification of cases from the data set of the HCAR that were reported during the first quarter of postnatal life. These cases composed 77% of the HCAR. Cases with isolated and unidentified multiple congenital abnormalities were included in the data set of the HCCSCA. Three mild congenital abnormalities (congenital dislocation of hip on the basis of Ortolani click, congenital inguinal hernia, large hemangiomas), minor variants (hydrocele, umbilical hernia, and the like), and congenital syndromes of known origin (except cases with Down syndrome) were excluded. Cases with Down syndrome were used as patient controls.

The second step was to ascertain appropriate population controls. Two newborn infants without congenital abnormalities were matched to every case according to sex, birth week, and district of parents' residence from the national birth registry of the Central Statistical Office.

The third step was to obtain exposure data. A reply-paid questionnaire with an explanatory letter and a list of drugs and diseases were mailed to the parents immediately after the selection of cases and patient and population controls. The questionnaire requested information on, among other things, drugs taken, pregnancy complications, and maternal diseases during gestation according to gestational weeks. (No information was obtained regarding smoking and alcohol use during pregnancy, because of the low quality of these data in Hungary.) To standardize the answers, mothers were asked to read the enclosed lists of drugs and diseases before they replied. Furthermore, mothers were requested to send us the prenatal care logbook and every medical document concerning diseases during pregnancy and the child's congenital abnormality. In the group of cases and patient controls, regional district nurses were asked to visit and question nonrespondent families. Thus information was available on 80% (68% from reply, 12% from visit) of cases and 81% (72% from reply and 9% from visit) of patient controls. The rate of drug use did not show significant differences between respondent and nonrespondent mothers. The response rate for population controls was 65%, but district nurses did not visit nonrespondent

Cases (n = 22,865)		*Healthy controls (n = 38,151)*				*Patient controls (n = 812)*			
No.	*%*	*No.*	*%*	*Odds ratio*	*95% Confidence interval*	*No.*	*%*	*Odds ratio*	*95% Confidence interval*
263 (264)	1.15	373 (377)	0.98	1.2	1.0-1.4	12	1.48	0.8	0.4-1.4
32	0.14	45	0.12	1.2	0.8-1.9	1	0.12	1.2	0.2-5.9
5	0.02	6	0.02	1.4	0.4-4.6	2	0.25	0.1	0.0-0.4
11 (12)	0.05	23	0.06	0.8	0.4-1.7	1	0.12	0.4	0.1-2.2
1	0.00	0	0.00	5.1	0.2-124.6	0	0.00	0.1	0.0-2.7
3	0.01	2	0.01	2.5	0.5-12.9	0	0.00	0.3	0.0-4.9
0	0.00	1	0.00	0.6	0.0-13.8	0	0.00	—	—
308	1.35	440	1.15	1.2	1.0-1.4	16	1.97	0.7	0.4-1.1

population control families because the ethical committee considered this follow-up to be disturbing to the parents of these healthy children.

The fourth step was the evaluation of drug intake in 6 different aspects.

The source of information. Three groups were differentiated as follows: (1) only data from the prenatal care logbook (obstetricians are obliged to record all drug use during pregnancy in the logbook) or other medical documents, (2) only data from questionnaire (drugs used for treatment of conditions unrelated to pregnancy prescribed by general practitioners or other physicians, as well as drugs taken by the personal choice of pregnant women), and (3) concordant data from both medical documents and questionnaire.

The type of treatment. Two groups, cephalosporin alone and cephalosporin plus other drugs, were separated in the analyses.

The route of administration. Cephalosporins were used orally and parenterally (Table I).

Dose. The recommended daily treatments were followed in most pregnant women (Table I).

Duration of treatment. Except for cephalexin and cefaclor, the duration of treatment was short (<5 days) (Table I). Their half-life period is 1 to 3 hours.[1]

Gestational time. Gestational time was calculated from the first day of the last menstrual period, and 3 time intervals were considered: (1) The first month of pregnancy was considered because it is before organogenesis. The first 2 weeks are before conception, whereas the second 2 weeks compose the preimplantation and implantation periods. (2) The first 2 to 3 months of gestation was considered as the most sensitive period—the so-called critical period for major congenital abnormalities. (3) The fourth to ninth months of gestation was the third time interval. The time of treatment was unknown in 5 pregnant women.

Potential confounding factors. Maternal age, birth order, acute and chronic maternal disorders, and other drug uses were evaluated.

The fifth step was the statistical analysis of data with use of STATA statistical software.[7] At the evaluation of distribution of gestational months and source of information, χ^2 for quantitative variables (eg, maternal age) Student *t* test was used. Odds ratios with 95% confidence intervals were calculated for other confounding factors. The expected numbers of cases with different congenital abnormalities were calculated on the basis of the HCCSCA[8] and after the expected and observed numbers of congenital abnormalities were compared in the group taking cephalexin and cefuroxime. The occurrence of cephalexin, cefuroxime, and total cephalosporin treatments in the pregnant women of the total population control group and of the patient control group as referent was compared with the frequency of this treatment in 24 congenital abnormality groups by gestational time periods, respectively, and the adjusted odds ratio with 95% confidence interval for potential confounders was evaluated in an ordinary logistic regression model. The data of case (population) control pairs were analyzed by conditional logistic regression in the McNemar test. In 95% of cases at least one of the matched population controls was available.

Results

The number of total births was 2,146,574 in Hungary during the study period; 38,151 population controls therefore represented 1.8% of Hungarian births. The case group consisted of 22,865 malformed offspring, whereas patient controls with Down syndrome included 812 offspring (Table I). The use of total cephalosporins was slightly higher in the case group (1.35%) than in the population controls (1.15%); this difference is explained mainly by the higher use of cephalexin in the case group.

Table III. Distribution of observed number of congenital abnormalities after use of different cephalosporin treatments and comparison with their expected numbers on basis of data set of HCCSCA and unadjusted odds ratios with 95% confidence intervals

		Cephalexin				*Cefuroxime*			
Congenital abnormality group	*Expected proportion of congenital abnormalities (%)*	*Expected No.*	*Observed No.*	*Odds ratio*	*95% Confidence interval*	*Expected No.*	*Observed No.*	*Odds ratio*	*95% Confidence interval*
Isolated congenital anomalies									
Neural tube defects	5.2	14	7	0.5	0.2-1.2	2	1	0.5	0.1-3.9
Cleft lip with or without cleft palate	6.0	16	19	1.2	0.6-2.4	2	3	1.6	0.3-8.5
Cleft palate	2.6	7	10	1.4	0.5-3.9	1	1	1.0	0.1-10.1
Limb deficiencies	2.4	6	5	0.8	0.3-2.8	1	1	1.0	0.1-10.1
Polydactyly or syndactyly	7.6	20	24	1.2	0.7-2.3	2	7	4.2	0.9-19.3
Exomphalos or gastroschisis	1.0	3	3	1.0	0.2-4.4	0	0	1.0	0.0-51.9
Esophageal atresia or stenosis	0.9	2	3	1.5	0.3-7.7	0	0	1.0	0.0-51.9
Rectal-anal atresia or stenosis	1.0	3	2	0.7	0.1-3.4	0	0	1.0	0.0-51.9
Microcephaly	0.5	1	1	1.0	0.1-9.7	0	1	3.1	0.1-78.9
Hydrocephalus	1.4	4	1	0.2	0.0-1.6	1*	0	1.0	0.0-51.9
Congenital anomalies of eye	0.4	1	1	1.0	0.1-9.7	0	0	1.0	0.0-51.9
Congenital anomalies of ear	1.5	3	3	0.7	0.2-3.1	1*	0	1.0	0.0-51.9
Cardiovascular congenital anomalies	19.5	50	56	1.1	0.7-1.7	6	7	1.2	0.4-4.1
Congenital anomalies of diaphragm	1.0	3	2	0.7	0.1-3.4	0	0	1.0	0.0-51.9
Pyloric stenosis	1.0	3	2	0.7	0.1-3.4	0	0	1.0	0.0-51.9
Intestinal atresia or stenosis	0.7	2	1	0.5	0.1-3.8	0	0	1.0	0.0-51.9
Renal agenesis	0.4	1	2	2.0	0.3-15.3	0	1	3.1	0.1-78.9
Cystic kidney	0.6	2	6	3.0	0.7-13.2	0	0	1.0	0.0-51.9
Congenital anomalies of genital organs	0.5	1	2	2.0	0.3-15.3	0	0	1.0	0.0-51.9
Hypospadias	13.3	35	20	0.5	0.3-1.0	4	2	0.5	0.1-2.4
Undescended testis	9.0	24	17	0.7	0.4-1.3	3	3	1-0	0.2-4.8
Clubfoot	10.6	28	40	1.5	0.9-2.5	4*	1	0.3	0.0-2.3
Other congenital anomalies	6.0	16	15	0.9	0.5-1.9	2	4	2.1	0.4-10.9
Multiple congenital anomalies	6.9	18	21	1.2	0.6-2.3	3*	0	0.2	0.0-4.1
Total congenital anomalies	100	263	263	1.0		32	32	1.0	

*Figure rounded.

The highest use of cephalosporins was found among patient controls (1.97%).

Of 764 pregnant women who received cephalosporin treatment, only 33 (4.3%) were treated with cephalosporin alone (ie, without other drugs). Pregnancy supplements (eg, vitamins, iron, and calcium derivatives) were excluded. In further analyses cephalosporins alone and cephalosporins plus other drugs were combined.

The proportion of cephalosporin treatments on the basis of maternal information only was higher in the case group (76.0%) than in the population control group (55.9%) ($\chi^2_1 = 31.73$; $P < .001$). A similar proportion of cephalosporin treatments on the basis of the maternal questionnaire only was found in the patient control group (75.0%); there was therefore no difference between cases and patient controls ($\chi^2_1 = 0.01$; $P = .93$).

Among potential confounding factors, mean maternal age (25.3 ± 5.3 years vs 25.0 ± 5.0 years) and birth order (1.65 ± 0.84 vs 1.58 ± 0.79) did not show significant differences between the case and population control groups. There was no difference in the rate of pregnancy complications (such as excessive nausea and vomiting, threatened abortion, and the like) between the two study groups. The proportion of more frequent acute maternal infectious diseases such as pharyngitis or bronchitis (20.8% vs 24.7%), common cold or influenza (28.9% vs 32.7%), cystitis or pyelonephritis (47.5% vs 44.1%), and inflammatory diseases of the genital organs (9.1% vs 10.0%) did not differ significantly between cases and population controls. The generally high rates of these acute diseases, mainly infections of the urinary tract, were explained by the major reasons for cephalosporin treatment. Among chronic maternal disorders and other drug uses, the occurrence of hemorrhoids was higher in the population control group (odds ratio, 0.4; 95% confidence interval, 0.2-0.9), whereas the use of aminophylline was more frequent in the case group (odds ratio, 1.8; 95% confidence interval, 1.1-3.0).

The start of cephalosporin treatments according to the month of gestation is shown in Table II. In general, the onset and the end of treatment were in the same gestational month. The distribution of gestational months was not different ($\chi^2_8 = 5.7$; $P = .68$) with a maximum in the sixth and seventh months in the groups of cases and population controls, respectively. The occurrence of treatment also did not differ significantly in the first trimester of gestation among the study groups.

Cefaclor					Total				
						Observed			
Expected No.	Observed No.	Cefamandole (observed No.)	Cefotaxime (observed No.)	Cefoperazone (observed No.)	Expected No.	No.	%	Odds ratio	95% Confidence interval
1	0	0	0	0	16	8	2.6	2.1	0.9-4.9
1	2	1	1	1	18	26	8.5	0.7	0.4-1.3
0	0	1	0	0	8	11	3.7	0.7	0.3-1.8
0	0	0	0	0	7	6	1.9	1.2	0.4-3.5
1	0	1	0	0	23	31	10.1	0.7	0.4-1.3
0	0	0	0	0	3	3	1.0	1.0	0.2-4.4
0	0	0	0	0	3	3	1.0	1.0	0.2-4.4
0	0	0	0	0	3	2	0.6	1.5	0.3-7.7
0	0	0	0	0	2	2	0.6	1.0	0.2-5.8
0	0	0	0	0	4	1	0.3	4.0	0.6-25.8
0	0	0	0	0	1	1	0.3	1.0	0.1-9.7
0	1	0	0	0	5	4	1.3	1.3	0.4-4.4
3*	2	1	1	0	60	67	21.8	0.9	0.6-1.3
0	0	0	0	0	3	2	0.6	1.5	0.3-7.7
0	0	0	0	0	3	2	0.6	1.5	0.3-7.7
0	0	0	0	0	2	1	0.3	2.0	0.3-15.3
0	0	0	0	0	1	3	1.0	0.3	0.0-2.3
0	0	0	0	0	2	6	1.9	0.3	0.1-1.4
0	0	0	0	0	2	2	0.6	1.0	0.2-5.8
1	2	0	1	0	41	23	7.6	1.9	1.1-3.3
1	1	0	0	0	28	20	6.5	1.4	0.8-2.6
1	1	0	0	0	33	42	13.6	0.8	0.5-1.2
1	1	1	0	0	18	20	6.5	0.9	0.5-1.7
1	1	0	0	0	22	22	7.1	1.0	0.5-1.8
11	11	5	3	1	308	308	100	1.0	

Table III shows the distribution of the observed numbers of 24 congenital abnormality groups after the use of different cephalosporin treatments during pregnancy compared with their expected numbers on the basis of the baseline figures of the HCCSCA. There was only one significant difference (ie, the lower observed number of cases with hypospadias after treatment with cephalexin).

The occurrence of the cephalexin, cefuroxime, and total cephalosporin treatments during the second to third months of gestation (ie, during the critical period of major congenital abnormalities) in 8 groups with isolated congenital abnormalities (including ≥2 cases) and multiple congenital abnormalities was compared with the data of the total population control group as referent (Table IV). Of 9 congenital abnormality groups, only cardiovascular anomalies showed a significantly higher adjusted odds ratio for cephalexin and total cephalosporin treatment.

There were 4 other approaches to check the validity of these data, namely, the exclusion of recall bias. (1) At the evaluation of only medically documented data, there were no higher odds ratios for cephalexin, cefuroxime, and total cephalosporin treatments during the second and third months of gestation in any congenital abnormality group, including cardiovascular anomalies (odds ratio, 1.4; 95% confidence interval, 0.5-4.0); however, hypospadias had a significantly lower odds ratio (0.3; 95% confidence interval, 0.1-0.7). (2) The occurrence of maternal cephalosporin treatments in different congenital abnormality groups was compared with the data of patient controls with Down syndrome as referent by gestational time periods. There was no higher use of total cephalosporin during the whole pregnancy and in the second and third months of gestation in any group, including cardiovascular anomalies (odds ratio, 0.7; 95% confidence interval, 0.4-1.3; and odds ratio, 1.8; 95% confidence interval, 0.4-8.0, respectively). (3) At the comparison of observed and expected numbers of different cardiovascular anomaly types, the observed numbers did not significantly exceed the expected numbers (ie, there was no cluster of cardiovascular types). (4) The occurrence of cephalosporin treatment was not higher in 22 multiple congenital abnormality cases, and their component abnormalities did not show any characteristic pattern.

The McNemar analysis for cases (population) controls including at least 2 cases or controls in the second to

Table IV. Occurrence and adjusted odds ratios with 95% confidence intervals of cephalexin, cefuroxime, and total cephalosporin treatments during second and third months of pregnancy in 3 study groups

	Cephalexin				*Cefuroxime*				*Total cephalosporins*				
Study group	*No.*	*%*	*Odds ratio*	*95% Confidence interval*	*No.*	*%*	*Odds ratio*	*95% Confidence interval*	*No.*	*%*	*Odds ratio*	*95% Confidence interval*	*Total*
Population controls	76	0.2	Referent		8	0.0	Referent		86	0.2	Referent		38,151
Isolated congenital anomalies													
Neural tube defects	2	0.2	0.8	0.2-3.4	0	0.0	—	—	2	0.2	0.8	0.2-3.1	1,191
Cleft lip and cleft palate	2	0.1	0.7	0.2-3.0	1	0.1	3.8	0.5-30.5	2	0.1	2.0	0.9-4.7	1,368
Polydactyly or syndactyly	5	0.3	1.7	0.7-4.1	0	0.0	—	—	5	0.3	1.5	0.6-3.7	1,730
Cardiovascular congenital anomalies	16	0.4	1.9	1.1-3.3	2	0.0	2.3	0.5-11.1	16	0.4	1.9	1.1-3.2	4,466
Hypospadias	5	0.2	0.9	0.4-2.2	0	0.0	—	—	5	0.2	0.8	0.3-2.0	3,032
Undescended testis	4	0.2	1.2	0.4-3.3	0	0.0	—	—	4	0.2	1.1	0.4-2.9	2,048
Clubfoot	8	0.3	1.8	0.9-3.7	1	0.0	2.2	0.3-17.5	8	0.3	1.8	0.9-3.6	2,419
Other isolated congenital anomalies	6	0.1	0.6	0.3-1.4	2	0.0	1.9	0.5-9.0	6	0.1	0.7	0.4-1.5	5,039
Multiple congenital anomalies	3	0.2	0.9	0.3-3.0	0	0.0	—	—	3	0.2	1.1	0.4-3.1	1,572
TOTAL	51	0.2	1.2	0.8-1.7	6	0.0	1.3	0.5-3.8	51	0.2	1.3	0.9-1.8	22,865

third months of gestation showed one congenital abnormality group, clubfoot, with a significantly higher adjusted odds ratio for total cephalosporin and particularly cephalexin treatments during the whole pregnancy but not in the second to third months of gestation (Table V). However, there was no significantly higher odds ratio of total cephalosporin (including cephalexin) treatment in the clubfoot group if only medically documented cases were evaluated (odds ratio, 1.1; 95% confidence interval, 0.4-2.6).

Comment

Cephalosporins belong to the β-lactam antibiotics, and they can inhibit the bacterial membrane's synthesis.[1-3] Cephalosporins were used mainly for the treatment of acute maternal diseases of the urinary tract and respiratory system of pregnant women.

This study compared the use of 7 cephalosporin treatments during pregnancy in the group of cases with congenital abnormalities, their matched healthy population, and the affected patient controls, and the results did not indicate a teratogenic risk for cephalexin, cefuroxime, or the total cephalosporins studied.

There are several advantages of the HCCSCA: (1) It is a large population-based data set; (2) it included 764 pregnant women with cephalosporin treatment; thus it is possible to evaluate some cephalosporins separately; (3) it matched the cases and their population controls; (4) it used affected patient controls; (5) it prospectively and medically documented data of cephalosporin treatment in 24% to 44% of the study groups. The HCCSCA is the largest case-control data set of its type in the world, and the population-based sampling makes valid risk assessment possible. However, this data set has also some limitations. (1) Most women receiving cephalosporin treatment were treated with other drugs as well, although the use of all but one drug (aminophylline) was similar in the study groups. (2) The patient controls including 812 cases with Down syndrome contained only a limited number of mothers treated with cephalosporins. (3) The data set for 76% of cases, 75% of patient controls, and 56% of population controls was based only on retrospective information from the women. The explanation may be the prescription of cephalosporins by other physicians on prenatal care or recall bias in the population control group. (4) The response rate for population controls was 65% compared with the available data in 80% of cases. However, 200 population control families with no response were visited at home, and the rate of drug use did not differ significantly from the pattern of the population control pregnant women who responded. (5) The number of pregnant women with cephalosporin treatment during the second to third months of gestation was limited.

In the population control group, 1.15% of pregnant women were treated with cephalosporins; this figure was somewhat higher in the case group (1.35%) and highest in the patient control group (1.97%). Obviously, the cause of Down syndrome (ie, nondisjunction of chromosome 21) could not be connected with cephalosporin treatment during pregnancy, and it strongly indicates a recall bias. The higher proportion of cephalosporin treatments, which is based only on maternal information in the case and patient control groups, is in agreement with this assumption. Recall bias means that the information retrieved on exposure is biased by the reporting person.[9] The birth of an infant with a congenital abnormality is a serious traumatic event for most mothers. They try to find an explanation of why this occurred, often blaming some exogenous cause, mainly a drug used during pregnancy,

Table V. Results of McNemar analysis of cases and population controls and adjusted odds ratios with 95% confidence intervals for cephalexin and total cephalosporin treatment during pregnancy

	Case-control					*Whole pregnancy*		*Second to third months*	
Congenital anomaly group	*No-No*	*Yes-No*	*No-Yes*	*Yes-Yes*	*Total*	*Odds ratio*	*95% Confidence interval*	*Odds ratio*	*95% Confidence interval*
Isolated congenital anomalies									
Cleft lip with or without cleft palate									
Cephalexin	1216 (1243)	17 (2)	13 (1)	0 (0)	1246	1.4	0.7-2.9	1.3	0.2-9.5
Total cephalosporin	1206 (1239)	24 (6)	16 (1)	0 (0)	1246	1.6	0.8-3.0	3.9	0.8-20.0
Cleft palate									
Cephalexin	519 (535)	10 (1)	8 (1)	0 (0)	537	1.4	0.6-3.7	1.3	0.1-21.2
Total cephalosporin	517 (534)	11 (1)	9 (2)	0 (0)	537	1.3	0.5-3.3	0.4	0.0-4.3
Polydactyly or syndactyly									
Cephalexin	1547 (1582)	23 (5)	20 (4)	1 (0)	1491	1.3	0.7-2.4	1.3	0.4-4.8
Total cephalosporin	1538 (1582)	29 (5)	23 (4)	1 (0)	1591	1.4	0.8-2.4	1.3	0.4-4.8
Cardiovascular congenital anomalies									
Cephalexin	3961 (4030)	49 (13)	44 (12)	1 (0)	4055	1.1	0.8-1.7	1.2	0.5-2.6
Total cephalosporin	3937 (4028)	59 (15)	58 (12)	1 (0)	4055	1.0	0.7-1.5	1.3	0.6-2.9
Hypospadias									
Cephalexin	2767 (2805)	18 (5)	32 (7)	0 (0)	2817	0.6	0.3-1.1	0.8	0.3-2.5
Total cephalosporin	2757 (2805)	21 (5)	39 (7)	0 (0)	2817	0.6	0.3-1.0	0.8	0.3-2.5
Undescended testis									
Cephalexin	1850 (1871)	16 (4)	11 (2)	0 (0)	1877	1.5	0.7-3.1	4.9	0.5-44.7
Total cephalosporin	1841 (1871)	20 (4)	16 (2)	0 (0)	1877	1.3	0.7-2.5	4.2	0.5-39.2
Clubfoot									
Cephalexin	2136 (2,165)	37 (8)	15 (5)	0 (0)	2178	2.6	1.5-4.7	2.1	0.7-6.6
Total cephalosporin	2120 (2165)	37 (8)	21 (5)	0 (0)	2178	1.9	1.1-3.2	2.1	0.7-6.6
Other isolated congenital anomalies									
Cephalexin	4926 (5013)	50 (4)	50 (9)	0 (0)	5026	1.1	0.8-1.7	0.5	0.2-1.6
Total cephalosporin	4915 (5010)	55 (5)	56 (11)	0 (0)	5026	1.1	0.9-1.6	0.4	0.2-0.3
Multiple congenital anomalies									
Cephalexin	1384 (1412)	18 (3)	12 (2)	3 (0)	1417	1.4	0.7-2.9	1.0	0.2-4.7
Total cephalosporin	1382 (1411)	19 (4)	13 (2)	3 (0)	1417	1.6	0.8-3.1	1.4	0.3-5.9

The data of subgroups concerning the use of drugs studied in the second to third months of gestation are shown in parentheses.

and it makes them better at remembering and reporting such events than population control parents whose infants have no congenital abnormality. Thus recall bias can mimic an increased risk, as our study indicated. The time factor (a special evaluation of cephalosporin treatments during the second to third months of gestation, ie, in the critical period for major congenital abnormalities) and specificity (different teratogens cause different abnormalities) can help to exclude recall bias. There were only two congenital abnormality groups in which mothers mentioned a higher rate of cephalosporin, particularly cephalexin, treatment during the second to third months of pregnancy—the group of cardiovascular anomalies. However, when only the medically documented cephalosporin uses were evaluated, the use was not significantly higher in this group. This was also the case when patient controls with Down syndrome were used as referent. Cardiovascular congenital anomalies comprise several different types (ventricular septal defect, atrial septal defect type II, stenosis of pulmonary artery, patent ductus arteriosus, transposition of great vessels, and the like), and a cluster of any specific type was not detected. Furthermore, nearly all teratogens cause multiple congenital abnormalities, such as alcohol, radiation, hydantoin, and rubella syndromes[10]; however, a higher rate or a specific pattern of multiple congenital abnormalities was not found after the use of cephalosporins during pregnancy. Case-control pair analysis showed a higher use of cephalosporin, particularly cephalexin treatment, during the whole pregnancy in the group of clubfoot. Clubfoot is a heterogeneous abnormality group that includes both true congenital malformations such as congenital talipes equinovarus with a critical period in the second to third months of gestation and deformities of the feet with a critical period in the third trimester of pregnancy. There was no higher use of cephalosporin in the second to third months of gestation for the evaluation of only medically documented treatments in the clubfoot group. Another difficulty in the evaluation of our data is chance. When a large number of statistical tests are used, a significant difference ($P \leq .05$) is expected in every 20th calculation. The inconsistent pattern of congenital abnormalities (eg, lower occurrence of hypospadias and higher rate of clubfoot) after the exposure to cephalosporins studied may indicate this random error. Finally, epidemiologic studies of suspected

human teratogens frequently lead to moderate associations (relative risks or odds ratios ranging from >1 to 3 for adverse effects) between specific abnormalities and prenatal exposures.[11] Low relative risks could be the result of a combination of the following factors: (1) unmeasured confounding, (2) exposure misclassification, (3) outcome misclassification, (4) biologic interactions (eg, underlying maternal diseases), and (5) differential prenatal survival.

Our analysis did not show a detectable teratogenic effect of cephalosporins studied. In the recent edition of the book of Briggs et al,[12] the authors referred to unpublished observations by the Food and Drug Administration: There were 229,101 completed pregnancies in the Michigan Medicaid Surveillance between 1985 and 1992, and 3613 and 1325 newborn infants had been exposed to cephalexin and cefaclor, respectively, during the first trimester of pregnancy. The data for all congenital abnormalites, cardiovascular abnormalities, and oral clefts were suggestive of an association between cephalosporins studied and congenital abnormalities, but other factors, such as maternal disorders, were not evaluated. Studies in pregnant mice, rats, rabbits, and ferrets suggested that treatment with cephalosporins studied in usual therapeutic doses was unlikely to greatly increase the risk of congenital abnormalities.[4, 13] However, further human studies are needed to clarify the teratogenic and fetal toxic effects of different cephalosporins separately.

In conclusion, the medical benefits of cephalosporins are obvious in some severe maternal infectious diseases because of specific bacteria during pregnancy; our study did not indicate a detectable human teratogenic potential of oral cephalexin and cefuroxime.

REFERENCES

1. Williams JD. Beta-lactam antibiotics in respiratory tract infections. Int J Antimicrob Agents 1993;3:521-30.
2. Jones RN. The injectable cephalosporins in the treatment of serious infections. Infections 1994;22 Suppl 3:S182-3.
3. Paterson ML, Henderson A, Lunan CB, McGurk S. Transplacental transfer of cephalexin. Clin Med 1972;79:22-4.
4. Friedmann JM, Polifka JE. The effects of drugs on the fetus and nursing infant. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1996.
5. Czeizel AE. The first 25 years of the Hungarian Congenital Abnormality Registry. Teratology 1997;55:299-305.
6. Czeizel AE, Rácz J. Evaluation of drug intake during pregnancy in the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Anomalies. Teratology 1990;42:505-12.
7. StataCorp. STATA statistical software: release 4.0 for Windows. College Station (TX): Stata Corporation; 1997.
8. Czeizel AE. Epidemiological studies of congenital abnormalities in Hungary. In: Kalter H, editor. Issues and reviews in teratology. Vol. 6. New York: Plenum; 1993. p. 85-124.
9. Källen B. Epidemiology of human reproduction. Boca Raton (FL): CRC Press; 1988.
10. Czeizel AE, Telegdi L, Tusnády G. Multiple congenital abnormalities. Budapest: Akadémiai Kiadó; 1988.
11. Khoury MJ, James LM, Flanders WD, Erickson JD. Interpretation of recurring weak associations obtained from epidemiologic studies of suspected human teratogens. Teratology 1992;46: 69-77.
12. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
13. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 9th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1998.

Availability of Journal back issues

As a service to our subscribers, copies of back issues of the American Journal of Obstetrics and Gynecology for the preceding 5 years are maintained and are available for purchase from Mosby until inventory is depleted. The following quantity discounts are available: one fourth off on quantities of 12 to 23 and one third off on quantities of 24 or more. Please write to Mosby, Subscription Customer Service, 6277 Sea Harbor Dr, Orlando, FL 32887, or call (800)654-2452 or (407)345-4000, for information on availability of particular issues and prices. If back issues are unavailable from the publisher, photocopies of complete issues may be purchased from Bell & Howell Information and Learning, 300 N Zeeb Rd, Ann Arbor, MI 48106-1346. Telephone (734)761-4700 or (800)521-0600.

OBSTETRICS

Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities

Cristina Rebordosa, MD; Manolis Kogevinas, MD, PhD; Erzsébet Horváth-Puhó, MSc; Bente Nørgård, MD, PhD; Maria Morales, MD, PhD; Andrew E. Czeizel, MD, PhD, DSc; Hendrik Vilstrup, MD; Henrik T. Sørensen, MD, PhD; Jørn Olsen, MD, PhD

OBJECTIVE: We evaluated if acetaminophen, one of the most frequently used drugs among pregnant women is associated with an increased prevalence of congenital abnormalities.

STUDY DESIGN: We selected 88,142 pregnant women and their liveborn singletons from the Danish National Birth Cohort who had information on acetaminophen use during the first trimester of pregnancy. We used the National Hospital Registry to identify 3784 (4.3%) children from the cohort diagnosed with 5847 congenital abnormalities.

RESULTS: Children exposed to acetaminophen during the first trimester of pregnancy (n = 26,424) did not have an increased prevalence of congenital abnormalities (hazard ratio = 1.01, 0.93-1.08) compared with nonexposed children (n = 61,718). No association was found between congenital abnormalities and duration of use during the first trimester. Increased prevalence was not observed for specific abnormalities, except for "medial cysts, fistula, sinus" (congenital abnormalities of the ear, face, and neck, ICD-10 code Q18.8, n = 43) with an adjusted hazard ratio of 2.15 (1.17-3.95).

CONCLUSION: Acetaminophen is not associated with an increased prevalence of congenital abnormalities overall or with any specific group of major abnormalities.

Key words: abnormalities, acetaminophen, analgesics, pregnancy outcomes, teratogens

Cite this article as: Rebordosa C, Kogevinas M, Horváth-Puhó E, et al. Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities. Am J Obstet Gynecol 2008;198:178.e1-178.e7.

Acetaminophen is a very frequently used painkiller and antipyretic drug, also among pregnant women.[1,2] Acetaminophen crosses the placenta in its unconjugated form[3] and is considered a drug without teratogenic effects.[4] There are no controlled studies in pregnant women in the first trimester; whereas in animal studies, acetaminophen has not demonstrated fetal risk; findings from observational studies in humans and experimental studies in animals are sometimes inconsistent.[5-7] No overall increased prevalence of congenital abnormalities was found in 3 large registry-based studies carried out in Seattle,[8] Michigan,[9] and Denmark.[10] A 2-fold increase in the prevalence of congenital abnormalities was observed in a subsequent analysis of data from the Danish study, restricted to women exposed up to 30 days before conception and/or during pregnancy who were not primiparas,[10] but prescription-based studies on acetaminophen include only highly selected exposed populations because acetaminophen is sold mainly over-the-counter.[11] The US Collaborative Perinatal Project found an increased risk of any congenital abnormality (relative risk [RR] = 1.17) and an increased risk of congenital dislocation of the hip (RR = 5.6), with unknown statistical significance, among 226 of the 3248 children whose mothers used acetaminophen during the first trimester of pregnancy.[12] A statistically significant excess risk for all congenital abnormalities (RR = 1.8, 95% CI 1.2-2.6) was explained mainly by a higher occurrence of

From the Autonomous University of Barcelona (Dr Rebordosa), the Centre for Research in Environmental Epidemiology–Municipal Institute of Medical Research, Barcelona (Drs Rebordosa and Kogevinas) and CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) (Dr Morales), and the Public Health and Environmental Care Unit, Department of Preventive Medicine, University of Valencia Medical School, Valenciap (Dr Morales), Spain; University of Crete Medical School, Heraklion, Greece (Dr Kogevinas); the Departments of Clinical Epidemiology (Ms Horváth-Puhó and Drs Nørgård and Sørensen) and Medicine (Dr Vilstrup), Aarhus University Hospital and the Danish Epidemiology Science Centre, Department of Epidemiology and Social Medicine (Dr Olsen), Aarhus University, Aarhus, Denmark; the Foundation for the Community Control of Hereditary Diseases, Budapest, Hungary (Ms Horváth-Puhó and Dr Czeizel); the Department of Epidemiology, Boston University School of Medicine, Boston, MA (Dr Sørensen); and the Department of Epidemiology, School of Public Health, University of California-Los Angeles, Los Angeles, CA (Dr Olsen).

Received Jan. 17, 2007; revised Aug. 7, 2007; accepted Aug. 20, 2007.

Reprints: Cristina Rebordosa, MD, Centre for Research in Environmental Epidemiology—Municipal Institute of Medical Research, Dr. Aigüader 88, E-08003 Barcelona, Spain; crebordosa@imim.es.

This study was supported by a major grant from the Danish National Research Foundation, with additional support from the Pharmacy Foundation, the Egmont Foundation, the March of Dimes Birth Defects Foundation, the Augustinus Foundation, and the Health Foundation.

0002-9378/$34.00 • © 2008 Mosby, Inc. All rights reserved. • doi: 10.1016/j.ajog.2007.08.040

cardiovascular malformations, cleft palate, and multiple congenital abnormalities in a large Hungarian population-based case-control study; however, only 0.62% of the cases and 0.52% of the controls reported ever using acetaminophen during the entire pregnancy (E. Horváth-Puhó, personal communication). A series of multicenter case-control studies in the United States and Canada associated exposure to acetaminophen during the first trimester with specific congenital abnormalities; an increased prevalence was found for gastroschisis[13,14] and amnion rupture sequence with or without limb defects,[15] but no excess prevalence was observed for ventricular septal defect[16] and small intestinal atresia.[14] An increased prevalence for small intestinal atresia was found only for the combined use of acetaminophen with pseudoephedrine.[14] Acetaminophen, salicylates, and decongestants have all been potentially associated with gastroschisis. The fact that all are used for similar underlying ailments and yet only the latter 2 and not acetaminophen have vasoconstrictive properties (thought to underlie the cause of this malformation) stress, the need to consider indication for use as a potential confounder, as has been suggested by many authors of these studies. Although these findings may be due to confounding or bias, including publication bias, they do cause concern given the large number of pregnant women who use the drug nowadays.

We present data for a large pregnancy cohort with detailed prospectively collected information on the use of both over-the-counter and prescribed medicines and examine whether acetaminophen use during the period of organogenesis is associated with an increased prevalence of congenital abnormalities diagnosed at birth or in early childhood.

MATERIALS AND METHODS

Data were obtained from the Danish National Birth Cohort (DNBC), a nationwide study of 100,000 pregnant women and their offspring recruited between 1996 and 2003 (www.ssi.dk/sw9653.asp). Pregnant women were approached at the first prenatal care visit to a general practitioner, which usually took place after 6-10 weeks of gestation. Approximately 50% of all general practitioners in Denmark participated in the recruitment and approximately 60% of eligible women accepted the invitation and signed the consent form. All women who intended to carry their pregnancy to term and spoke Danish well enough to participate in the interviews were eligible for the study. No other exclusion criteria were used. In Denmark, almost all hospital treatments (except for specific fertility treatments) take place within the National Health Service and 99.5% of the children are born in public hospitals.[17]

Data for the DNBC were collected mainly through 4 computer-assisted follow-up telephone interviews and a self-administered questionnaire at enrollment. Information obtained from the self-administered questionnaire was checked and extended during the first interview. Telephone interviewing took place at scheduled times and participants were asked to have prescriptions or medication packets available at the time of interviewing. Pilot testing indicated that the interviews during pregnancy were well accepted and did not interfere with prenatal care routines or made them more disease-oriented. The content of the interviews and questionnaires was developed in consultation with several international experts.[18] An English version of the interviews can be found at the study website.[19]

We selected 88,142 women from the DNBC who had liveborn singletons and who provided information on acetaminophen use during the first trimester of pregnancy. We excluded those who had stillbirths, abortions (spontaneous and induced), ectopic pregnancies, hydatiform mole, twins, and triplets on the basis of data obtained through linkage to the National Hospital Registry (NHR), covering all Danish inpatients, and the Medical Birth Registry, using a unique civil registration number. We also used the NHR to identify children with congenital abnormality codes Q00.0-99.9 of the International Classification of Diseases, 10th version (ICD-10). We used the European Surveillance of Congenital Abnormalities Classification (Eurocat) to classify congenital abnormalities into subgroups and to identify and exclude chromosome aberrations, genetic syndromes and microdeletions, teratogenic syndromes, and minor congenital abnormalities. Minor congenital abnormalities are defined in Eurocat as those with lesser medical, functional, or cosmetic consequences and with variable definition, diagnosis, and reporting. From Eurocat's heterogeneous subgroup of "other congenital abnormalities," we excluded those with a known cause, including ichthyosis (Q80), epidermolysis bullosa (Q81), hereditary lymphedema (Q82.0), incontinentia pigmenti (Q82.3), anonychia (Q84.3), and phakomatoses (Q85). We also excluded children with patent ductus arteriosus born earlier than 37 weeks' gestational age (Figure). The DNBC has permission to follow up the children up to 20 years. Mortality and emigration in the cohort are routinely registered by linkage to the National Population Registry and the NHR is continuously updated. However, because not all congenital abnormalities are diagnosed at birth, we monitored children until they were diagnosed (congenital abnormality diagnosis in the NHR), left the country, or died, or until Jan. 12, 2006 (end of our study follow-up), whichever came first.

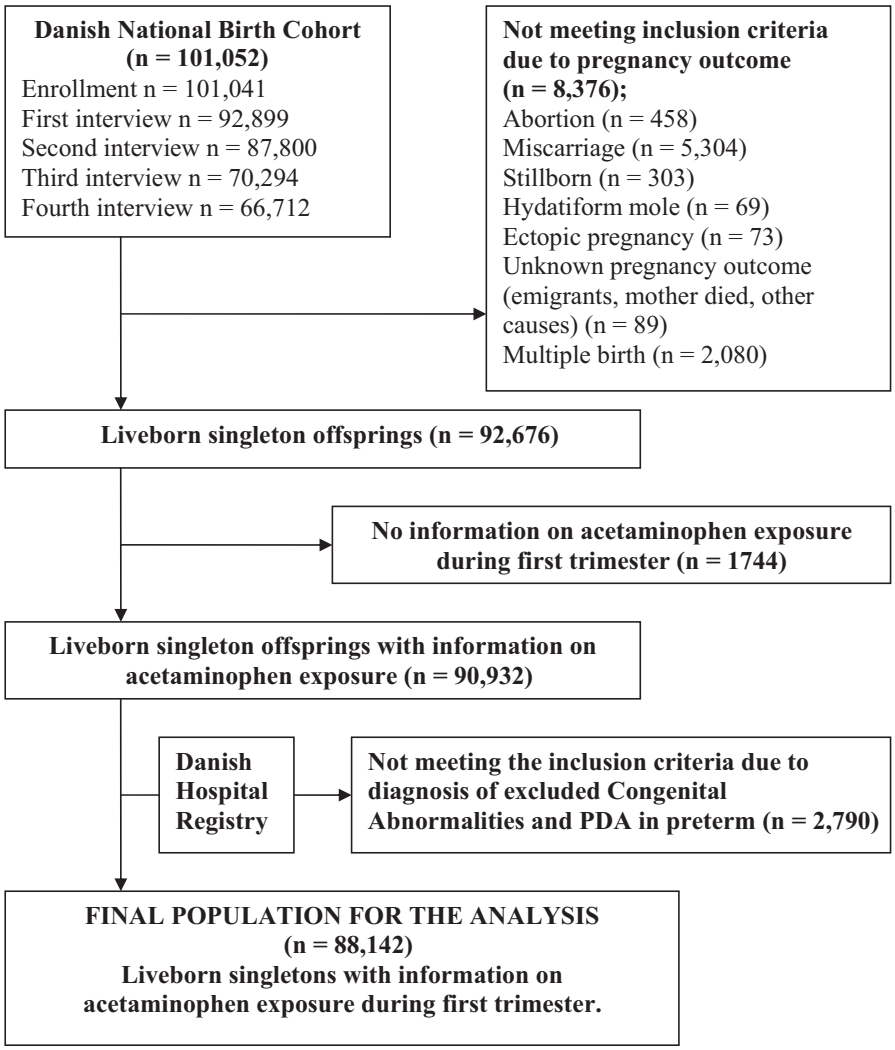
Exposure to acetaminophen was defined as use of drugs containing acetaminophen at least once during each trimester of pregnancy. Nonexposed subjects were defined as women who did not report exposure to acetaminophen during each trimester, whether they used the drug in other trimesters. Study questionnaires elicited the name of the drug and the timing of use on a week-by-week basis from 4 weeks before pregnancy until delivery. Women were asked, "Have you taken any kind of pain killers?"; if they answered "yes," they were asked to specify which drug they used from a list of 44 specific painkillers, including acetaminophen alone or in combination, including both over-the-counter and prescribed drugs. Respondents were also given the option to provide the names of other painkillers, or other drugs, not included in the list. For each drug reported, they were asked to specify gestational

weeks of use. Complementary questions were "Have you taken any medicine during pregnancy that we have not yet talked about?" A positive response then elicited the name and gestational weeks of exposure. Additional questions addressed drugs used for muscle or joint diseases, fever, and inflammation or infections.

In addition, the enrollment questionnaire asked women about drug use, including name and timing of use, from 4 weeks before the last menstrual period until 14 weeks afterward. The use of acetaminophen was classified according to the gestational week in which the women reported use. Gestational age was calculated from the first day of the last menstrual period. We did not ask for the dose of acetaminophen used, but could estimate the duration of use. Duration of exposure was defined as total number of weeks exposed in each trimester and also, separately, in the second and third month of pregnancy.

Cox proportional regression models were used to compute hazard ratios (HRs) of a congenital abnormality diagnosis. Follow-up commenced on the date of birth and ended at the time of first diagnosis of a congenital abnormality, death, emigration, or end of follow-up, whichever came first. In the models we controlled for causes (or indicators of causes) of congenital abnormalities, such as parental age, diabetes, epilepsy, obesity, or low fecundity. We also considered correlates of acetaminophen use, including indications for use, painful diseases, or fever. A previous case-control study found an increased prevalence of congenital abnormalities among pregnant women who had an influenza infection during pregnancy. The authors attributed this increased prevalence to the presence of fever, arguing that the risk was reduced when women used antifever drugs.[20] Inclusion of the variables that aim at adjusting for confounding by indication[21] did not modify our risk estimates, and they were not retained in the final models (data not shown). To take into account time trends in exposure, HRs were adjusted for date of birth. To avoid potential differential misclassification of exposure in women who enrolled later in pregnancy, we performed a sensitivity analysis restricted to those women enrolled before the fourth month of pregnancy. Finally, we also did an additional analysis restricted to primipara women.[10] Robustness of study risk estimates was tested in analyses by using Poisson regression models, adjusted for time of follow-up. These analyses yielded identical results (data not shown). Generalized additive models were used to check linearity of dose-response (duration of use), excluding 13,868 women for whom we did not have information on a week-by-week basis during the first trimester because of changes in the initial questionnaires. Data were analyzed with the use of Stata 8.0 statistical software (Stata Corp, College Station, TX).

FIGURE
Flow chart of exclusions



Flow chart showing the exclusions applied to the total DNBC cohort population for the acetaminophen and congenital abnormalities analysis.

Rebordosa. Acetaminophen use during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2008.

RESULTS

We identified 3784 liveborn singletons (4.3%) who had 5847 congenital abnormalities included in our study. The majority of children with an abnormality had an isolated congenital abnormality (n = 2460, 65%) and 1324 (35%) had 2 or more. Pregnant women who had a child with a congenital abnormality were similar to women in the cohort as a whole, in terms of demographic and life-

TABLE 1
HRs for any major congenital abnormality according to different periods of acetaminophen use

HRs for major congenital abnormalities (n = 3784)	Prevalence of exposure (%)			
	Cases (n = 3784)	Noncases (n = 84,358)	Crude HR	Adjusted HR[a] (95% CI)
Exposure ever	49.63	50.32	0.97	1.01 (0.94-1.08)
Exposure first trimester	29.92	29.98	0.99	1.01 (0.93-1.08)
Second or third month[b]	18.11	18.21	1.07	1.06 (0.96-1.17)
≤ 4 wks[b]	13.21	12.83	1.09	1.08 (0.99-1.21)
>4 wks[b]	6.45	6.75	1.04	1.04 (0.89-1.21)
Exposure second trimester	21.54	22.43	0.95	0.98 (0.90-1.06)
Exposure third trimester	26.95	28.45	0.93	0.96 (0.89-1.03)

[a] Adjusted by mother's age, birth year, birth order, child's gender, and history of chronic diseases.

[b] Excluding 13,868 women for whom we had no information on weeks of exposure during the first trimester.

Rebordosa. Acetaminophen use during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2008.

style factors such as age, socioeconomic status, presence of a partner, and exposure to alcohol, tobacco, or drugs of abuse. They were also similar in their clinical and reproductive history of acute and chronic diseases during pregnancy and previous abortions.

Among all pregnant women in the cohort, 44,144 (50.3%) took acetaminophen at least once during pregnancy and of those, 26,424 (29.9%) took acetaminophen during the first trimester. Exposure to acetaminophen during the second or third trimester of pregnancy was more common among women who took acetaminophen during the first trimester than among women not exposed during the first trimester (44.7% vs 12.8% and 49.8% vs 19.3%, respectively).

Exposure to acetaminophen during the first trimester was not associated with a higher prevalence of congenital abnormalities (HR = 1.01, 95% CI, 0.93-1.08). Similarly, a higher prevalence of congenital abnormalities was not associated with acetaminophen use during the second (HR = 0.98, 95% CI, 0.90-1.06) or the third (HR = 0.96, 95% CI, 0.89-1.03) trimesters of pregnancy. When the analysis was limited to exposure during the second and third gestational months that are the critical period for the development of most congenital abnormalities, no change in the estimate was observed (HR = 1.06, 95% CI, 0.96-1.17). For this analysis, we excluded 13,868 women exposed to acetaminophen with information on trimester of use but not on the weeks or months of exposure within the trimester. Compared with women who abstained from acetaminophen during the entire pregnancy, occurrence of congenital abnormalities among acetaminophen users did not differ by use during the second or third trimester or during any period of pregnancy. The prevalence of congenital abnormalities did not differ between women who were exposed during the first trimester for 4 or fewer weeks (HR = 1.09, 95% CI, 0.99-1.21) compared with women exposed for more than 4 weeks (HR = 1.04, 95% CI, 0.89-1.21), (Table 1).

The distribution of subgroups of congenital abnormalities was very similar among women who took acetaminophen during the first trimester and among the nonexposed. The use of acetaminophen during each trimester of pregnancy and specifically during the first trimester was associated neither with isolated congenital abnormalities (HR = 0.99, 95% CI, 0.91-1.09) nor with multiple congenital abnormalities (HR = 1.03, 95% CI, 0.91-1.16). No strong association was found with any major subgroup of congenital abnormalities, but a statistically significant increased prevalence was found for congenital abnormalities of the ear, face, and neck (HR = 1.82, 95% CI, 1.11-2.99). Within this heterogeneous group, the increased HR was mainly caused by an increased prevalence of "Medial cysts, fistula, sinus" (Q18.8) with an adjusted HR of 2.15 (95% CI, 1.17-3.95), based on 20 (0.08%) cases within the exposed group and 23 (0.04%) cases within the nonexposed group. We did not detect an increased prevalence of any congenital abnormalities subtypes, such as gastroschisis (HR = 0.91, 95% CI, 0.55-4.09), obstructive urinary congenital abnormalities (HR = 0.90, 95% CI, 0.63-1.28), or cleft palate (HR = 1.17, 95% CI, 0.80-1.72), as found in previous studies (Table 2). When selected congenital abnormalities that are prone to misdiagnosis (patent ductus arteriosus, undescended testis, and hip dislocation) were excluded, the overall prevalence of any congenital abnormality remained the same (HR = 1.00, 95% CI, 0.92-1.09).

The primary information on acetaminophen use during the first trimester was collected during the enrolment interview. A sensitivity analysis restricted to the 61,740 (70.1%) women enrolled before the fourth month showed a hazard ratio (HR = 1.00, 95% CI, 0.91-1.09) very similar to that for women recruited later in their pregnancies (HR = 1.02, 95% CI, 0.90-1.16). Exclusion of women with acute disease (including pain, fever, muscle, and joint pain or inflammation) did not indicate the presence of confounding by indication. The HR after these exclusions was 1.08 (95% CI, 0.86-

TABLE 2
HRs for subgroups of congenital abnormalities by exposure to acetaminophen during the first trimester of pregnancy

HRs by subgroups and types of congenital abnormalities (N = 88,142)	Nonexposed (n = 61,718)		Exposed (n = 26,424)			
	n	%	n	%	HR crude	HR[a] adjusted (95% CI)
Any	2652	4.30	1132	4.28	0.99	1.01 (0.93-1.08)
Isolated	1731	2.80	729	2.76	0.98	0.99 (0.91-1.09)
Multiple (≥2)	921	1.49	403	1.53	1.01	1.03 (0.91-1.16)
Major subgroups						
Nervous system	115	0.19	36	0.14	0.72	0.79 (0.54-1.17)
Spina bifida	31	0.05	7	0.03	0.52	0.50 (0.20-1.22)
Eye	75	0.12	32	0.12	0.99	0.95 (0.62-1.47)
Cataract	17	0.03	8	0.03	1.09	1.05 (0.43-2.59)
Ear, face, neck	40	0.06	30	0.11	1.74	1.82 (1.11-2.99)
Medial fistula-sinus-cyst	23	0.04	20	0.08	2.02	2.15 (1.17-3.95)
Heart	611	0.99	259	0.98	0.98	1.00 (0.86-1.17)
Cardiac septal defects	333	0.54	147	0.56	1.02	1.02 (0.83-1.25)
Ventricular septal defects	209	0.34	94	0.36	1.04	1.05 (0.81-1.35)
Respiratory	62	0.10	29	0.11	1.08	1.06 (0.66-1.68)
Larynx	22	0.04	14	0.05	1.48	1.14 (0.55-2.36)
Orofacial clefts	123	0.20	59	0.22	1.11	1.11 (0.81-1.54)
Cleft palate	84	0.14	44	0.17	1.22	1.17 (0.80-1.72)
Digestive	133	0.22	55	0.21	0.96	1.01 (0.72-1.40)
Small intestinal atresia	18	0.03	6	0.02	0.77	0.79 (0.28-2.17)
Large intestinal atresia	23	0.04	12	0.05	1.21	1.25 (0.60-2.63)
Hirschsprung's disease	33	0.05	15	0.06	1.05	1.00 (0.53-1.88)
Abdominal wall	15	0.02	4	0.02	0.62	0.76 (0.24-2.33)
Gastroschisis	9	0.01	3	0.01	0.77	0.91 (0.55-4.09)
Urinary	217	0.35	83	0.31	0.89	0.90 (0.69-1.18)
Obstructive urinary	128	0.21	51	0.19	0.92	0.90 (0.63-1.28)
Genital	214	0.35	99	0.37	1.07	1.06 (0.82-1.37)
Hypospadias	181	0.29	80	0.30	1.02	1.01 (0.76-1.33)
Undescended testis	63	0.10	33	0.12	1.21	1.24 (0.79-1.94)
Limb	1042	1.69	453	1.71	1.01	1.02 (0.91-1.15)
Hip dislocation	454	0.74	191	0.72	0.98	0.97 (0.81-1.16)
Musculoskeletal	140	0.23	60	0.23	0.99	1.01 (0.73-1.38)
Craniosynostosis	64	0.10	33	0.12	1.20	1.21 (0.78-1.89)
Other	81	0.13	28	0.11	0.80	0.79 (0.51-1.24)

[a] Adjusted by mother's age, birth year, birth order, child's gender, and history of chronic diseases.

Rebordosa. Acetaminophen use during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2008.

1.37), compared with an HR of 1.01 (Table 1) for the analysis of all women. Restriction of the analysis to first pregnancies also had little effect on the HR estimates; HR = 1.03 (95% CI 0.93-1.14) for primipara women vs HR = 0.98 (CI 95% 0.88-1.09) for nonprimipara women.

COMMENT

We believe this large prospective cohort study provides the most accurate evaluation of a potential teratogenic effect of

acetaminophen to date. Our results are reassuring and rule out with some certainty a significant increase in the prevalence of frequent congenital abnormalities associated with use of this drug. We cannot rule out that the use of acetaminophen during pregnancy increases the prevalence of specific but infrequent congenital abnormalities, ie, congenital abnormalities of the ear, face, and neck. However, the association with these congenital abnormalities has not been reported before and our positive findings may stem from multiple comparisons. We found no statistically significant increased prevalence of any of the congenital abnormalities reported in previous studies: gastroschisis, cleft palate, urinary obstructive congenital abnormalities, or multiple congenital abnormalities.[13,14] Although the sample size of the study was large, there is still a small chance of missing a slight increased risk, especially of those congenital abnormalities with a very low prevalence.

Restriction of the analysis to the use of acetaminophen during the second and third months of pregnancy allowed us to focus on what is regarded as the "critical period" of organogenesis, for many, although not all, malformations. In addition, each organ has its own "critical period," which is often narrow in time. Analyses restricted to women exposed for at least 4 weeks during the first trimester captured time windows of relevance for several congenital abnormalities.[22]

The increased prevalence found for 1 congenital abnormality subgroup (ear, face, and neck) was mainly caused by an increased prevalence of medial cyst-sinus-fistula of the face and neck, the most common abnormalities within the subgroup. This small increase in prevalence (0.04% to 0.08%) should be interpreted with caution and should be verified with further research.

Our study has several strengths. Exposure assessment was performed prospectively, was detailed concerning periods of use, and included prescribed and over-the-counter use of acetaminophen. This, together with the restriction of the analysis to women who were interviewed near the time of potential exposure (up to the 16th gestational week) reduced the possibility of differential recall bias. Selection bias is unlikely because the study was prospective and losses to follow-up were minimal, with only 1305 (1.48%) offspring lost to follow-up because of death, emigration, or other causes. Furthermore, previous DNBC studies demonstrated only a small effect of nonparticipation on risk estimates.[17]

The DNBC is one of the largest cohort studies on congenital abnormalities ever conducted. About 60% of the congenital abnormalities are recorded at birth and about 80% are recorded by the age of 12 months.[23] Thus, the minimum follow-up of 3 years and the mean follow-up of 5.2 years should have captured the vast majority of congenital abnormalities in the study population. The overall prevalence of congenital abnormalities in our study was 4.3%, similar to that found in other studies.[24]

A study limitation is the lack of information on congenital abnormalities in cases of stillbirths, spontaneous or induced abortions, and other diseases that lead to fetal death. Similar to other studies, our estimates apply only to liveborn children. Previous studies of acetaminophen overdose exposure have shown that fetal adverse effects and death are mostly related to liver toxicity rather than to teratogenic effects.[25]

Our results indicate that ingestion of acetaminophen during pregnancy is not related to an overall increased prevalence of congenital abnormality or to an increased prevalence of the most frequent abnormalities. ■

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Inge Eisensee (Danish Epidemiology Science Centre, University of Aarhus) for dataset preparation and Paco Fernández and Estel Plana (Centre for Research in Environmental Epidemiology) for their support in data management and analysis. We are especially grateful to the physicians, nurses, interviewers, and mothers without whose participation the study would not have been possible.

REFERENCES

1. Headley J, Northstone K, Simmones H, Golding J. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Eur J Clin Pharmacol 2004;60:355-61.

2. Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005;193:771-7.

3. Rayburn W, Shukla U, Stetnson P, Piehl E. Acetaminophen pharmacokinetics: comparison between pregnant and nonpregnant women. Am J Obstet Gynecol 1986;155:1353-6.

4. Rathmell JP, Viscomi CA, Ashburn MA. Management of nonobstetric pain during pregnancy and lactation. Anesth Analg 1997;85:1074-87.

5. Burdan F, Siezieniewska Z, Kis G, Blicharski T. Embryotoxicity of acetaminophen (paracetamol) in experimental in vivo model. Ann Univ Marie Curie Sklodowska [Med] 2001;56:89-94.

6. Burdan F. Intrauterine growth retardation and lack of teratogenic effects of prenatal exposure to combination of paracetamol and caffeine in Wistar in rats. Reprod Toxicol 2003;17:51-8.

7. Friedman JM, Little BB, Brent RL, Cordero JF, Hanson JW, Shepard TH. Potential human teratogenicity of frequently prescribed drugs. Obstet Gynecol 1990;75:594-9.

8. Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. Obstet Gynecol 1985;65:451-5.

9. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 6th ed. Philadelpia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

10. Thulstrup AM, Sorensen HT, Nielsen GL, et al. Fetal growth and adverse birth outcomes in women receiving prescriptions fro acetaminophen during pregnancy. EuroMap Study Group. Am J Perinatol 1999;16:321-6.

11. Olesen C, Sondergaard C, Thrane N, Nielsen GL, de Jong-van den Berg, Olsen J. Do pregnant women report use of dispensed medications? Epidemiology 2001;12:497-501.

12. Heinonen OP, Slone P, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA: John Wright-PSG; 1987.

13. Czeizel AE, Dudás I, Puhó E. Short-term paracetamol therapy during pregnancy and a lower rate of preterm birth. Paediat Perinatal Epidemiol 2005;19:106-11.

14. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. Teratology 1992;45:361-7.

15. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. Am J Epidemiol 2002;155:26-31.

16. Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Epidemiologic analysis of maternal factors and amniotic band defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004;67:68-72.

17. Cleves MA, Savell VH Jr, Raj S, et al. Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004;70;107-13.

18. Nohr EA, Frydenberg M, Henriksen TB, Olsen J. Does low participation in cohort studies induce bias? Epidemiology 2001;17:413-8.

19. Olsen J, Melbye M, Olsen SF, et al. The Danish National Birth Cohort—its background, structure and aim. Scand J Public Health 2001;29:300-7.
20. Acs N, Bánhidy F, Puhó E, Czeizel AE. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. Birth Defects Res Part A 2005;73:989-96.
21. Signorello LB, McLaughlin JK, Lipworth L, Friis S, Sorensen HT, Blot WJ. Confounding by indication in epidemiologic studies of commonly used analgesics. Am J Ther 2002;9:199-205.
22. Bánhidy F, Lowry RB, Czeizel AE. Risk and benefit of drug use in pregnancy. Int J Med Sci 2005;2:100-6.
23. Czeizel AE. First 25 years of Hungarian Congenital Abnormalities Registry. Teratology 1997;55:299-305.
24. Department of Health. New York State. Statistical summary of children born in 1998-2001 and diagnosed through 2003. Congenital Malformations Registry—Summary Report. Available at: http://www.health.state.ny.us/nysdoh/CAr/docs/98report.pdf. Accessed August 8, 2006.
25. McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GN. Paracetamol overdose in pegnancy analysis of the outcomes of 300 vases referred to the Teratology Information Service. Reprod Toxicol 1997;11:85-94.