

## 1.8

## MEDICAMENTOS: ANTIBIÓTICOS Y ANALGÉSICOS EN EL EMBARAZO

**Ubier Eduardo Gómez Calzada**

Especialista en Toxicología Clínica

Docente Farmacología y Toxicología

Universidad de Antioquia.

Toxicólogo de Planta Hospital San Vicente Fundación de Medellín.

### INTRODUCCIÓN

Muchas mujeres mueren de complicaciones que se producen durante el embarazo y el parto o postparto; la mayoría, son prevenibles o tratables, otras pueden ser preexistentes, pero se agravan con la gestación, especialmente si no se abordan como parte esencial en la asistencia sanitaria a la mujer. Dentro de las principales complicaciones causantes de las muertes maternas, los procesos infecciosos ocupan un lugar primordial: Infecciones generalmente en el postparto, decesos asociados a enfermedades tales como el paludismo y el VIH, además de las hemorragias postparto, preeclampsia-eclampsia, complicaciones intraparto y abortos. Muchas de las patologías previas requieren del empleo de analgésicos y antipiréticos, por lo que todo médico debe estar familiarizado con su uso adecuado.<sup>1,2</sup>

El embarazo es una condición fisiológica única que hace que las gestantes sean consideradas una población especial para efectos del tratamiento farmacológico. Si bien es cierto que la gran mayoría del personal de salud alberga la esperanza de no tener que administrar medicamentos a una gestante por el potencial riesgo de teratogénesis, se presentan enfermedades y co-morbilidades que obligan a hacerlo.<sup>2</sup>

Desde la denominada "catástrofe de la talidomida", las consecuencias teratogénicas de los medicamentos son motivo de constante investigación, aunque otros factores como la malnutrición y

tóxicos como las drogas de abuso, el cigarrillo y el alcohol, influyen más en los abortos y malformaciones; menos del 2% de las malformaciones se pueden atribuir a los productos farmacológicos, pero los medicamentos siguen siendo la principal preocupación de los investigadores, ya que su empleo obedece generalmente a una prescripción médica y, por ende, puede ir en contracorriente del precepto fundamental "primum non nocere" (primero no hacer daño).<sup>3</sup>

El periodo durante el cual un medicamento presenta más riesgo de producir alteraciones congénitas es

durante las primeras 8 semanas, pero el riesgo persiste durante toda la gestación, puesto que luego del primer trimestre los fármacos pueden alterar el crecimiento y el desarrollo funcional del feto; además, las manifestaciones de toxicidad pueden manifestarse incluso meses o años después del nacimiento, como ocurrió en el caso de las mujeres cuyas madres recibieron dietilestilbestrol (DES) para prevenir abortos espontáneos durante el primer trimestre y que generaron en sus hijas un riesgo mayor de desarrollar sarcoma botrioides.<sup>4</sup>

Vale la pena resaltar el hecho de que la respuesta del embrión a los agentes exógenos depende de su constitución genética y de algunos factores de riesgo de la madre como edad, situación nutricional y co-morbilidades (Ward RW, 2001). Por lo tanto, es aconsejable seguir una serie de recomendaciones generales para prescribir medicamentos durante el embarazo:

- Prescribir solo lo que sea absolutamente necesario.
- Limitar aún más la prescripción durante el primer trimestre.
- Educar sobre los peligros de la automedicación.
- Recomendar evitar el consumo de medicamentos de origen natural.
- Evitar el empleo de medicamentos de reciente aprobación.
- Prescribir en lo posible medicamentos clasificados como A o B (Tabla 1).<sup>5,6,7,8.</sup>

Si bien es cierto que dentro de los diferentes grupos terapéuticos existen medicamentos que generan un potencial riesgo al feto, el objetivo del presente artículo es revisar los efectos adversos de los antibióticos y de los analgésicos durante la gestación. El tratamiento con antibióticos en el embarazo es común y representa aproximadamente el 80% de las prescripciones durante este.<sup>9</sup>

Un error frecuente al prescribir, es omitir la recomendación de tomar el antibiótico lejos de las comidas, es decir una hora antes o dos horas después de los alimentos, porque el tomarlos con los alimentos, disminuye su biodisponibilidad hasta en un 50%; entre ellos están ampicilina, cefalexina, dicloxacilina, quinolonas y fosfomicina.<sup>10,11</sup>

Sin embargo, mientras que el tratamiento antibiótico a veces representa una salvación, también puede tener efectos perjudiciales. Es por ello que los

antibióticos durante el embarazo deben usarse, única y exclusivamente si están claramente indicados, eligiendo aquellos con el espectro antibacteriano lo más reducido posible y durante el menor periodo de tiempo que sea necesario. Un solo episodio de tratamiento con antibióticos puede alterar el ecosistema microbiano, que no logra recuperarse completamente después del tratamiento. La microbiota intestinal influye en los procesos metabólicos, nutricionales e inmunológicos y se ha asociado con una amplia gama de resultados adversos para la salud, como el asma, la obesidad y la diabetes tipo 2. La exposición preparto a antibióticos puede alterar el curso de la colonización microbiana del intestino neonatal, lo que conduce a las diferencias en la regulación metabólica e inmune durante la vida. Aunque muchos de los recién nacidos están expuestos a antibióticos pre o intraparto, se sabe poco sobre la influencia de esta intervención en el desarrollo de la microbiota intestinal neonatal; en la actualidad se están desarrollando estudios para comprender los patrones de colonización intestinal y el establecimiento de microbiomas en los primeros años de vida, lo cual puede tener implicaciones en el mantenimiento o el restablecimiento de la flora intestinal. Para la prescripción de antibióticos a una mujer embarazada se deben tener en cuenta las modificaciones farmacocinéticas que sufren los medicamentos durante la gestación y, en especial, el aumento del volumen de distribución, lo que a menudo requiere un incremento de las dosis terapéuticas. La mayoría de los antibióticos se puede usar sin peligro en la mujer embarazada. Sin embargo, existen alternativas más seguras y hay elementos que se deben tener presentes para evitar algunos de ellos; como por ejemplo, debemos recordar que dado que el trimetoprim y la pirimetamina son antifólicos, es posible que ejerzan efectos indeseables sobre el desarrollo fetal en el

primer trimestre del embarazo, si bien no existe ninguna prueba epidemiológica de ello<sup>12</sup>.

### **Periodos de sensibilidad a los antibióticos**

**Fase preimplantación:** Durante la semana pos concepción, el cigoto recorre la trompa hasta llegar la cavidad uterina. Si durante este periodo se produce una agresión química, habrá reparación, porque las células son totipotenciales; de lo contrario, todas las células se afectarán y se producirá un aborto. Esta es la ley del "todo o nada".

**Fase embrionaria:** Se extiende desde el 12° día hasta el 56° y es un periodo de riesgo alto para la teratogénesis.

**Periodo fetal:** Se extiende desde el segundo mes hasta el inicio del trabajo de parto.

**Periodo prenatal inmediato y peri parto:** El medicamento que llega al feto se puede acumular en este y no ser eliminado por la circulación placentaria que se interrumpe con el parto. La inmadurez renal del lactante puede provocar retraso en la eliminación de antibióticos como cefuroxima o producir concentraciones séricas peligrosas, como en el caso del cloranfenicol. Algunos pueden no ser metabolizados adecuadamente, como en el caso del déficit neonatal de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH), que puede inducir hemólisis neonatal, por lo que por ejemplo se contraindica la nitrofurantoína en el último trimestre del embarazo.<sup>13</sup>



**Tabla 1. Clasificación del riesgo de los medicamentos durante la gestación (FDA)**

CLASIFICACIÓN	COMENTARIO
A	Ensayos bien controlados en mujeres no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre y la posibilidad de daño fetal es remota.
B	Los estudios en animales no muestran riesgo para el feto pero no hay estudios bien controlados en gestantes, o los hallazgos en animales sí muestran riesgo para el feto pero no así en las embarazadas.
C	Los estudios han mostrado efecto teratogénico o embriotoxicidad, pero no hay estudios bien controlados en embarazadas o no se dispone de estudios adecuados ni en gestantes ni en animales.
D	Existe riesgo fetal, sin embargo bajo circunstancias especiales que amenacen la vida y en las que no sea posible emplear fármacos más seguros, el uso del medicamento es aceptable a pesar del riesgo.
X	Los estudios en animales o humanos muestran un riesgo claramente superior a cualquier posible beneficio para el paciente.

En el transporte de fármacos de la circulación materna a la fetal influyen factores maternos como la cantidad de proteínas, porcentaje de grasa, características de la placenta como su espesor, superficie y también del fármaco, como su liposolubilidad, porcentaje de unión a proteínas y tamaño molecular.<sup>10</sup>

Antes de comenzar a mencionar grupos específicos de fármacos, es importante mencionar algunos de los cambios fisiológicos de la gestación que explican la variabilidad de la respuesta en gestantes.<sup>11</sup>

Considerando en orden cada uno de los procesos cinéticos en la absorción, se observa que durante la gestación hay una disminución de la motilidad gastrointestinal y del vaciamiento gástrico, así como un aumento del pH gástrico, lo cual puede alterar el porcentaje de formas no iónicas de algunos medicamentos y disminuir la biodisponibilidad; por otro lado, vemos como la absorción pulmonar se incrementa, lo cual se explica por el aumento del volumen minuto y del flujo sanguíneo pulmonar.<sup>12,13</sup>

El volumen de distribución de una gran cantidad de medicamentos se aumenta; este hecho es explicado por el aumento del volumen plasmático y el aumento

de la grasa corporal. Es importante recordar que durante la segunda mitad de la gestación, los lípidos plasmáticos aumentan y la relación LDL/HDL aumenta durante el embarazo, continuando con los cambios en la distribución de fármacos; vale la pena resaltar que al disminuir las proteínas plasmáticas aumenta la fracción libre del medicamento, lo cual puede explicar que en algunas ocasiones se observen efectos farmacológicos más intensos o incluso en ocasiones tóxicos.<sup>14</sup>

Con respecto al metabolismo, este se encuentra inducido por efecto de la progesterona; esto tiene especial importancia frente a cierto grupo de medicamentos. Durante la gestación los procesos de excreción se ven alterados a expensas de la tasa de filtración glomerular, ya que esta aumenta haciendo que con algunos grupos de antibióticos se deban hacer reajustes de dosis.<sup>14</sup>

La agencia regulatoria en Estados Unidos, la FDA (Food and drug administration), considerando todos los aspectos ya mencionados, estudió los datos obtenidos a través de estudios en animales y humanos desde 1979 y desarrolló un sistema de clasificación en cinco categorías de riesgo, lo que le aporta a todo el personal del sector salud una herramienta para determinar la probabilidad de teratogenicidad de los diferentes medicamentos. En este orden

de ideas, es la A considerada como segura y los medicamentos pertenecientes a la X considerados como contraindicados.<sup>10</sup>

Los diferentes medicamentos pueden afectar al feto de distintas maneras; dentro de los principales mecanismos están:

1. De manera directa causando la muerte o alteraciones en el desarrollo del feto,
2. Alterando la unidad feto placentaria al reducir el flujo sanguíneo o
3. Al desencadenar contracciones que disminuyan el suministro de oxígeno al feto o
4. Que precipiten el trabajo de parto.<sup>15</sup>

Es importante el uso de antibióticos profilácticos o terapéuticos durante el embarazo si están bien indicados; no obstante, su sobreuso puede ser contraproducente. Los antibióticos de amplio espectro deben ser preferidos, a fin de minimizar su efecto sobre la alteración de la microbiota y la asociación del empleo de antibióticos prenatales, con el aumento del riesgo en la infancia de asma, epilepsia y obesidad en la infancia.

ANTIBIÓTICO	CATEGORÍA DE RIESGO SEGÚN LA CLASIFICACIÓN FDA		
	B	C	D
Aminoglucósidos		Amikacina Gentamicina	
Antituberculosos	Etambutol	Etionamida	Estreptomicina
Carbapenems	Rifabutina Imipinem/Cilastina Doripenm Ertapenem Meropenem		
Cefalosporinas	Cefalexina Cefazolina Cefaclor Cefotaxima Cefepima		
Macrólidos	Eritromicina ES	Azitromicina, Claritromicina	
Lincosamidas	Clindamicina		
Penicilinas	Aztreonam Ácido clavulánico Amoxicilina Penicilina G Penicilina V Piperacilina, Ampi/sulbactam.		
Quinolonas		Norfloxacina Ciprofloxacina Levofloxacina Moxifloxacina	
Tetraciclinas			Doxiciclina
	Fosfomicina Metronidazole Nitrofurantoina Polimixina Quinopristina Dalfofristina vancomicina		
Antifúngicos	Anfoteria B Clotrimazol Ternbinafna	Caspogungina Fluconazol, Griseofulvina, Itraconazol, Ketoconazol, Miconazol, Nistatina.	Voriconazol
Antimalárcios	Proguanil	Atovacona, Cloroquina, Mefloquina, Primaquina, Quinacrina, Quinidina.	Quinina
Antiparasitarios		Permetrina Piperazina Piretrinas Praziquanter	Albendazol Ivermectina Mebendazol Pentamidina
Antirretrovirales		Atazanavir	Abacabir Adefovir Amprenavir Cidofivir Efavirenz Estavudina Indinavir Lamivudina Lopinavir Nevirapina Zidovudina
Otros antivirales	Aciclovir Famciclovir Valaciclovir	Amantadina Foscarnet Ganciclovir Oseltamivir Rimantadina Valganciclovir Vidarabina Zanamivir	



En relación con los analgésicos, es importante tener en mente que su uso debe ser considerado solo riesgo/beneficio: medicamentos analgésicos que otrora se consideraban inocuos durante el embarazo, como el acetaminofén, se les ha encontrado riesgo de generar trastornos como déficit de atención o alteraciones en la función ejecutiva directamente proporcionales al tiempo de uso,<sup>16</sup> por lo que su empleo no debe exceder de los 20 días acumulativos durante la gestación.<sup>17</sup> Los AINES debes ser evitados, en lo posible por sus potenciales efectos deletéreos: durante el

primer trimestre pueden ser teratogénicos, durante el segundo pueden propiciar cierre del ductus y muerte intrauterina y en el tercero pueden generar, además, partos distócicos y atonía uterina con sangrado postparto grave. La alternativa de los opiáceos no debería ser empleada más de una semana, por el riesgo de síndrome de abstinencia (que rara vez es fatal); este, se caracteriza por síntomas agudos que llegan a su punto máximo de 48 a 72 horas después de la última dosis del opiáceo y desaparecen después de unos 7 a 10 días, seguidos por un síndrome de abstinencia más prolongado,

caracterizado por malestar general y deseo vehemente por los opioides. Excepción hecha de los neonatos nacidos de madres consumidoras de opioides, quienes experimentan complicaciones médicas serias, requiriendo alrededor del 97% de ellos, ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y una permanencia promedio en ella de 26 días, para lograr una paulatina desintoxicación, mediante dosis decrecientes de fentanilo o morfina y evaluación objetiva de la gravedad de su síndrome de abstinencia mediante el Test de Finnegan.<sup>18</sup>

### Conclusión

Durante el embarazo, el médico debe restringir a lo estrictamente necesario la prescripción de fármacos y si es posible evitar en el primer trimestre cualquier tipo de medicación. Si es del caso, se deben preferir los medicamentos que llevan largo tiempo en el mercado, evitando los de reciente aparición. Siempre se debe informar a la paciente sobre los riesgos de los medicamentos prescritos y consignarlo en el consentimiento informado.

### Bibliografía

1. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels JD, et al. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. *Lancet Global Health*. 2014;2(6): e323-e333.
2. Banhiday F, Lowry RB, Czeizel AE. Risk and benefit of drug use during pregnancy. *Int J Med Sci* 2005; 2:100-6.
3. Vargesson N. Birth Defects Res C Embryo Today. 2015 Jun;105(2):140-56.
4. Gidwani GP. Vaginal bleeding in adolescent. *J Reprod Med*. 1984 Jun;29(6):417-20.
5. <http://www.safefetus.com>
6. <http://www.americanpregnancy.org/index.htm>
7. <http://www.perinatology.com/exposures/Drugs/FDACAcategories.htm>
8. Simioni, Julia et al. *BMC Pediatrics* (2016) 16:183
9. Benedicte Christensen. Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? *J Antimicrob Chemother* (2000) 46 (suppl 1): 29-34.
10. Sachdeva P, Patel BG, Patel BK. Drug use in pregnancy; a point to ponder! *Indian J Pharm Sci* 2009; 71:1-7 Porter RS, editor.
11. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in pregnancy and lactation a reference guide to fetal and neonatal risk*. Baltimore : Williams and Wilkins , 1998
12. Oscar Brunser T. El desarrollo de la microbiota intestinal humana, el concepto de probiótico y su relación con la salud humana. *Rev. chil. nutr.* vol.40 no.3 Santiago set. 2013.
13. MacLean, AB. *Urinary tract infection and pregnancy*. in: W.R. Cattell (Ed.) *Infections of the Kidney and Urinary Tract*. Oxford University Press, Oxford; 1996.
14. P Lorenzo, A Velásquez. *Farmacología básica y clínica de Velásquez*. Capítulo 63. 18a edición. Editorial médica Panamericana.2008
15. Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33:328-43.
16. *Autism Open Access*. 2016 Apr;6(2). pii: 170. Epub 2016 Mar 28.
17. *Iran J Pediatr*.2016 May 15;26(4):e3975. eCollection 2016. Comparison of Oral Acetaminophen Versus Ibuprofen in Premature Infants With Patent Ductus Arteriosus.
18. *MMWR / March 6, 2015 / Vol. 64 / No. 8 Morbidity and Mortality Weekly Report Infant and Maternal Characteristics in Neonatal Abstinence Syndrome, Selected Hospitals in Florida, 2010-2011*.