

<b>Fármaco</b>	<b>ACEBUTOLOL</b>				
<b>Grupo farmacológico</b>	Simpaticolítico, antihipertensivo				
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>		
1º trim <b>B</b>	2º trim <b>D</b>	3º trim <b>D</b>	1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>C</b>

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un bloqueante de los receptores adrenérgicos  $\beta$ -1 selectivo (cardioselectivo). No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; tanto el fármaco como su metabolito, el N-acetil-acebutolol atraviesan la placenta humana alcanzado en sangre fetal niveles similares a los observados en la madre, con una relación madre/feto 0,8 (0,5-1,0), y para el diacetolol de 0,6 (0,3-0,8).

La administración a ratas y conejos a 32 y 7 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano respectivamente, no tiene efectos teratógenos, embriotóxicos o fetotóxicos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada durante el 1º trimestre tiene efectos teratogénicos; no existen estudios adecuados.

Un informe indicó que el peso medio al nacer de 56 nacidos expuestos al fármaco es algo inferior (3.160 gr) que el de 38 nacidos de expuestos al pindolol (3.375 gr), pero superior al 31 nacidos cuyas madres fueron tratadas con atenolol (2.745 gr); es difícil afirmar si este hecho es debido a la acción del fármaco o a diferencias en la gravedad de la hipertensión materna entre los grupos.

Un estudio realizado sobre 10 recién nacidos expuestos cerca del término del embarazo, informó que la tensión arterial y la frecuencia cardíaca fue significativamente inferior que en los nacidos expuestos a la alfametildopa, especialmente tres días después del nacimiento.

En 20 gestantes con hipertensión arterial leve o moderada tratadas con el fármaco o alfametildopa, no se observó diferencias en la duración de la gestación, peso al nacer, peso de la placenta y puntuación de Apgar. En los nacidos expuestos no se observó bradicardia, hipoglucemia o problemas respiratorios; aunque los niveles de glucemia fueron similares en ambos grupos, se observó hipoglucemia transitoria, a las tres horas de vida, en cuatro de los nacidos expuestos al fármaco.

Como en el neonato la vida media del fármaco es prolongada algunos de estos efectos pueden durar hasta 72 horas después del nacimiento.

Por otra parte, la exposición durante el 2º o 3º trimestre de la gestación a otros bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos informó que se asoció con parto pretérmino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, restricción del crecimiento intrauterino, depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el 1º trimestre de la gestación no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación no indican efectos peligrosos, directos o indirectos, en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

La exposición al fármaco durante el 2º o 3º trimestre no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada en este periodo de tiempo, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer y no existe otro fármaco eficaz o más seguro. Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, la mujer debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar durante el embarazo se recomienda evitarlo durante el 1º trimestre de la gestación, utilizar la dosis mínima eficaz, cuando sea posible interrumpir el tratamiento 2-3 días antes del parto, con el objeto de limitar los efectos de los  $\beta$ -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo  $\beta$ -adrenérgico neonatal.

Si se utiliza cerca del término de la gestación, se debe vigilar la aparición en el nacido de síntomas y signos de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

## Bibliografía

- Bianchetti G, Dubruc C, Vert P, et al. Placental transfer and pharmacokinetics of acebutolol in newborn infants (abstract). Clin Pharmacol

Ther 1981;29:233-4. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;5-7. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38. • Dubois D, Petitcolas J, Temperville B, et al. Treatment of hypertension in pregnancy with B-adrenoceptor antagonists. Br J Clin Pharmacol 1982;13(Suppl):375S-8S. • Dumez Y, Tchobroutsky C, Hornych H, Amiel-Tison C. Neonatal effects of maternal administration of acetazolol. Br Med J 1981;283:1077-9. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;5. • Williams ER, Morrissey JR. A comparison of acetazolol with methyldopa in hypertensive pregnancy. Pharmatherapeutica 1983;3:487-91.

Fármaco		ACETAZOLAMIDA			
Grupo farmacológico		Diurético			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	B3	B3	B3

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética tanto en la mujer embarazada como en el feto, ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas se asoció con anomalías de los miembros delanteros y desplazamiento posterior de los huesos frontales; en el hámster y gatas gestantes causó ectrodactilia; en el conejo, malformaciones del esqueleto axial (vértebras torácicas y lumbares). Se sugirió que el efecto sobre el desarrollo de los miembros de los roedores es el resultado de la reducción del pH intracelular.

La teratogénesis puede ser exacerbada por la coadministración de amilorida, causando en ratones desarrollo anormal del riñón y del uréter cuando se administra en el periodo crítico de formación posiblemente por la inhibición del intercambio  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  causado por este último agente.

En el modelo experimental cuando se combinan ambos fármacos, la reducción del pH intracelular es más intensa que cuando se administra la acetazolamida sola. El pH también se reduce en el plasma embrionario y en los compartimentos extraembrionarios, como el líquido exocelómico o el líquido amniótico; estos cambios en el pH puede ser la causa o contribuir a las anomalías en el desarrollo.

Los primates parecen ser resistentes a estos efectos posiblemente por la baja actividad de la anhidrasa carbónica y/o a la pequeña cantidad del fármaco que alcanza al embrión.

En ovejas se observó un aumento de la amplitud y frecuencia de los movimientos respiratorios fetales sin cambios en la incidencia del estado de bajo voltaje en el EEG. Este hecho es probablemente debido a un aumento en la concentración del ion hidrógeno y es diferente de la acidosis respiratoria fetal inducida

por un aumento del  $\text{CO}_2$  en el aire respirado por la oveja, en que la estimulación respiratoria inducida por el fármaco no se asocia con un aumento en la incidencia del estado de bajo voltaje en el EEG.

El significado de estos hechos no está claro, ya que las observaciones en animales de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

En la mujer embarazada no se informó de efectos teratogénicos pero no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 12 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre, sin que observasen anomalías congénitas en los nacidos. Analizaron también su uso en cualquier trimestre de la gestación en 1.024 mujeres expuestas, hallando 18 casos de malformaciones congénitas de 18,4 esperadas. Por lo tanto no pudieron relacionar su consumo a malformaciones mayores o menores.

Se describió el caso de una gestante, quien durante el 1º y 2º trimestre recibió 750 mg/día del fármaco para el tratamiento del glaucoma; nació un niño con teratoma sacrococigeo. Sin embargo, como no se reportaron datos similares en otros estudios y al considerarse como un caso aislado, no se puede atribuir a su consumo durante el embarazo.

Entre los efectos no teratogénicos se describió un caso de acidosis metabólica, hipocalcemia e hipomagnesemia en un nacido pretérmino cuya madre fue tratada por glaucoma con el fármaco y uso tópico de pilocarpina y timolol durante el embarazo. La acidosis metabólica fue transitoria y se resolvió espontáneamente, a pesar de la lactancia natural y de que la madre continuaba recibiendo el fármaco. La hipocalcemia y la hipomagnesemia respondieron al tratamiento con gluconato de calcio y sulfato de magnesio respectivamente. En el seguimiento pos-

terior hasta los 8 meses de edad el nacido presentó hipertonicidad moderada de las extremidades infe-

riores que requirió fisioterapia.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo, humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos.

No se recomienda la utilización del fármaco durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesario, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Si se utiliza el fármaco durante el embarazo, o la mujer inicia la gestación cuando está bajo tratamiento con este fármaco se debe informar de los potenciales peligros para el feto.

Como los efectos secundarios más frecuentes son alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico, especialmente acidosis metabólica e hipopotasemia, se recomienda un control periódico de los mismos durante su uso en la gestación.

## Bibliografía

- Bell SM, Schreiner CM, Resnick E, et al. Exacerbation of acetazolamide teratogenesis by amiloride and its analogs active against Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchangers and Na<sup>+</sup> channels. *Reprod Toxicol* 1997;11:823-31.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;13-14.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;161.
- Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Heinonen OP, Sione D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977:372.
- Hohimer AR, Bissonnette JM, et al. The effect of carbonic anhydrase inhibition on breathing movements and electrocortical activity in fetal sheep. *Respir Physiol* 1985;61:327-34.
- McBride WG. The teratogenic action of drugs. *Med J Aust* 1963;689-93.
- Merlob P, Litwin A, Mor N. Possible association between acetazolamide administration during pregnancy and metabolic disorders in the newborn. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;35:85-8.
- Miller TA, Scott WJ Jr. Abnormalities in ureter and kidney development in mice give acetazolamide-amiloride or dimethadione (DMO) during embryogenesis. *Teratology* 1992;46:541-50.
- Nakatsuka T, Komatsu T, Fujii T. Axial skeletal malformations induced by acetazolamide in rabbits. *Teratology* 1992;45:629-36.
- Scott WJ, Duggan CA, et al. Reduction of embryonic intracellular pH: a potential mechanism of acetazolamide-induced limb malformations. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;103:238-54.
- Scott WJ, Hirsch KS, et al. Comparative studies on acetazolamide teratogenesis in pregnant rats, rabbits, and rhesus monkeys. *Teratology* 1981;24:37-42.
- Worsham GF, Beckman EN, Mitchell EH. Sacrococcygeal teratoma in a neonate. Association with maternal use acetazolamide. *JAMA* 1978;240:251-2.

<b>Fármaco</b>	<b>ACETILSALICÍLICO, ácido</b>					
<b>Sinónimos</b>	Aspirina					
<b>Grupo farmacológico</b>	Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)					
	<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>		
	1º trim	2º trim	3º trim	1ºDtrim	2º trim	3º trim
	C	C	C	D	D	D
	Como analgésico o en uso crónico a dosis altas: D					

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

Luego de la administración a dosis bajas de 60 mg/día, la farmacocinética cambia en la mujer embarazada con una gestación sin complicaciones existiendo menor índice concentración-tiempo, aclaramiento total más alto y mayor volumen de distribución.

Tanto el fármaco como su metabolito, el salicilato, cruzan con rapidez la placenta humana y cuando se administra a la madre cerca del término de la gestación, los niveles séricos neonatales del fármaco son mayores que los maternos.

Los estudios en numerosas especies animales sugieren que los salicilatos pueden ser teratógenos; así la administración de salicilato sódico a ratas a 5 veces

superiores a la dosis terapéutica máxima en el ser humano, se asoció con malformaciones del sistema nervioso central, esqueléticas y viscerales.

Se demostró también efectos similares en el ratón, conejo, macacus rhesus o perros y pueden aumentar por la restricción dietética y el uso simultáneo de ácido benzoico, gluconato ferroso o sulfato de manganeso. Los salicilatos potencian los efectos teratógenos de otros fármacos, como los corticoides.

En ratas gestantes retrasan el comienzo del trabajo de parto y prolongan la duración de la gestación; además aumentan el volumen de la hemorragia del alumbramiento y el número de muertes fetales. Por otra parte, pueden causar el cierre intrauterino del ductus arterioso en ratas, conejos y ovejas.

Algunos informes sugieren que la exposición al feto humano durante el 1º trimestre de la gestación aumentó el riesgo de malformaciones fetales, mientras que otros estudios no apoyan esta asociación.

Un estudio retrospectivo realizado en Gales del Sur sobre 833 madres de nacidos malformados, observó un mayor consumo regular de aspirina a lo largo del embarazo que en las madres de nacidos normales y otro estudio retrospectivo realizado en Escocia sobre 458 llegó a conclusiones similares.

Además, un informe retrospectivo sobre 599 nacidos con labio leporino encontró que el consumo de salicilatos durante el 1º trimestre de la gestación fue 3 veces más frecuente en las madres que tuvieron nacidos con este defecto que en los controles.

En relación con las malformaciones cardíacas congénitas un estudio de casos y controles comparó la relación entre el consumo materno de fármacos y las enfermedades cardíacas congénitas. La exposición a la aspirina ocurrió en 80 de las 390 madres de nacidos con anomalías cardíacas, frente a 203 de las 1.254 madres de los nacidos controles.

Un estudio de casos que involucró a 298 madres con nacidos con malformaciones congénitas y 738 madres con nacidos sanos como controles, afirmó que el uso de la aspirina durante el 1º trimestre de la gestación puede aumentar el riesgo de varias anomalías cardíacas congénitas, específicamente estenosis aórtica, coartación de aorta y síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo.

El "Slone Epidemiology Unit Birth Defects Study", (un amplio estudio de casos y controles sobre malformaciones congénitas, que involucró 1.381 niños con malformaciones cardíacas y 6.966 niños con otras malformaciones como controles), concluyó que el uso de la aspirina durante el 1º trimestre de la gestación no aumentó el riesgo de anomalías cardíacas congénitas, en relación con otras anomalías estructurales.

De igual manera un estudio de casos y controles incluyó datos de 5.015 recién nacidos con malformaciones cardíacas sin cromosomopatías y lo compararon usando datos del "Swedish Medical Birth Registry" con 577.730 nacidos que representaban la totalidad de nacimientos en Suecia durante los años 1.995 al 2.001, con el objeto de identificar la exposición de fármacos en las gestaciones tempranas y su relación con las cardiopatías congénitas. Para el uso de la aspirina hallaron 52 casos en 5.920 exposiciones, OR 1,01 (IC 95% 0,76-1,33), demostrando la falta de asociación del fármaco con las malformaciones cardíacas.

De 50.282 gestaciones recogidas en el Estudio Colaborativo Perinatal, en 14.864 existió exposición al fármaco durante el 1º trimestre de la gestación, no

pudiendo demostrar la existencia de asociación entre la exposición y malformaciones fetales; sin embargo, los datos no excluyen la posibilidad de que dosis muy altas puedan ser teratógenas.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 1.709 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 83 (4,9%) nacidos tuvieron un defecto congénito al nacer de 73 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 19/17 malformaciones cardiovasculares, 2/3 labio leporino, 0/1 espina bífida, 3/5 polidactilia, 1/3 defectos de reducción de miembros y 6/4 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

En consecuencia, los estudios retrospectivos iniciales sobre los embarazos de nacidos con malformaciones sugiriendo que los salicilatos podían ser teratógenos, no han sido confirmados. Con los datos disponibles y considerando que el consumo de aspirina es muy frecuente durante el embarazo, no es posible determinar el riesgo teratógeno de los salicilatos, si es que existe.

Por otra parte, en un estudio retrospectivo, observaron un aumento del riesgo de gastrosquisis cuando existió exposición a la aspirina OR 4,7 (IC 95% 1,2-18,1). Este hecho también se observó en el Estudio Colaborativo Español sobre las Malformaciones Congénitas que al estudiar la relación entre la exposición prenatal a los salicilatos durante el 1º trimestre de la gestación y la gastrosquisis, encontró un aumento del riesgo OR 3,47 ( $p = 0,015$ ) después de controlar los posibles efectos de la edad y tabaquismo materno.

Los estudios sobre el efecto de los salicilatos en el crecimiento fetal tienen resultados discrepantes. Mientras el estudio de Sidney encuentra que el peso medio al nacer de las consumidoras diarias de aspirina a dosis analgésicas es significativamente menor que el de los controles, el peso medio al nacer de los nacidos de madres consumidoras al menos una vez a la semana de salicilatos es menor que el de los controles, aunque sin alcanzar diferencias significativas, demostrando que el peso medio al nacer disminuye según aumenta la duración del consumo de salicilatos. En tanto el Estudio Colaborativo Perinatal, por el contrario, demostró que el consumo materno del fármaco durante el embarazo a dosis analgésicas no modificó el peso medio al nacer.

La mortalidad perinatal no aumentó significativamente en las madres consumidoras de aspirina en la serie del Estudio Colaborativo Perinatal, pero fue más alta en los nacidos de las madres que consumían aspirina diariamente en el estudio de Sidney. El aumento es debido en su mayor parte, al incremento de nacidos muertos; algunas de las muertes fetales, estuvieron

asociadas con hemorragia anteparto. Las muertes no asociadas con hemorragia, pueden ser debidas al cierre intrauterino del conducto arterioso, por las propiedades anti prostaglandínicas de la aspirina.

Los salicilatos ejercen sus principales efectos farmacológicos inhibiendo la biosíntesis de prostaglandinas. Estos agentes inhiben la ciclo-oxigenasa, enzima que metaboliza el ácido araquidónico a endoperóxidos cíclicos inestables, y en consecuencia evitan la formación de todas las prostaglandinas y tromboxanos. Las prostaglandinas tienen efectos circulatorios potentes. Algunas, como la prostaciclina  $PGI_2$ , son potentes vasodilatadores actuando sobre todo el músculo liso vascular, mientras que la prostaglandina  $F_{2\alpha}$  produce una importante vasoconstricción. La prostaglandina  $E_1$  produce vasodilatación en el territorio pulmonar y en el conducto arterioso, pero vasoconstricción en la circulación umbilico-placentaria, al menos en algunas especies animales.

La administración de salicilato sódico a conejos o ratas en la etapa final de la gestación puede causar el cierre completo o una vasoconstricción importante del conducto arterioso fetal. En el animal de experimentación, alrededor de 45-60 minutos después de la administración de aspirina, la presión arterial pulmonar fetal aumenta mucho más que la presión aórtica, causando un gradiente significativo de presión. El flujo a través del conducto arterioso desciende por una marcada vasoconstricción. Este hecho es debido a una inhibición en la síntesis de prostaglandinas.

Los efectos potenciales sobre la circulación pulmonar de la administración repetida de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas a la madre, está probablemente relacionado con el aumento de la presión arterial pulmonar asociado con la vasoconstricción del conducto arterioso. Aunque dosis aisladas de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas no parecen afectar a los vasos pulmonares fetales, es posible que la exposición prolongada tenga un efecto directo. La hipertensión arterial pulmonar puede estimular el desarrollo de la capa muscular media en los vasos precapilares pulmonares.

Numerosos informes sugirieron que el síndrome de hipertensión pulmonar persistente puede estar relacionado con la ingestión de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas por la mujer embarazada. No se conocen los factores que determinan el desarrollo del síndrome en los nacidos de las madres que consumieron AINE. La duración del tratamiento y la dosis del fármaco pueden ser factores importantes; así, como el intervalo de tiempo entre la última dosis y el nacimiento del niño. Si el intervalo es de varios días o semanas entre el consumo del fármaco y el nacimiento, puede ocurrir la vasodilatación del conducto, con retorno a la normalidad de la presión arterial

pulmonar y regresión del aumento del desarrollo de la musculatura arteriolar pulmonar.

Un estudio en sangre de cordón de 14 neonatos expuestos en la semana previa al nacimiento, sugirió dos efectos adversos potenciales, inhibición de la agregación plaquetaria y disminución de la actividad del factor XII. Las manifestaciones clínicas de estos cambios fueron observadas en 3 neonatos con melena en un caso, cefalohematoma en otro y púrpura en el tercero.

La administración a dosis analgésicas en la semana que precede al parto puede afectar a la coagulación de la sangre del neonato. Se encontró una relación directa entre la actividad del factor XII y el intervalo entre la última dosis y el nacimiento, observando un aumento en la incidencia de hemorragia intracraneal en los nacidos pretérmino o de bajo peso de madres que estaban bajo tratamiento con aspirina cerca del nacimiento.

Por otra parte, se informó de manifestaciones hemorrágicas en otros casos, incluyendo un caso de hemorragia gastrointestinal en un neonato cuya madre tomó aspirina diariamente en los 3 días previos al parto, y una púrpura en otro.

Los salicilatos pueden interferir con el metabolismo de la glucosa, pero la hipoglucemia es poco frecuente en los nacidos de madres consumidoras durante el embarazo.

En un estudio en sangre del cordón umbilical de 272 nacidos consecutivos, en 26 muestras se encontraron salicilatos y una reducción significativa de la capacidad de reserva de unión de la albúmina.

Se informó de un síndrome de abstinencia asociado con altos niveles de salicilatos (31 a 38 mg/dl) en sangre neonatal, caracterizado por hipertensión generalizada e hiperreflexia asociados con llanto agudo y agitación ante manipulaciones mínimas. Las manifestaciones continúan hasta semanas después de que los salicilatos han desaparecido de la sangre del niño.

Los efectos adversos fetales y/o neonatales secundarios a la exposición a dosis altas, no se observó después de la administración durante períodos prolongados de tiempo de dosis bajas del fármaco. Este hecho puede ser explicado parcialmente por la observación de que la administración a la madre de dosis bajas, 60-80 mg/día, en las 3 últimas semanas de la gestación inhibe selectivamente la ciclo-oxigenasa plaquetaria materna, no inhibe la ciclo-oxigenasa plaquetaria fetal y/o neonatal, no modifica los niveles séricos neonatales de tromboxano  $B_2$ , y no inhibe la agregación plaquetaria neonatal.

Los estudios clínicos realizados con la administración de dosis bajas a la mujer embarazada con gestaciones normales o con alto riesgo de preeclampsia, no informaron aumento en el riesgo de efectos adver-

tos sobre el feto y/o neonato.

Se sugirió que la exposición fetal durante la primera mitad del embarazo puede afectar de forma negativa el cociente intelectual (CI) de los nacidos. Sin embargo, los datos del Estudio Colaborativo Perinatal no confirmaron este hecho.

En esta serie, la exposición al fármaco durante la primera mitad del embarazo ocurrió en 10.159 gestantes. A los 4 años de edad el CI de los expuestos fue de 98,3 y en los no expuestos de 96,1. Tras realizar un ajuste frente a múltiples variables de confusión, la diferencia entre los grupos disminuyó al menos un punto. No se observó relación entre la cantidad de aspirina consumida y el CI de los niños. Los autores concluyeron que los efectos adversos de la exposición sobre el CI de los niños son poco probables.

Por otra parte, el consumo durante el embarazo puede producir efectos adversos sobre la madre, como anemia, hemorragia anteparto, hemorragia postparto, embarazo prolongado y aumento de la duración del trabajo de parto. El consumo crónico o intermitente de altas dosis por la mujer embarazada puede afectar a los mecanismos homeostáticos maternos, fetales y neonatales, y se puede asociar con un aumento en la morbilidad perinatal.

La aspirina interfiere con la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de hemorragia. Estos efectos ocurren ya con dosis pequeñas del fármaco y persisten de 5 a 7 días después de la última dosis. Si es utilizada durante el embarazo, cabe esperar un aumento de la hemorragia del alumbramiento. En un estudio sobre 103 madres consumidoras de aspirina, el volumen medio de sangre durante el alumbramiento fue mayor que en los controles.

La información actualmente disponible sugiere que la utilización de dosis bajas de aspirina durante el embarazo es segura en relación con el riesgo de complicaciones maternas; pero se asoció con modificaciones de la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno, que demuestra una reducción significativa antes (40%) y después del parto (70%), sin modificar la síntesis de prostaciclina. No modificó los niveles plasmáticos de los precursores de los ácidos grasos poliinsaturados en la mujer gestante y no redujo el flujo urinario fetal ni el volumen del líquido amniótico.

Por otra parte, como la preeclampsia se caracteriza por una alteración general de la fisiología del endotelio, con descenso en la biosíntesis  $\text{PGI}_2$  y el aumento de la agregación plaquetaria juega un papel central en el proceso de la enfermedad. La biosíntesis de tromboxano  $\text{A}_2$  ( $\text{TXA}_2$ ) aumenta en la preeclampsia; este incremento deriva de las plaquetas y está correlacionado con la gravedad de la enfermedad. Estos hechos y la evidencia de la activación del sistema de

coagulación en la preeclampsia, con una afectación precoz de las plaquetas, han conducido a la utilización de agentes antiagregantes plaquetarios, como la aspirina a dosis bajas, para intentar prevenir, o mejorar, la enfermedad.

Las dosis bajas de aspirina (habitualmente 60-150 mg/día) es un tratamiento antiplaquetario bien tolerado, que inhibe de forma irreversible la actividad de la ciclo-oxigenasa plaquetaria y, en consecuencia, bloquea la síntesis de  $\text{TXA}_2$ , el agente vasoconstrictor y agregante plaquetario; mientras que la producción vascular de  $\text{PGI}_2$  no se modifica. En la preeclampsia, la aspirina puede rectificar el desequilibrio intravascular entre el tromboxano y la prostaciclina.

Varios ensayos clínicos randomizados valoraron los beneficios potenciales de la aspirina profiláctica en la prevención de la preeclampsia administrada a mujeres de bajo riesgo.

En un estudio asignaron al azar a 604 nulíparas con una edad inferior a 28 años a recibir 60 mg/día de aspirina o un placebo desde la semana 24 de gestación hasta el parto. En comparación con el grupo placebo, el grupo que recibió el fármaco presentó un descenso estadísticamente significativo en la incidencia de preeclampsia y en los niveles de tromboxano  $\text{B}_2$  (metabolito del  $\text{TXA}_2$ ), sin diferencias en la tasa de complicaciones maternas o neonatales como bajo peso al nacer, nacimiento pretérmino y muerte fetal.

Otros autores administraron a 1.485 y a 1.500 gestantes nulíparas de bajo riesgo, 60 mg/día del fármaco o placebo respectivamente, desde antes de la semana 26 hasta el parto. El grupo tratado experimentó una reducción del 26% en la incidencia de preeclampsia en comparación con el grupo placebo (4,6% vs 6,3%;  $p = 0,05$ ).

En este estudio las mujeres que recibieron aspirina tuvieron un aumento en el riesgo de desprendimiento de la placenta normoinserta (0,7% vs 0,1%;  $p = 0,01$ ); no existieron otras diferencias entre ambos grupos.

En el "CLASP Collaborative Group" se asignaron al azar 9.364 mujeres a recibir 60 mg/día de aspirina o un placebo. Las mujeres fueron elegibles para entrar en el ensayo para profilaxis ( $n = 8,021$ ) o tratamiento ( $n = 1,343$ ) si estaban entre las semanas 12-32 de gestación y tenían síntomas o signos de preeclampsia o de crecimiento intrauterino retardado o se consideraba que tenían un alto riesgo de desarrollar preeclampsia o crecimiento intrauterino retardado. Este estudio encontró una pequeña reducción en la tasa de nacidos pretérmino en las mujeres tratadas con aspirina, pero no objetivó diferencias en la incidencia de preeclampsia o de restricción del crecimiento intrauterino entre ambos grupos. La aspirina no se asoció con un aumento del riesgo de hemorragia

de origen placentario o durante la preparación de la anestesia epidural, aunque se asoció con un leve incremento de las transfusiones tras el parto. Este ensayo pudo fracasar en su intento de demostrar un efecto de la aspirina por la variabilidad y subjetividad de los criterios de entrada, y por la utilización de un análisis estadístico muy conservador.

Otros ensayos estudiaron la eficacia de la administración de dosis bajas de aspirina en mujeres con alto riesgo de desarrollar una preeclampsia en función de varias pruebas de screening, como el "roll-over test", flujometría Doppler y prueba de la angiotensina II.

El ECPPA es un ensayo clínico multicéntrico diseñado para comparar el efecto de dosis bajas de aspirina (60 mg) frente a un placebo sobre la preeclampsia y otras complicaciones maternas y fetales asociadas con la hipertensión. Las gestantes, consideradas de alto riesgo, se incluyeron en el estudio entre la semanas 12 y 32 de gestación; 498 se asignaron al grupo del fármaco y 511 al placebo. No se observaron diferencias entre los grupos en la incidencia de proteinuria preecláptica (6,7% vs 6,0%), parto pretérmino (22,3% vs 26,1%), restricción del crecimiento intrauterino (8,5% vs 10,1%) o de muertes perinatales (7,3% vs 6,0%). La aspirina no se asoció con un exceso significativo de hemorragia materna o fetal. Los resultados de este estudio no apoyan la administración profiláctica de rutina de dosis bajas en cualquier categoría de mujeres de alto riesgo, incluyendo aquellas con hipertensión crónica o con un riesgo especial de desarrollar una preeclampsia de comienzo precoz.

Se necesitan estudios adicionales para conocer la eficacia de la combinación de la aspirina con otros fármacos antitrombóticos, como heparina o ketanserina. En tal sentido, se demostró que el tratamiento de la mujer con enfermedad renal grave con heparina más aspirina redujo la prevalencia de preeclampsia sobreañadida en comparación con la ausencia de tratamiento o del uso de aspirina sólo. La lesión de los receptores celulares de serotonina-1 causó vasoconstricción y agregación plaquetaria mediada por la actuación de los receptores de serotonina-2 que actúan sin oposición.

La ketanserina es un antagonista selectivo de los receptores de serotonina-2. En un ensayo clínico doble ciego, randomizado y placebo-controlado se comparó la eficacia de la ketanserina (69 casos) y de un placebo (69 casos) en prevenir el desarrollo de la preeclampsia (ambos grupos recibieron aspirina). La frecuencia de preeclampsia fue significativamente menor, 2 vs 13, RR 0,15 (IC 95% 0,04-0,66) y de hipertensión grave, 6 vs 17;  $p = 0,02$ , en el grupo que recibió ketanserina que en el grupo con placebo. Existió también una tendencia a menor mortalidad perinatal, menor incidencia de desprendimiento

normoplacentario y de preeclampsia antes de la semana 34, así como un peso medio al nacer más alto en el grupo tratado con ketanserina. Estos datos sugieren que la asociación de ketanserina a la aspirina disminuye el número de casos de preeclampsia y de hipertensión grave.

Los resultados tan dispares que se encuentran en la literatura sobre la eficacia de las dosis bajas de aspirina en la prevención de la preeclampsia pueden ser debidos a la incumplimiento del tratamiento en los grandes ensayos clínicos realizados recientemente en las gestantes de bajo riesgo. Todos los ensayos clínicos iniciales, de pequeño tamaño, se realizaron identificando a gestantes de alto riesgo por parte de sus médicos y el cumplimiento del tratamiento por estas pacientes es muy alto.

La evaluación del tratamiento con dosis bajas de aspirina es difícil ya que no se realizó ningún estudio sobre la relación entre la dosis y la respuesta para conocer cuál es la dosis óptima; así como la duración ideal del tratamiento, el comienzo o final no están bien definidos. El principal problema de todos estos estudios es el reclutamiento de las pacientes, ya que no existen pruebas fiables y precoces que estimen el riesgo que tiene una mujer de desarrollar una preeclampsia.

Los resultados de los ensayos clínicos realizados sobre la eficacia de la aspirina para prevenir la preeclampsia no apoyan el uso generalizado del fármaco con este objetivo.

En relación a la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), tres ensayos clínicos, dos randomizados y uno no randomizado, estudiaron la eficacia de la aspirina a dosis bajas en la prevención del RCIU en la mujer asintomática de alto riesgo. El ensayo CLASP no encontró diferencias entre las mujeres tratadas con aspirina o con placebo y en el otro ensayo con asignación al azar, 24 mujeres sin el antecedente de malos resultados perinatales recibieron 150 mg/día de aspirina o un placebo desde la semana 15 - 18 de gestación; las que recibieron aspirina tuvieron niños más grandes (media 225 g) y la proporción de nacidos pesando menos del 10º percentil descendió desde el 26% al 13% en el grupo tratado. El ensayo no randomizado también encontró una reducción significativa de RCIU en el grupo tratado con aspirina.

En otro ensayo randomizado se administró 100 mg/día de aspirina o un placebo a mujeres en que se diagnosticó RCIU con insuficiencia útero-placentaria entre la semana 28 a 36 de gestación sin que se demostrase efecto beneficioso del tratamiento sobre el crecimiento fetal.

Un metaanálisis incluyó 13 ensayos clínicos randomizados publicados con información sobre el efecto de la aspirina a dosis bajas administradas profilácticamente.

camente con el objetivo de prevenir el RCIU. En las 13.234 mujeres, la aspirina demostró una reducción significativa en la incidencia de RCIU, OR 0,82 (IC 95% 0,72-0,93;  $p = 0,003$ ), y reducción no significativa en la mortalidad perinatal OR 0,84 (IC 95% 0,66-1,08). El análisis de subgrupos indicó que la aspirina fue eficaz a dosis de 50 a 80 mg/día, para el RCIU un OR 0,87 (IC 95% 0,76-0,99), para la mortalidad OR 0,90 (IC 95% 0,70-1,16). Sin embargo el efecto preventivo fue mayor a dosis más altas entre 100 y 150 mg/día, así para el RCIU valores de OR 0,36 (IC 95% 0,22-0,59) para la mortalidad OR 0,40 (IC 95% 0,16-0,97), y entre las mujeres que entraron en el estudio antes de la semana 17 de gestación para el RCIU un OR 0,35 (IC 95% 0,21-0,58); para la mortalidad OR 0,43 (IC 95% 0,17-1,06). El resultado de este metaanálisis demostró que el tratamiento con aspirina reduce el riesgo de RCIU. Sin embargo, la aspirina a dosis bajas no se debe utilizar rutinariamente en la mujer embarazada, al menos hasta que sea demostrada más claramente su eficacia.

También la aspirina a bajas dosis se utilizó en la prevención de las pérdidas repetidas de la gestación asociadas con anticuerpos anticardiolipina (AAC) ya que los anticuerpos antifosfolípidos se asocian con la pérdida de la gestación. Se sugirió una posible relación entre anticuerpos antifosfolípidos, aborto espontáneo recurrente y anomalías congénitas. Estos anticuerpos causan la activación de las células endoteliales, hecho que fue propuesto como una de las causas de malformaciones congénitas, las que pueden ser consecuencia de accidentes vasculares embrionarios como consecuencia de la interacción de los anticuerpos antifosfolípidos con las células endoteliales.

En algunas mujeres con antecedentes de aborto espontáneo a repetición existe deficiencia de  $PGI_2$ , vasodilatadora y anti-agregadora plaquetaria y/o una sobreproducción del  $TXA_2$  su antagonista endógeno. El tratamiento con aspirina inhibe la producción de  $TXA_2$  tanto en las mujeres con ACC como sin ellos, en aquellas que continuaron su embarazo o que evolucionaron hacia el aborto. Además la aspirina reduce la excreción urinaria de los metabolitos del  $TXA_2$ , pero no parece afectar la excreción de los metabolitos de la  $PGI_2$ . Sin embargo, aunque el tratamiento con aspirina a dosis bajas causa un cambio bioquímico deseable, no mejora el pronóstico de las mujeres con abortos de repetición con o sin anticuerpos antifosfolípidos detectables.

En 202 mujeres con pérdida no explicada de al menos dos fetos con al menos un autoanticuerpo y que iniciaron un embarazo fueron asignadas al azar a recibir 0,5 a 0,8 mg/kg/día de prednisona y 100 mg/día de aspirina o placebo durante todo el embarazo. El 65% de las madres en el grupo tratado tuvieron un nacido vivo y el 56% en el grupo placebo ( $p=0,19$ ).

La incidencia de nacimiento pretérmino fue mayor en el grupo tratado (62%) que en el control (12%). El principal efecto secundario observado en las madres tratadas fue la hipertensión (13% vs 5%;  $p = 0,02$ ). Los autores concluyeron afirmando que el tratamiento de la mujer con una pérdida recurrente del embarazo con prednisona y aspirina no es eficaz para lograr el nacimiento de un hijo vivo y aumenta el riesgo de parto pretérmino.

En 90 mujeres con antecedente de aborto de repetición y anticuerpos antifosfolípidos persistentemente positivos la administración de 75 mg/día de aspirina y 5.000 U cada 12 horas por vía subcutánea de heparina se asoció con una tasa de nacidos vivos del 71%, superior al 42% cuando sólo se administró aspirina, OR 3,37 (IC 95% 1,40-8,10). No existieron diferencias si el tratamiento se inició después de la semana 35. Las mujeres asignadas al tratamiento aspirina + heparina tuvieron un descenso medio en la densidad ósea de la columna lumbar del 5,4%.

Por otra parte, la administración a dosis bajas no modificó significativamente la flujometría Doppler en la arteria umbilical, ni afectó la circulación central ni regional del feto, ni del neonato.

Aunque algún informe señaló que la administración de aspirina a dosis bajas a lo largo de la gestación aumenta el riesgo de desprendimiento normoplacentario, el resultado de un metaanálisis realizado sobre 11 estudios publicados indicó que si existe algún riesgo debe ser mínimo.

No se asoció con aumento de complicaciones neonatales, aunque un estudio de casos y controles observó como el consumo materno de antiinflamatorios no esteroideos y aspirina durante el embarazo puede contribuir a un aumento del riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido.

En la cohorte de recién nacidos de las madres incluidas en el CLASP se realizó el seguimiento hasta los 12 meses a través de la información aportada por el médico de asistencia primaria y a los 18 meses de edad a través de la información proporcionada por los padres. Aunque este estudio no permitió descartar la existencia de efectos adversos, el estudio tranquilizó sobre la seguridad de la aspirina a dosis bajas administradas después del 1º trimestre del embarazo, al menos en relación con malformaciones congénitas, déficit motor importante o retraso en el desarrollo psicomotor.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el emba-

razo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

El consumo crónico durante el embarazo o de dosis altas intermitentemente debe ser evitado, especialmente por razones banales. Sin embargo, los efectos adversos comunicados son relativamente raros y relacionados con la dosis.

El fármaco puede afectar a la coagulación materna, fetal y neonatal y causar problemas hemorrágicos.

A altas dosis se pueden asociar con un aumento de la mortalidad perinatal, RCIU y efectos teratógenos. Cerca del término de la gestación puede prolongar la duración del embarazo. Además, se puede asociar con el cierre intraútero del conducto arterioso. Si se requiere la utilización de un fármaco analgésico y/o antipirético se debe considerar la utilización del paracetamol.

Debe ser evitada durante los últimos 3 meses de la gestación (aunque dosis bajas han sido utilizadas en la prevención de la preeclampsia durante este período). Si la madre ha consumido durante las dos últimas semanas al nacimiento, se debe realizar una

valoración del neonato para descartar cualquier complicación hemorrágica.

No existen pruebas de que la administración a dosis bajas se asocie con riesgos significativos para la madre y/o el feto. Sin embargo, si éste se considera durante el embarazo, se recomienda que sea iniciado después de la semana 12 de gestación, cuando el riesgo de inducir anomalías cardíacas congénitas es mínimo.

De acuerdo con los datos disponibles, parece razonable recomendar el uso profiláctico de bajas dosis de aspirina en mujeres con el antecedente de pérdida de la gestación después del 1º trimestre con insuficiencia placentaria; mujer con el antecedente de RCIU grave en una gestación previa sea debido a una preeclampsia o de causa desconocida; o en la mujer con el antecedente de una preeclampsia de comienzo precoz en una gestación previa que obligó a terminar el embarazo antes de la semana 32.

En base a los mismos datos se recomienda que la aspirina con ese objetivo no se utilice en la mujer nulípara sana, con hipertensión arterial crónica moderada o con preeclampsia establecida.

## Bibliografía

- Asymbekova GU, Banartsev PD, Ochan TB, et al The pharmacokinetics and pharmacodynamics of prophylactic doses of aspirin in pregnant women from a group at risk for placental insufficiency. *Eksp Klin Farmakol* 1995;58:35-39.
- Bar J, Hod M, Pardo J, et al. Effect on fetal circulation of low-dose aspirin for prevention and treatment of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: Doppler flow study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:262-5.
- Bleyer WA, Breckenridge RT. Studies on the detection of adverse drug reactions in the newborn. II. The effects of prenatal aspirin on newborn hemostasis. *JAMA* 1970;213:2049.
- Botet F, Romera G, Montagut P, et al. Neonatal outcome in women treated for the antiphospholipid syndrome during pregnancy. *J Perinat Med* 1997;25:192-6.
- Bremer HA, Rotmans N, et al. Effect of low-dose aspirin during pregnancy on fibrinolytic variables before and after parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:986-91.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;105-113.
- CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:619-29.
- Collins E. Maternal and fetal effects of acetaminophen and salicylates in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;58 (suppl):575.
- Collins E, Turner G. Maternal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. *Lancet* 1975;2:335.
- Coulam CB. Hypothesis: antiphospholipid antibodies associated with congenital anomalies? *Early Pregnancy* 1997;3:109-12.
- Dekker GA. The pharmacological prevention of pre-eclampsia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995;9:509-28.
- Di Sessa TG, Moretti ML, Khoury A, et al. Cardiac function in fetuses and newborns exposed to low-dose aspirin during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:892-900.
- ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. ECPPA (Estudo Colaborativo para Prevencao da Preeclampsia com Aspirina) Collaborative Group. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:39-47.
- Ericksson M. Salicylate induced fetal damage late in pregnancy. An experimental study in mice. *Acta Paediatr Scand (suppl)* 1971;211:1.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Friedman SA. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* 1988;71:122.
- González Campos J, Monedero M, Vinuesa M, et al. Abortions caused by anticardiolipin antibodies: prevention by low-dose acetylsalicylic acid. *Sangre (Barc)* 1997;42:179-82.
- Haslam RH. Neonatal purpura secondary to maternal salicylism. *J Pediatr* 1975;86:556.
- Haslam RR, Ekert H, Gillam GL. Haemorrhage in a neonate possibly due to maternal ingestion of salicylate. *J pediatr* 1974;84:556.
- Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR Jr, et al. Low-dose aspirin: lack of association with an increase in abruptio placentae or perinatal mortality. *Obstet Gynecol* 1995;85:1055-8.
- Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR Jr, et al. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1083-91.
- Heymann MA, Rudolph AM. Effects of acetylsalicylic acid on the ductus arteriosus and circulation in fetal lambs in utero. *Circ Res* 1976;38:418.
- Jackson AV. Toxic effects of salicylate on the foetus and mother. *J Pathol Bacteriol* 1948;60:587-93.
- Kallen BA, Olsson PO. Maternal drug use early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol* 2003;17:255-61.
- Klebanoff MA, Berendes HW. Aspirin exposure during the first 20 weeks of gestation and IQ at four years of age. *Teratology* 1988;37:249.
- Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997;337:148-53.
- Leitich H, Egarter C, Husslein P, et al. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:450-9.
- Levy G, Procknal JA, Garretson LK. Distribution of salicylate between neonatal and maternal serum at diffusion equilibrium. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:210-4.
- Lewis RB, Schulman JD. Influence of acetylsalicylic acid, an inhibitor of prostaglandin synthesis, on the duration of human gestation and labour. *Lancet* 1973;2:1159-61.
- Lippert TH, Muck AO. Is prevention of pre-eclampsia with low dosage aspirin possible? Critical assessment of available studies. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996;56:88-92.
- Low dose aspirin in pregnancy and early childhood development: follow up of the collaborative low dose aspirin study in pregnancy. CLASP collaborative group. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:861-868.
- Lynd PA, Andreasen AC, Wyatt RJ. Intrauterine salicylate intoxication in a newborn. *Clin pediatr* 1976;15:912.
- Maher JE, Owen J, Hauth J, et al. The effect of low-dose aspirin on fetal urine output and amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:885-8.
- Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L. Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: a case-control study. *Teratology*;1997;56:241-3.
- McCoy MC, Wang Y, Coffman TM, et al. Effects of low-dose aspirin therapy on plasma levels of polyunsaturated fatty acids: a preliminary investigation. *Am J Perinatol* 1995;12:371-4.
- McParland P, Pearce JM, Chamberlain GVP. Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1990;335:1552-5.
- Nelson MM, Forfar JO. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. *Br Med J* 1971;1:523-7.
- Newnham JP, Godfrey M, Walters BJ, et al. Low dose aspirin for the treatment of fetal growth restriction: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995;35:370-4.
- North RA, Ferrier C, Gamble G, et al. Prevention of preeclampsia with

heparin and antiplatelet drugs in women with renal disease. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995;35:357-62. • Oalmisano PA, Cassady G. Salicylate exposure in the perinate. *JAMA* 1969;209:556. • Owen J, Maher JE, Hauth JC, et al. The effect of low-dose aspirin on umbilical artery Doppler measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:907-11. • Rai R, Cohen H, et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. *BMJ* 1997;25;314:253-7. • Richards ID. Congenital malformations and environmental influences in pregnancy. *Br J Prev Soc Med* 1969;23:218-25. • Rothman KJ, Fyler DC, et al. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol* 1979;109:433-9. • Rudolph AM. The effects of nonsteroidal antiinflammatory compounds on fetal circulation and pulmonary function. *Obstet Gynecol* 1981;58:63S. • Rymark P, Berntorp E, Nordsoj P, et al. Low-dose aspirin to pregnant women: single dose pharmacokinetics and influence of short term treatment on bleeding time. *J Perinat Med* 1994;22:205-11. • Saxon I. Associations between oral clefts and drugs during pregnancy. *Int J Epidemiol* 1975;4:37-44. • Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med* 1989;321:351. • Schrocksnadel H, Sitte B, Alge A, et al. Low-dose aspirin in primigravidae with positive roll-over test. *Gynecol Obstet Invest* 1992;34:146-150. • Sibai BM. Preeclampsia-eclampsia. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 1990;13:1. • Sibai BM, Caritis SN, Thom E, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1993;329:1213-8. • Slone D, Heinonen OP, Kaufman DW, et al. Aspirin and congenital malformations. *Lancet* 1976;1:1373. • Soller RW, Stander H. Maternal drug exposure and perinatal intracranial hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1981;58:735-7. • Steyn DW, Odendaal HJ. Randomised controlled trial of ketanserin and aspirin in prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 1997;350:1267-71. • Streissguth AP, Treder RP, Barr HM, et al. Aspirin and acetaminophen use by pregnant women and subsequent child IQ and attention decrements. *Teratology* 1987;35:211. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:14-5. • Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology* 1996;54:84-92. • Tulppala M, Marttunen M, Soderstrom-Anttila V, et al. Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. *Hum Reprod* 1997;12:1567-72. • Turner G, Collins E. Fetal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. *Lancet* 1975;2:338. • Uzan S, Beauflis M, Breat G, et al. Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDA trial. *Lancet* 1991;337:1427-31. • Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. *Pediatrics* 1996;97:658-63. • Veille JC, Hanson R, Sivakoff M, et al. Effects of maternal ingestion of low-dose aspirin on the fetal cardiovascular system. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1430-7. • Wallenburg HCS, Dekker GA, Markovitz JW, et al. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1986;1:1-3. • Wallenburg HCS, Rotmans N. Prevention of recurrent idiopathic fetal growth retardation by low-dose aspirin and dipyridamole. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1230-5. • Walsh SW. Physiology of low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1990;14:152. • Walsh SW. Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:335. • Waltman R, Tricomi V, Shabanah EH, et al. The effect of anti-inflammatory drugs on parturition parameters in the rat. *Prostaglandin* 1973;4:93. • Warkany J, Takacs E. Experimental production of congenital malformations in rats by salicylate poisoning. *Am J Pathol* 1959;35:315. • Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. The relation of aspirin use during the first trimester of pregnancy to congenital cardiac defects. *N Engl J Med* 1989;321:1639-42. • Zierler S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313:347-52.

<b>Fármaco</b>	<b>ADENOSINA</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Antiarrítmico, vasodilatador periférico y coronario					
	FDA			CERP (*)		
	1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
	C	C	C	BI	BI	BI

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. La acción del fármaco comienza de 20 a 30 segundos después de su administración y la vida media es de 10 segundos. El paso transplacentario es mínimo, si es que el fármaco cruza la placenta.

La administración al pollo no demostró efectos teratogénos.

Cuando se aplicó directamente a nivel del cuarto ventrículo cerebral del feto de oveja, produjo depresión respiratoria. Sin embargo cuando se aplicó a la oveja gestante tanto en perfusión intravenosa continua como en inyecciones únicas, produjo alteraciones de la frecuencia cardíaca materna y disminución de la tensión arterial diastólica, pero no modificó la tensión arterial sistólica y el equilibrio ácido-base materno, ni la frecuencia cardíaca, la tensión arterial o el equilibrio ácido base fetal, ni la vasoconstricción placentaria in-

ducida por la acción de la angiotensina II.

Desde el año 1991 se reportaron diversos casos de uso del fármaco en el embarazo sobre todo para el tratamiento de la taquicardia supraventricular tanto fetal como materna, incluyendo una mujer en trabajo de parto activo, ocho durante el 1º trimestre y 1 caso de administración fetal directa. En todos ellos no se informó de efectos adversos teratogénos o de otro tipo asociados con la administración a la mujer embarazada.

De todos modos, no cabe esperar que existan, ya que la sustancia está ampliamente distribuida de forma natural en el organismo y su vida media es muy corta. Sin embargo, las dosis altas por vía intravenosa pueden ser potencialmente tóxicas para el feto, como se observó con otros agentes endógenos.

Los niveles endógenos de adenosina en sangre fetal no están relacionados con la edad de gestación, pero aumentan cuando existe anemia fetal y están correlacionados con la presión parcial de oxígeno en la

sangre fetal, sugiriendo que aumentan en respuesta

a la hipoxia tisular.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida. Los estudios en el animal de experimentación no indican efectos peligrosos directos o indirectos, en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

Como es un producto natural, ampliamente distribuido en todo el organismo, no cabe esperar que

tenga efectos adversos sobre el feto.

Sin embargo, como no se conoce si el fármaco puede ser peligroso para el feto cuando se administra a la mujer embarazada, sólo se debe utilizar cuando sea claramente necesario, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

- Afridi I, Moise KJ Jr, Rokey R. Termination of supraventricular tachycardia with intravenous adenosine in a pregnant woman with Wolff-Parkinson-With syndrome. *Obstet Gynecol* 1992;80:481-3.
- Bissonnette JM, Hohlmer AR, Knopp SJ. The effect of centrally administered adenosine on fetal breath movements. *Respir Physiol* 1991;84:273-85.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;33-34.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;32.
- Elkayam U, Goodwin TM Jr. Adenosine therapy for supraventricular tachycardia during pregnancy. *Am J Cardiol* 1995;75:521-3.
- Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Hagley MJT, Cole PL. Adenosine use in pregnant women with supraventricular tachycardia. *Ann Pharmacother* 1994;28:1241-2.
- Harrison JK, Greenfield RA, Wharton JM. Acute termination of supraventricular tachycardia by adenosine during pregnancy. *Am Heart J* 1992;123:1386-8.
- Kohl T, Tercanli S, Kececioğlu D, Et a. Direct fetal administration of adenosine for the termination of incessant supraventricular tachycardia. *Obstet Gynecol* 1995;85:873-4.
- Landauer M, Phermetton TM, Rankin JHG. Maternal ovine placental vascular responses to adenosine. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1152-5.
- Leffler S, Jonson DR. Adenosine use in pregnancy. Lack of effect on fetal heart rate. *Am J Emerg Med* 1992;10:548-9.
- Mason BA, Ogunyemi D, Punia O, Koos BJ. Maternal and fetal cardiorespiratory responses to adenosine in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1558-61.
- Mason BA, Ricci-Goodman J, Koos BJ. Adenosine in the treatment of maternal paroxysmal supraventricular tachycardia. *Obstet Gynecol* 1992;80:478-80.
- Podolsky SM, Varon J. Adenosine use during pregnancy. *Ann Emerg Med* 1991;20:1027-8.
- Ross Russell RI, Greenough A, et al. *Fetal anaemia and its relation with increased concentrations of adenosine*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1993;68:35-6.
- Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989;40, 566.

<b>Fármaco</b>	<b>ADRENALINA</b>					
<b>Sinónimos</b>	Epinefrina					
<b>Grupo farmacológico</b>	Simpaticomimético (adrenérgico)					
	FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	C	C	C	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética de la adrenalina en la mujer embarazada; cruza la placenta humana.

La administración a algunas especies de animales es teratogénico, pero no se demostró este efecto en el ser humano.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones y sus recién nacidos, incluyó 189 mujeres con antecedente de uso en el 1º trimestre de la gestación y 508 exposiciones al fármaco en cualquier momento del embarazo, demostrando que no existió asociación significativa entre malformaciones mayores y menores durante el uso en el 1º trimestre y una leve asociación entre hernia inguinal al naciemien-

to cuando su uso fue en cualquiera de los trimestres restantes.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 35 fueron expuestos durante el 1º trimestre, no halló malformaciones mayores de 1,5 esperadas.

La adrenalina inhibe las contracciones uterinas espontáneas o inducidas por la oxitocina, causando un periodo prolongado de atonía uterina con hemorragia y consecuente anoxia fetal.

Su uso junto con la bupivacaína en la analgesia epidural durante el parto es controvertido, se asoció con prolongación de la primera etapa del parto, y aparentemente con aumento de la resistencia vascular en la circulación útero-placentaria, lo que alteraría el

flujo sanguíneo.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el emba-

razo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Se ha sugerido que en aquellas situaciones en que se requiera un agente presor (hipotensión materna), la efedrina es una mejor elección que la adrenalina.

## Bibliografía

- Alahuhta S, Rasanen J, Jouppila P, et al. Uteroplacental and fetal circulation during extradural bupivacaine-adrenaline and bupivacaine for caesarean section in hypertensive pregnancies with chronic fetal asphyxia. *Br J Anaesth.* 1993;71:348-53.
- Berglund F, Flodh H, Lundborg P, et al. Drugs use during pregnancy and breast-feeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;126 (suppl):5:55.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation.* Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;569-70.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;31.
- Dounas M, O'Kelly BO, Jamali S, et al. Maternal and fetal effects of adrenaline with bupivacaine (0.25%) for epidural analgesia during labour. *Eur J Anaesthesiol.* 1996;13:594-8.
- Entman SS, Moise KJ. Anaphylaxis in pregnancy. *S Med J* 1984;77:402.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy.* Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;345-56.
- Morgan CD, Sandier M, Panigel M. Placental transfer of catecholamines in vitro and in vivo. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:1068-75.
- Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir.* Barcelona: JR Prous Editores, 1992;9.
- Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents.* ed. 3. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1980:134-5.

<b>Fármaco</b>	<b>AMILORIDA, hidrocloreuro de</b>					
<b>Sinónimos</b>	Amiprazida					
<b>Grupo farmacológico</b>	Diurético					
	<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>		
	1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>B3</b>	<b>B3</b>	<b>B3</b>
	En la hipertensión arterial: <b>D</b>					

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga; sí lo hace en el animal de experimentación.

La administración al conejo a 20 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH) y a ratones 25 veces superiores la DMRH no tiene efectos teratógenos, aunque se asoció con escasa ganancia materna de peso, disminución del peso al nacer o de la supervivencia en la descendencia en ratas, así como pérdida materna de peso en conejos.

La administración de acetazolamida-amilorida al ratón durante los días 9 y 10 de gestación causó formación de un segundo uréter, anterior al uréter original, induciendo un segundo riñón. Este nuevo uréter no establece conexión con la vejiga en desarrollo y permanece unido al conducto mesonéfrico, posiblemente por la inhibición del intercambio

Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> causado por la amilorida.

De hecho en el modelo experimental cuando se combinan ambos fármacos, la reducción del pH intracelular es más intensa que cuando se administra la acetazolamida sola. El pH también se reduce en el plasma embrionario y en los compartimentos extra-embrionarios, como el líquido exocelómico o el líquido amniótico; estos cambios en el pH pueden ser la causa o contribuir a las anomalías en el desarrollo.

En el modelo experimental en fetos de oveja con cateterización crónica, el fármaco tiene un efecto variable sobre la excreción de sodio, pero modifica la excreción de potasio por la orina y aumenta el cociente urinario Na/K.

Por otra parte, en ratas a término reduce el aclaramiento materno-fetal del sodio a través de la placenta.

El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

La información sobre el riesgo teratógeno aso-

ciado con la exposición del feto humano es muy escasa y se reportaron 3 casos de su uso junto a otros fármacos.

El primero, en una mujer con diagnóstico de hipertensión renovascular, recibió amilorida asociado a captoril y amiodarona durante el 1º trimestre, se realizó posteriormente interrupción voluntaria del embarazo, constatándose un feto con malformaciones a nivel del miembro inferior derecho y de la calota craneana. Los autores atribuyeron el hecho al uso del captoril, sin embargo al mismo no se le atribuyen malformaciones con su uso durante el 1º trimestre.

El segundo, es el de una mujer de 21 años con diagnóstico de síndrome de Batter, quien recibió desde el 1º trimestre de la gestación 20-30 mg/día del fármaco y 160-300 mg/día de cloruro de potasio. Las dosis fueron incrementándose durante el embarazo de acuerdo a los requerimientos del potasio. A la semana 30 se detectó restricción del crecimiento intrauterino y a la semana 41 por parto vaginal, nació una niña de 2.800 gr aparentemente sana.

Finalmente, una mujer que recibió el fármaco asociado a hidroclorotiazida y amiodarona por un cuadro severo de fibrilación atrial crónica; en la semana

37 de gestación se realizó cesárea, nació un niño de 3.700 gr sin anomalías estructurales evidenciadas.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 28 fueron expuestos durante el 1º trimestre; resultaron 2 (7,1%) nacidos con malformaciones congénitas mayores de lo esperado, una de las cuales fue un caso de hipospadias. No observaron malformaciones en otras 5 categorías asignadas como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia o defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han mostrado efectos teratógenos que no fueron confirmados en estudios en embarazadas durante el 1º trimestre de gestación y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores.

La experiencia clínica con el uso de este fármaco en la gestación es muy pequeña.

## Bibliografía

- Atkinson DE, Sibley CP, Robinson NR. Amiloride reduces maternofetal clearance of sodium across the near-term rat placenta. *Q J Exp Physiol* 1989;74:557-60.
- Almeida OD Jr, Spinnato JA. Maternal Bartter's syndrome and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1225-6.
- Bell SM, Schreiner CM, Resnick E, et al. Exacerbation of acetazolamide teratogenesis by amiloride and its analogs active against Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchangers and Na<sup>+</sup> channels. *Reprod Toxicol* 1997;11:823-31.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;556-7.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;36.
- Duminy PC, Burger PT. Fetal abnormality associated with the use of captopril during pregnancy. *S Afr Med J* 1981;60:805.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Kairaitis K, Lumbers ER. The influence of endogenous mineralocorticoids on the composition of fetal urine. *J Dev Physiol* 1990;13:347-51.
- Miller TA, Scott WJ Jr. Abnormalities in ureter and kidney development in mice given acetazolamide-amiloride or dimethadione (DMO) during embryogenesis. *Teratology* 1992;46:541-50.
- Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;14.
- Robson DJ, Jeeva Raj MV, et al. Use of amiodarone during pregnancy. *Postgrad Med J* 1985;61:75-7.
- Scott WJ, Duggan CA, et al. Reduction of embryonic intracellular pH: a potential mechanism of acetazolamide-induced limb malformations. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;103:238-54.

Fármaco		<b>AMIODARONA</b>					
Grupo farmacológico		Antiarrítmico					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
<b>D</b>	<b>D</b>	<b>D</b>	<b>D</b>	<b>D</b>	<b>D</b>		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

El fármaco contiene alrededor de 75 mg de yodo por cada dosis de 200 mg; no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada.

Tanto el fármaco, su metabolito (N-desetilamio-

darona) como el yodo, cruzan la placenta humana. Cuando la madre recibe el fármaco a las dosis habituales la concentración de amiodarona en sangre del cordón umbilical oscila entre 0,05 y 0,35 µg/ml y de N-desetilamiodarona entre 0,05 y 0,55 µg/ml, lo que representa alrededor de un 25% de los niveles

en sangre materna.

En casos de hydrops fetalis, la cantidad del fármaco que cruza la placenta depende del grado de afectación, no alcanzándose las concentraciones esperadas hasta que se logra la compensación cardiovascular del feto.

La administración a ratas a 1,4 veces superiores la dosis máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) tiene efectos embriotóxicos con aumento de las reabsorciones embrionarias, crecimiento intrauterino retardado y retardo en la osificación del esternón y metacarpios. Sin embargo a 0,4 a 0,7 veces respectivamente la DMRHSC, no se observó estos efectos.

Cuando se administran a conejos 0,1, 0,3 y 0,7 veces superiores respectivamente la DMRHSC no se demostró efectos embriotóxicos, pero cuando la administración es a 2,7 veces superior la DMRHSC se observó que más del 90% de los fetos abortan. No demostró efectos teratogénicos en conejos. Sin embargo los estudios en el animal de experimentación no siempre reproducen la respuesta en el ser humano.

Se informaron numerosos casos de uso del fármaco durante el embarazo administrado por causas maternas. Una mujer tratada con 200 mg diariamente durante los 3 últimos meses del embarazo por taquicardia auricular resistente; dio a luz una niña de 2.780 gr a las 40 semanas de gestación. El recién nacido, aparentemente sano, presentó valores normales de la función tiroidea. Tanto la madre como la niña presentaron un intervalo QT prolongado en el electrocardiograma.

Otro reporte informó el caso de una mujer tratada a la semana 34 de gestación por fibrilación auricular resistente a otros fármacos. Inició el tratamiento con dosis de 800 mg/día por una semana pero fue disminuyendo hasta 400 mg/día con la cual continuó incluso en la semana 41, cuando finalizó con un recién nacido de 3.200 gr. Durante el trabajo de parto el feto presentó bradicardia (104 a 120 latidos/minuto) que persistió durante las primeras 48 horas de vida. No se observó efectos adversos ni alteración en la función tiroidea del neonato.

Una mujer de 31 años con fibrilación auricular tratada con 200 mg/día asociado a diuréticos durante todo el embarazo, dio a luz una niña de 3.500 gr sin bocio ni cambios corneales a la semana 37 de gestación. Sin embargo en la sangre del cordón se constataron niveles de T4 elevados que persistieron hasta la primera semana de vida (209 y 207 nmol/l) pero con niveles de TSH normales (3,2 mU/L y < 1 mU/L respectivamente).

Otro reporte indicó que el uso del fármaco en una

mujer con diagnóstico de fibrilación auricular severa desde la semana 16 de gestación con dosis de 800 mg/día por una semana y de 200 mg/día durante el resto de la gestación. A la semana 39 nació un varón con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y 2.660 gr, sin bocio y con niveles normales de T4 libre, T3 libre y TSH. Sólo se evidenció en el electrocardiograma a las 24 horas de vida prolongación del intervalo QT. A los 6 meses el seguimiento fue normal.

Un informe de 5 casos tratados con el fármaco por diversos tipos de arritmias fetales fue descrito, en 4 expuestos durante toda la gestación y 1 durante las últimas 6 semanas. Una gestación fue interrumpida a la semana 34 por RCIU severo, pero los demás llegaron al término con crecimiento normal. En ninguno de ellos se observó efectos colaterales como bocio, microdepósitos corneales, fibrosis pulmonar o signos dermatológicos o neurológicos. Todos ellos fueron clínicamente eutiroideos, pero 1 de los 5 recién nacidos presentó un cuadro laboratorial transitorio de hipotiroidismo, con bajas concentraciones de T4, que respondió satisfactoriamente al tratamiento. En este último caso, cuya madre había consumido también  $\beta$ -bloqueantes (metoprolol) durante todo el embarazo y la amiodarona sólo en las últimas 6 semanas, el niño presentó a los 5 años de vida retraso en el desarrollo motor. Los demás niños fueron normales en un período de seguimiento de 8 meses a 5 años.

Se informó de 2 casos de efectos teratogénos asociados con el uso del fármaco. El primero en una mujer que luego de 4 años de tratamiento con 400 mg/día del fármaco por fibrilación ventricular, quedó embarazada y a las 35 semanas de gestación nació un varón prematuro de 2.540 gr con soplo holosistólico y hernia umbilical. A las 2 semanas de vida presenta insuficiencia cardiaca congestiva moderada, luego del cual se realizó una ecocardiografía que informó gran defecto medio del septo interventricular con marcada dilatación tanto del atrio como del ventrículo izquierdo además de hipertrofia ventricular izquierda. El defecto estaba aún presente a los 21 meses de vida. Un segundo embarazo en esta misma mujer con similar dosis del fármaco, decide interrumpir voluntariamente la gestación a las 11 semanas, constatándose un feto con tórax normal.

El segundo caso se relacionó con alteraciones neurológicas, pero ambos casos descritos podrían ser asociaciones fortuitas.

El fármaco puede afectar a la función tiroidea fetal ya que los adultos tratados con él pueden desarrollar hipotiroidismo en el 5-8% o hipertiroidismo en el 2-5%, posiblemente por la sobrecarga de yodo. El feto y el neonato son más sensibles a la exposición a las cantidades excesivas de yodo.

Aunque en la mayoría de los casos tratados no se informó alteraciones de la función tiroidea del recién nacido, 2 fetos expuestos observaron bocio e hipotiroidismo. Uno de ellos, de 30 semanas con taquicardia (220 lat/min) e insuficiencia cardíaca congestiva fue tratado con digoxina y propanolol sin obtener mejoría. A la semana 32 se administra digoxina y amiodarona (1.200 mg/día durante 3 días, seguidos de 600 mg/día hasta el nacimiento) causó disminución de la frecuencia cardíaca a 110-180 lat/min, con mejoría de la insuficiencia cardíaca. El feto nació a la semana 35, con taquicardia de hasta 200 lat/min y fue tratado con digoxina, furosemida y propanolol. El nacido presentó bocio y resultados anormales de las pruebas de función tiroidea, con descenso de la T4 total, T4 libre y aumento de la TSH. Fue tratado con 10 µg/día de T4 hasta los 3 meses de edad, momento en que las funciones cardíacas y tiroideas eran normales; a los 15 meses el control era normal.

El otro, en una gestante con síndrome de Wolff-Parkinson-White tratada con 200 mg/día del fármaco desde la semana 13 de gestación hasta el término. La madre no presentó ningún síntoma o signo de hipotiroidismo. En sangre del cordón umbilical existía un aumento de la TSH y un descenso de la T4. El neonato tenía un bocio homogéneo, hipotonía persistente, bradicardia, fontanelas anterior y posterior grandes así como macroglosia. La bradicardia se resolvió al cabo de algunos días. La eliminación urinaria de yodo fue alta hasta la 6ª semana de vida. La amiodarona y su metabolito se identificaron en la sangre del neonato hasta un mes después del nacimiento. Existió retraso en la edad ósea que persistía a los 20 meses de edad. El tratamiento con levotiroxina durante los primeros 20 meses de vida condujo a la desaparición completa del bocio a los 3 meses de edad, pero existía un retraso en el desarrollo psicomotor.

Se describieron 18 casos de arritmias fetales tratadas con el fármaco, en todos se utilizó tras fracasar el tratamiento con digoxina o con otros fármacos. Se logró una mejoría total o parcial en 61% (11/18); el fármaco parece ser más eficaz en el tratamiento de la taquicardia supraventricular (tasa de fracasos del 11%) que en el del flúter auricular (tasa de fracaso del 50%).

Otro estudio de una cohorte histórica describió los efectos fetales del tratamiento materno con el fármaco; 12 mujeres fueron incluidas con diversas indicaciones cardíacas tratadas con 321 mg/día de dosis promedio del fármaco durante la gestación, 7 tratadas a lo largo de todo el embarazo, de las cuales

1 finalizó en aborto espontáneo a la semana 11. En 6 se asoció un β-bloqueante durante el embarazo pero en 1 se interrumpió su consumo a las 14 semanas. En las 5 restantes el tratamiento con el fármaco empezó en el 2º o 3º trimestre, asociados en 3 con varios intervalos a β-bloqueantes.

Llegaron al término de la gestación 11 mujeres, de las cuales en 2 de 3 muestras de sangre de cordón umbilical fue detectado el fármaco, en una 0,2 µg/ml (en suero materno no detectable) en tanto que en las restantes el nivel fue del 21,3% de la concentración materna. Un recién nacido presentó hipertiroidismo, asintomático y transitorio, en tanto que otro hipotiroidismo; bradicardia fetal se constató en 3, dos de los cuales también habían sido expuestos a β-bloqueantes (acebutolol y propranolol). De igual manera 4 con restricción del crecimiento intrauterino, de los cuales 2 habían recibido β-bloqueantes.

Se constataron 2 malformaciones congénitas, una de ellas expuesta durante el 1º trimestre asociada a propranolol y quinidina (las tres primeras semanas) el recién nacido presentó movimientos involuntarios tipo nistagmus a nivel de la cabeza. El otro caso, un niño con hipotonía, hipertelorismo y micrognatia, recibió el fármaco desde la semana 20, atenolol de la semana 18 a la 20.

## Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Los riesgos de una alteración de la función del tiroides fetal aconsejan evitar su uso como fármaco de primera línea.

Si se utiliza durante el embarazo, o la mujer inicia su gestación cuando está bajo tratamiento, debe ser informada de los potenciales peligros para el feto a pesar de los escasos datos disponibles.

Como la vida media es larga (14-58 días), la mujer tratada con este fármaco que planifica comenzar un embarazo, debe interrumpir su consumo meses antes de que se inicie la gestación, para evitar el riesgo de exposición embrionaria precoz.

## Bibliografía

- Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;60-7. • Candelpergher G, Buchberger R, et al. Trans-placental passage of amiodarone: electrocardiographic and pharmacologic evidence in a newborn. G Ital Cardiol 1982;12:79-82. • De Wolf D, De Schepper J, Verhaaren H, et al. Congenital hypothyroid goiter and amiodarone. Acta Paediatr Scand 1988;77:616-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;30. • Fabre González

E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • • Gembruch U, Manz M, Bald R, et al. Repeated intravascular treatment with amiodarone in a fetus with refractory supraventricular tachycardia and hydrops fetalis. *Am Heart J* 1989;118:1335-8. • Ito S, Magee L, Smallhorn J. Farmacoterapia de las arritmias fetales. *Clin Perinatol* (ed esp) 1994;3:549-77. • Laurent M, Betremieux P, et al. Neonatal hypothyroidism after treatment by amiodarone during pregnancy. *Am J Cardiol* 1987;60:942. • McKenna WJ, Harris L, Rowland E, et al. Amiodarone therapy during pregnancy. *Am J Cardiol* 1983;51:1231-3. • Ovadia M, Brito M, et al. Human experience with amiodarone in the embryonic period. *Am J Cardiol* 1994;73:316-7. • Pitcher D, Leather HM, et al. Amiodarone in pregnancy. *Lancet* 1983;1:597-8. • Plomp TA, Vulsma T, de Vijlder JJM. Use of amiodarone during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;43:201-7. • Rabassedá i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;16. • Rey E, Bachrach LK, Burrow GN. Effects of amiodarone during pregnancy. *Can Med Assoc J* 1987;136:959-60. • Robson DJ, Jeeva Raj MV, et al. Use of amiodarone during pregnancy. *Postgrad Med J* 1985;61:75-7. • Rotmensch HH, Rotmensch S, Eikayam U. Management of cardiac arrhythmias during pregnancy: current concepts. *Drugs* 1987;33:623-33. • Strunge P, Frandsen J, Andreassen F. Amiodarone during pregnancy. *Eur Heart J* 1988;9:106-9. • Sweetman SC, Blake PS, McMcGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1100.

<b>Fármaco</b>	<b>AMLODIPINA, <i>besilato de</i></b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Bloqueante de los canales del calcio (dihidropiridinas)					
	FDA			CERP (*)		
	1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga. Además, otros bloqueadores de los canales del calcio que han sido estudiados sí lo hacen.

La administración a ratas y conejos durante el período de organogénesis, a 8 y 23 veces superiores respectivamente a la dosis máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) no tiene efectos teratógenos, aunque administrada en las primeras se observó disminución en el tamaño de la camada (50%), aumento del número de muertes fetales (x 5), de la duración de la gestación y del parto. El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se dispone de información sobre efectos adversos teratógenos o no teratógenos con la administración a la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en animales han revelado efectos adversos sobre el feto y como no existen estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar un fármaco de este grupo, es preferible seleccionar otra droga sobre la que se tenga mayor experiencia como la nifedipina.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;70. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;39. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

<b>Fármaco</b>	<b>AMRINONA</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Agente cardíaco inotrópico positivo, vasodilatador					
	FDA			CERP (*)		
	1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a conejos de Nueva Zelanda a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano produce anomalías esqueléticas y morfológicas fetales, hecho que no se observó en otras razas de conejos ni en las ratas.

Cuando se administra a ratas a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, causa una disminución en el tamaño de la camada, aumento del número de muertes fetales, de la duración de la gestación y de la duración del parto.

Por otra parte, la administración a mandriles no modificó el flujo sanguíneo de la arteria uterina.

No se dispone de información si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos o efectos fetales adversos.

Existe un informe que describió la utilización en el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a endocarditis bacteriana en una mujer de 34 años a las 18 semanas de gestación, tras no existir respuesta terapéutica con dopamina y dobutamina.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;86.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fishburne JJ Jr, Dormer KJ, Payne CG, et al. Effects of amrinone and dopamine on uterine blood flow and vascular response in the gravid baboon. Am J Obstet Gynecol 1988;158:829-37.
- Jelsema RD, Bhatia RK, Ganguiy S. Use of intravenous amrinone in the short-term management of refractory heart failure in pregnancy. Obstet Gynecol 1991;78:935-6.
- Notterman DA. Inotropic agents. Catecholamines, digoxin, amrinone. Crit Care Clin 1991;7:583-613.

La dosis inicial fue 0,5 mg/kg, seguida de 2 µg/kg/minuto en perfusión intravenosa continua, se constató mejoría en el gasto cardíaco y la insuficiencia cardiaca, pero la paciente desarrolló hipoxemia, acidosis metabólica y contracciones ventriculares prematuras. Estos efectos desaparecieron cuando se interrumpió la administración del fármaco.

Durante el tratamiento con el fármaco no se modificó la frecuencia cardíaca fetal. Sin embargo 11 días después de suspender el tratamiento se produjo la muerte del feto, tal vez debido al gran deterioro materno.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos y como no existen estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Fármaco			ATENOLOL		
Grupo farmacológico			Simpaticolítico, antihipertensivo		
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
D	D	D	C	C	C

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

La farmacocinética durante la gestación es similar a la que existe fuera del embarazo. Tras la administración de 100 mg/día a la mujer embarazada, la vida media sérica es de 8 horas y la eliminación urinaria de 52 mg/24 horas.

El fármaco cruza la placenta humana; en un modelo de perfusión placentaria "in vitro" la transferencia es de 1/4 a 1/3 de la de otros β-bloqueantes más liposolubles, como propranolol, timolol y labetalol. El cociente de la concentración en sangre feto/materna es próximo a la unidad.

No se encontró relación entre el fármaco y malformaciones fetales en los estudios en ratas y conejos. Sin embargo tiene efectos embriotóxicos y/o fototóxicos dosis dependiente; luego de la administración a ratas a 25 veces la dosis máxima recomendada para el tratamiento de la hipertensión en el ser humano (DMRHH), produce aumento de reabsorciones embrionarias y fetales. Similares efectos no se observaron en el conejo a 12,5 veces la DMRHH.

Por otro lado, algunos autores informaron que la exposición a animales de experimentación durante la gestación se relacionó con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).

El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 105 fueron expuestos durante el 1º trimestre, observaron 12 (11,4%) nacidos con malformaciones mayores de 4 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 3/1 malformaciones cardiovasculares, 1/0 labio leporino, 0/0 espina bífida, 0/0 polidactilia, 1/0 defectos de reducción de miembros y 4/0 hipospadias. Sólo con ésta última puede existir una posible asociación, pero otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pueden haber influido en los datos.

Se reportó el caso de una mujer de 25 años, obesa (134 kg al término), sin antecedentes familiares de cáncer y con hijos sanos, tratada con 100 mg/día desde el 2º mes de gestación hasta el nacimiento a la semana 37 de un niño de 3.790 gr con fibromatosis peritoneal; recibió además suplementos de magnesio y ocasionalmente metoclopramida. El recién nacido fue tratado con quimioterapia durante los 3 primeros meses de vida con buena evolución hasta los 4 años de edad que presentó escoliosis severa. El autor atribuyó la aparición de este raro tumor a la exposición al fármaco ya que entre otras razones la localización de la masa tumoral fue similar a las fibrosis reportadas en adultos expuestos al atenolol.

Hay controversia si el fármaco aumenta la incidencia RCIU. Un estudio doble ciego, placebo-controlado, comparó el uso del atenolol (n=46) con placebo (n=39) en el tratamiento de la hipertensión arterial leve a moderada durante el 3º trimestre de la gestación; reportó que el peso medio al nacer fue de 2.961 gr en el grupo expuesto y 3.017 gr en el grupo placebo, si bien en el primero la duración promedio del embarazo fue una semana más larga, 39 vs 38 semanas. El peso medio de la placenta fue de 608 gr a 548 gr respectivamente y 7 neonatos en cada grupo fueron pequeños para la edad gestacional. En todos los parámetros evaluados no hallaron diferencias estadísticamente significativas incluyendo hipoglicemia, enfermedad de membrana hialina o hiperbilirrubinemia en el recién nacido.

En un estudio no randomizado se comparó el fármaco con otros dos  $\beta$ -bloqueantes en el tratamiento de la hipertensión durante el embarazo. El peso medio al nacer de los nacidos de las madres tratadas con atenolol fue inferior al de aquellos expuestos al acebutolol o pindolol (2.820 gr vs. 3.160 gr vs. 3.338

gr).

Otro estudio similar comparó 28 exposiciones al atenolol con un número similar al labetalol en el tratamiento de 6 gestantes con hipertensión crónica en el embarazo o 50 con hipertensión gestacional, con dosis promedios diarias de 144,6 mg de atenolol y 614 mg de labetalol, hallaron diferencias importantes en el peso al nacer entre los dos grupos, de 2.750 gr vs. 3.280 gr,  $p < 0.001$ . Dos recién nacidos fueron prematuros en el primer grupo comparado con uno del segundo. Además 2 madres tratadas con atenolol tuvieron muerte fetal intrauterina a las 29 y 38 semanas respectivamente.

En un estudio prospectivo randomizado que comparó 24 mujeres tratadas con el fármaco con 27 tratadas con pindolol a partir de la semana 33, no se observó ninguna diferencia en la duración de la gestación, peso al nacer, puntuación de Apgar, tasa de cesárea y glucemia en sangre del cordón umbilical. Sólo se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el peso de la placenta, 440 gr vs 533 gr,  $p < 0,02$ .

Se informó además en un estudio que se utilizó atenolol a dosis de 50 a 200 mg/día para tratar hipertensión esencial leve a partir de la semana 16 de gestación (edad media) y lo comparó con un grupo placebo, los recién nacidos en el grupo tratado tuvieron un peso al nacer significativamente más bajo que los controles, 2.620 gr vs 3.530 gr,  $p < 0,001$ . En el grupo de casos 5 de los recién nacidos pesaron alrededor del percentil 5 y 10 alrededor del percentil 10, comparado con 1 del grupo control que su peso se ubicó alrededor del percentil 25. Además en el grupo de tratados con atenolol el peso de la placenta fue significativamente menor, de 442 gr vs 635 gr,  $p < 0,002$ .

En 1997 reportaron un trabajo que analizó 398 gestaciones consecutivas en una clínica especializada en hipertensión y embarazo. Se incluyeron 76 mujeres tratadas con atenolol y fueron comparadas con 22 gestantes que utilizaron bloqueadores de los canales del calcio, 26 gestantes con diuréticos, alfametilidopa en 17 de ellas así como otros  $\beta$ -bloqueantes en 12 y finalmente sin terapia farmacológica en 235 gestantes. El peso medio del los recién nacidos / peso de la placenta en el grupo del atenolol fue de 2.190 gr / 390 gr ( $p < 0,001$ ), otros  $\beta$ -bloqueantes 2.360 gr / 450 gr, bloqueadores de los canales del calcio 2.500 gr / 385 gr ( $p = 0,001$ ), diuréticos 2.530 gr / 500 gr, alfametilidopa 2.700 gr / 500 gr y sin tratamiento farmacológico 2.780 gr / 535 gr. El índice ponderal ( $\text{kg}/\text{m}_3 \times 104$ ), una medida indirecta del funcionamiento placentario en algunas formas de RCIU también fue calculado con los siguientes resultados: 2,21 ( $p < 0,001$ ), 2,44; 2,22; 2,33; 2,67 y 2,39 respectivamente. Los autores concluyeron que existe una asociación

ción entre el uso del atenolol y la restricción del crecimiento intrauterino así como en el peso de la placenta.

Debemos considerar que las diferencias observadas en el peso al nacer en los estudios mencionados pueden ser debido a la gravedad de la enfermedad materna.

Otro hecho controvertido es si el fármaco interfiere con la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) o en la respuesta cardiovascular fetal al estrés (hipoxia); mientras que algunos estudios confirman dicho efecto, otros lo rechazan. Se informó que el fármaco no induce cambios clínicamente significativos en el registro de la FCF anteparto; no se modifican las aceleraciones de la FCF en respuesta a los movimientos del feto, ni la variabilidad latido a latido, ni los patrones de la FCF relacionados con las contracciones uterinas (desaceleraciones tardías y variables).

Se observó bloqueo  $\beta$ -adrenérgico persistente, con bradicardia en reposo y con el llanto, junto con hipotensión en un nacido cuya madre había sido tratada con 100 mg/día por hipertensión arterial.

En otro estudio, 39% (18 de 46) de los recién nacidos expuestos al fármaco presentaron bradicardia, frente al 10% (4 de 39) de los expuestos a placebo ( $p < 0.01$ ); ninguno de los nacidos requirió tratamiento.

En un estudio prospectivo y randomizado, 120 mujeres que desarrollaron hipertensión arterial durante el 3º trimestre de la gestación fueron asignadas al azar (doble ciego) a recibir atenolol o placebo. El atenolol redujo la presión arterial mientras que el tratamiento convencional con reposo en cama no tuvo efecto. Los nacidos fueron seguidos hasta el

año de edad, sin que se observasen complicaciones a corto ni a medio plazo, por lo que su exposición durante el embarazo no parece tener ningún efecto sobre el crecimiento y la conducta del nacido durante el primer año de vida.

Otros efectos asociados al uso de bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos durante el embarazo informaron de parto pretérmino, depresión neonatal, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato, por lo que no debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar durante el embarazo se recomienda evitar durante el 1º trimestre de la gestación, utilizar la dosis mínima eficaz, cuando sea posible interrumpir el tratamiento 2-3 días antes del parto, con el objeto de limitar los efectos de los  $\beta$ -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo  $\beta$ -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación, se debe vigilar la aparición en el nacido de síntomas y signos de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;117-25.
- Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *Br Med J* 1990;301:587-9.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38.
- Dubois D, Peticolas J, Temperville B, et al. Treatment of hypertension in pregnancy with  $\beta$ -adrenoceptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 1982;13(Suppl):3755-85.
- Dubois D, Peticolas J, et al. Treatment with atenolol of hypertension in pregnancy. *Drugs* 1983;25(Suppl 2):215-8.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. *Am Heart J* 1988;115:147-52.
- Ingemansson I, Liedholm H, Montan S, et al. Fetal heart rate during treatment of maternal hypertension with beta-adrenergic antagonists. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;118(Suppl):95-7.
- Lardoux H, Gerard J, Blazquez G, et al. Hypertension in pregnancy: evaluation of two beta blockers atenolol and labetalol. *Eur Heart J* 1983;4(Suppl G):35-40.
- Liedholm H, Melander A, Bitzen PO, et al. Transplacental passage and breast milk accumulation of atenolol in humans. *Drugs* 1983;25(Suppl 2):217-8.
- Lip GY, Beevers M, Churchill D, et al. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol* 1997;79:1436-8.
- Melander A, Niklasson B, Ingemarsson I, et al. Transplacental passage of atenolol in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;14:93-4.
- Montan S, Solum T. Influence of beta-1-adrenoceptor blocker atenolol on antenatal cardiotocography. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;118(suppl):99.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;23.
- Reynolds B, Butters L, Evans J, et al. The first year of life after the use of atenolol in pregnancy associated hypertension. *Arch Dis Child* 1984;59:1061-3.
- Rubin PC, Butters L, Clark DM, et al. Placebo-controlled trial of atenolol in treatment of pregnancy-associated hypertension. *Lancet* 1983;1:431-4.
- Schneider H, Proegler M. Placental transfer of B-adrenergic antagonists studied in an in vitro perfusion system of human placental tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1988;1159:42-7.
- Satge D, Sasco AJ, Col J-Y, et al. Antenatal exposure to atenolol and retroperitoneal fibromatosis. *Reprod Toxicol* 1997;11:539-414.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guia completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1105.
- Tabacova SA, Kimmel CA, et al. Animal-human concordance in the developmental toxicity of two antihypertensive agents (abstract). *Teratology* 2002;65:304.
- Thorley KJ. Pharmacokinetics of atenolol in pregnancy and lactation. *Drugs* 1983;25(Suppl 2):216-7.
- Tuimala R, Hartikainen-Sorri A-L. Randomized comparison of atenolol and pindolol for treatment of hypertension in pregnancy. *Curr Ther Res* 1988;44:579-84.
- Woods DL, Morreli DF. Atenolol: side effects in a newborn infant. *Br Med J* 1982;285:691-2.

Fármaco		<b>ATORVASTATINA</b> <i>cálcica</i>			
Grupo farmacológico		Hipolipemiente			
FDA			CERP (*)		
1º trim X	2º trim X	3º trim X	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas a 30 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano basados en la superficie corporal (DRHSC) y conejos a 20 veces la DRHSC demostró ser teratogénica. Sin embargo en las primeras a dosis 22 veces superiores la DRHSC produce disminución de peso al nacimiento.

Otro reporte halló datos de toxicidad en los recién nacidos de ratas y conejos cuando el fármaco fue utilizado a dosis tóxicas para el ser humano, además efectos teratogénicos en otras especies de animales.

Se describió su uso precoz durante el embarazo en una mujer de 35 años con hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, epilepsia y obesidad mórbida. Fue tratada con espironolactona, atorvastatina, rosiglitazona, glicazida, acarbose, hidroclorotiazida, carbamazepina, amitriptilina, clordiazepóxido, entre otros hasta la semana 8 de gestación que se confirmó el embarazo, luego del cual se suspendieron todos estos fármacos y reemplazados por alfametildopa e insulina durante el tiempo restante. A la semana 36 se realizó cesárea naciendo una niña de 3.500 gr, Apgar 7-8 al minuto y al los cinco minutos de vida respectivamente, aparentemente sana hasta los 4 meses de vida.

El colesterol y otros productos de la vía de síntesis

del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal, incluyendo la síntesis de esteroides y la formación de las membranas celulares. Ante la capacidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, como es la atorvastatina, de reducir la síntesis de colesterol, el fármaco puede ser peligroso para el feto.

## Recomendaciones

El fármaco está contraindicado en la mujer que está o puede estar embarazada, salvo en aquellas enfermedades que amenazan su vida o cuando otros fármacos más seguros no pueden ser utilizados o no son eficaces.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva de evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

Si planifica un embarazo debe interrumpir el tratamiento con el fármaco antes de la concepción.

Si se utiliza inadvertidamente durante el embarazo o la paciente inicia la gestación cuando está siendo tratada con el fármaco, se debe interrumpir su administración además de informar a la mujer de los riesgos potenciales para el feto.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;127-8.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;43.
- Dostal LA, Schardein JL, Anderson JA. Developmental toxicity of the HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in rats and rabbits. Teratology 1994;50:387-94.
- Henck JW, Craft WR, Black A, et al. Pre- and post natal toxicity of the HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin in rats. Toxicol Sci 1998;41:88-99.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1106.
- Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, et al. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. Reprod Toxicol 2004;18:619-21.

<b>Fármaco</b>	<b>ATROPINA</b>					
<b>Sinónimos</b>	Metilatropina, hioscinamina					
<b>Grupo farmacológico</b>	Parasimpaticolítico					
	<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>		
	1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim
	C	C	C	C	C	C

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

Cruza rápidamente la placenta después de la administración por vía intravenosa (IV) a la madre, las concentraciones máximas se alcanzan a los 5 minutos y el efecto máximo sobre la frecuencia cardíaca fetal (FCF) se produce al cabo de 25 minutos.

Tras la administración a la madre, los niveles del fármaco descienden con mucha rapidez en los primeros 3-5 minutos y más lentamente después; los niveles en sangre fetal son muy variables dependiendo de su concentración en sangre materna.

A los 5-15 minutos después de la administración IV de una dosis de 12,5 µg/kg de atropina a la madre, los niveles en sangre fetal fueron 1,2 veces más altos que en sangre materna.

Otro estudio informó que los niveles en sangre de la vena umbilical fueron del 12% al minuto y del 93% a los 5 minutos de la administración de 0,5 µg/kg del fármaco a la madre en relación con la concentración en sangre materna. En la sangre de la arteria umbilical los niveles fueron 50% de los observados en la sangre de la vena umbilical simultáneamente

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización en la mujer embarazada.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 401 casos de exposición al fármaco durante el 1° trimestre y 1.198 en cualquier etapa de la gestación. En ambos casos no observaron asociación con anomalías congénitas. Sin embargo, cuando se incluyó a todos los fármacos parasimpáticos (n = 2.323 exposiciones) se determinó una posible asociación con malformaciones menores.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 381 fueron expuestos durante el 1° trimestre; observaron 18 (4,7%) malformaciones mayores de 16 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 4/4 malformaciones cardiovasculares, 0/0,5 labio leporino, 1/0 espina bífida, 2/0 polidactilia, 1/1 hipospadias y 2/0 defectos de reducción de miembros. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas, salvo la reduc-

ción de miembros, pero otros factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pueden haber influido en los datos.

Los efectos no teratogénicos de la administración de atropina a la madre sobre el feto dependen del nivel de maduración del sistema nervioso parasimpático.

Los estudios realizados en el feto ovino indican que la atropina inhibe la bradicardia fetal y puede incrementar la circulación carotídea y cerebral.

La respuesta de la FCF a la administración en el feto humano depende de la edad de la gestación. Cuando se administra 40 µg/kg por vía IV entre las semanas 8-13 no se asocia con cambios en la FCF y sólo se modifica a partir de la semana 17.

Puede causar taquicardia fetal y disminución de la variabilidad latido a latido de la FCF. En el animal de experimentación la administración de 0,05 mg/kg se asoció con un aumento del 25% de la frecuencia cardíaca materna, sin cambios en la tensión arterial media materna, tensión arterial fetal, FCF o variabilidad latido a latido; tampoco observó cambios en la PO<sub>2</sub> y PCO<sub>2</sub> materna y fetal.

La oclusión de la aorta materna en el animal de experimentación, disminuye el flujo sanguíneo uterino y causa desaceleraciones tardías de la FCF, asociada con un significativo descenso de la tensión arterial media materna y del flujo sanguíneo umbilical. La administración del fármaco antes de la oclusión de la aorta materna, modifica pero no anula la respuesta de la FCF fetal. Las desaceleraciones tardías se originan por dos mecanismos: reflejo vagal quimiorreceptor y depresión miocárdica hipóxica.

Una dosis de 0,5 mg por vía IV se asoció con un rápido descenso de los movimientos respiratorios fetales del 10% al 100% en 13 de 15 fetos, un aumento del 300% en uno de ellos y finalmente sin cambios en otro. La disminución ocurrió aproximadamente a los 2 minutos de la administración del fármaco por un espacio de 5 a 10 minutos. Sin embargo no se observó hipoxia fetal asociada.

Por otra parte, la deglución fetal contribuye a la regulación del volumen del líquido amniótico siendo la principal vía de su reabsorción. En el feto de oveja la

actividad deglutoria fetal ocurre predominantemente durante los períodos de actividad electrocortical de bajo voltaje. Los antagonistas colinérgicos centrales como es el caso del fármaco, además suprimen la actividad electrocortical de bajo voltaje y la actividad deglutoria en el feto ovino.

En el modelo experimental ovino la capacidad vesical y la presión intravesical son muy variables, pero el volumen residual de orina es invariablemente inferior a 1 ml. El fármaco incrementa la capacidad vesical (27,3 frente a 6,8 ml) lo que conduce a un aumento del volumen residual hasta 17 ml. La función vesical fetal está bajo el control colinérgico y  $\beta$ -adrenérgico, por lo que su administración puede modificarla.

La administración de atropina IV a la madre a dosis 0,01 mg/kg, no modificó la actividad contráctil del

útero pero se asoció con aumento de la frecuencia cardíaca  $35 \pm 17$  lat/min en promedio.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

Sólo debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Su única indicación durante la gestación es como medicación preanestésica. La administración de atropina a la madre en busca de la respuesta taquicárdica fetal se ha utilizado como prueba de función placentaria, aunque su uso se ha abandonado por la escasa fiabilidad diagnóstica.

## Bibliografía

- Abboud T, Raya J, Sadri S, et al. Fetal and maternal cardiovascular effects of atropine and glycopyrrolate. *Anesth Analg* 1983;62:426-430.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;133-4.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;12.
- Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Harris JL, Krueger TR, Parer JT. Mechanisms of late decelerations of the fetal heart rate during hypoxia. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:491-6.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:346-53.
- Kanto J, Virtanen R, Lisalo E, et al. Placental transfer and pharmacokinetics of atropine after a single maternal intravenous and intramuscular administration. *Acta Anaesth Scand* 1981;25:85-8.
- Kivalo I, Saarikoski S. Placental transmission of atropine at full-term pregnancy. *Br J Anaesth* 1977;49:1017-1021.
- Kogan BA, Iwamoto HS. Lower urinary tract function in the sheep fetus: studies of autonomic control and pharmacologic responses of the fetal bladder. *J Urol* 1989;141:1019-24.
- Murad SH, Conklin KA, Tabsh KM, et al. Atropine and glycopyrrolate: hemodynamic effects and placental transfer in the pregnant ewe. *Anesth Analg* 1981;60:710-4.
- Nijland MJ, Chao CR, Ross MG. Anticholinergic suppression of ovine fetal swallowing activity. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1105-12.
- Onnen I, Barrier G, d'Athis P, et al. Placental transfer of atropine at the end of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1979;15:443-6.
- Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo*. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;24.
- Resch BA, Papp JG, Herzeg J. Effect of atropine on fetal heart rate. *Zentralbl Gynakol* 1978;100:496-503.
- Roodenburg PJ, Wladimiroff JW, Van Weering HK. Effect of maternal intravenous administration of atropine (0.5 mg) on fetal breathing and heart pattern. *Contrib Gynecol Obstet* 1979;6:92-7.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guia completa de Consulta Farmacoterapeutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:606.

<b>Fármaco</b>	<b>BENAZEPRIL, hidrocloreuro de</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Antihipertensivo, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)					
	<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>		
	1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>D</b>	<b>B2</b>	<b>X</b>	<b>X</b>

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

El fármaco es hidrolizado a su forma activa el benazeprilato. Comienza su acción hipotensora a la hora de su administración, alcanzando su actividad máxima a las 2-4 horas; sus efectos persisten durante 24 horas.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni en la del feto humano. Sin embargo, otros IECA alcanzan niveles en sangre fetal suficientes como para inhibir a la enzima convertidora de la angiotensina, ya que en neonatos de madres tratadas con estos fármacos, la actividad plasmática de esta enzima está completamente anu-

lada al nacer, mientras que la actividad y la concentración de la renina en plasma están aumentadas.

No se informó que cruce la placenta humana, aunque lo hace en ratas en pequeñas cantidades y por su bajo peso molecular se espera que lo haga.

La administración a ratas a 9 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC), a ratones a 60 veces superiores la DMRHSC y a conejos a 0,8 veces la DMRHSC, no tiene efectos teratogénos.

El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no

siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se dispone de información si la administración al animal de experimentación tiene efectos adversos fetales no teratogénos. Otros fármacos de este grupo son embriotóxicos y causan anomalías en la osificación, disminuyen el flujo de sangre hacia la placenta y el aporte de oxígeno al feto, aumentan el número de muertes fetales y disminuyen la supervivencia neonatal.

Se informó el caso de una mujer de 35 años con hipertensión crónica, quién recibió el fármaco durante varios años antes de la concepción. En la semana 27 de gestación se objetiva oligohidramnios severo. Luego de la hospitalización, reposo en cama, vigilancia fetal e interrupción de la administración del fármaco, el líquido amniótico aumentó de volumen 22 días después y la gestación finalizó con un niño sano de 2.600 gr (10° percentil) a semana 38 de gestación. No se observaron signos de injuria renal neonatal.

La exposición fetal a los IECA (ver enalapril o captopril) se asocia con aumento de la morbimortalidad fetal y neonatal. La información disponible indica

## Recomendaciones

Cuando se utiliza en el 1° trimestre de la gestación, la seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos por lo que sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Cuando se utiliza durante el 2° o 3° trimestres del embarazo, se sospecha que puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

La exposición fetal en estas etapas de la gestación se asocia con complicaciones fetales y/o neonatales, incluyendo la muerte.

Las mujeres tratadas con IECA sólo durante el 1° trimestre del embarazo deben ser informadas de que la exposición fetal durante este período no parece estar asociada con un riesgo significativo.

Todas las mujeres en edad reproductiva que están siendo tratadas con IECA deben ser informadas de que deben acudir a su médico tan pronto como conozcan que están embarazadas.

que los efectos adversos no aparecen cuando la exposición intrauterina al fármaco está limitada al 1° trimestre del embarazo. Los datos epidemiológicos indican que la tasa de morbilidad feto-neonatal asociada con la exposición a los IECA durante el 2° y 3° trimestres de la gestación puede ser del 10 al 20%.

Además, los nacidos de madres tratadas con IECA durante el 2° y 3° trimestres de la gestación pueden presentar hipotensión, displasia tubular renal, insuficiencia renal aguda reversible o irreversible, anuria, hipoplasia de la calota craneal y/o muerte.

La anuria fetal causa oligohidramnios, que puede causar contractura de las extremidades, deformidades craneofaciales e hipoplasia pulmonar; también se ha observado restricción del crecimiento intrauterino y prematuridad.

Aunque el uso de los IECA debe evitarse durante el embarazo, las gestantes cuyos fetos son inadvertidamente expuestos "in utero" no siempre tienen un mal pronóstico. El oligohidramnios inducido por estos fármacos puede ser reversible tras interrumpir su administración.

Si una mujer comienza una gestación y está siendo tratada con IECA, debe interrumpir su administración tan pronto como sea posible, sea cual sea el período del embarazo en que se encuentre. La mayoría de las mujeres pueden realizar un tratamiento hipotensor alternativo eficaz con fármacos más seguros durante el resto de la gestación.

En muy raras ocasiones, posiblemente en menos de 1 caso por 1.000 pacientes, no se puede realizar un tratamiento alternativo eficaz. En estos casos la mujer debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto. Se deben realizar exploraciones ecográficas frecuentes para identificar un posible oligohidramnios y si se diagnostica, interrumpir la administración del fármaco, salvo que sea imprescindible para mantener la vida de la mujer. Ella debe conocer que el oligohidramnios puede no ser aparente hasta que ya haya ocurrido una lesión fetal irreversible.

Los nacidos expuestos intraútero a IECA deben ser controlados durante el período neonatal para diagnosticar precozmente la aparición de hipotensión, oliguria e hipopotasemia. Si ocurre oliguria, utilizar medidas para mantener la tensión arterial y la perfusión renal como administración de líquidos y sustancias presoras.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;150-1. • Chisholm CA, Chescheir NC, Kennedy M. Reversible oligohydramnios in a pregnancy with angiotensin-converting enzyme inhibitor exposure. Am J Perinatol 1997;14:511-3.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;41. • Fabre González E,

<b>Fármaco</b>	<b>BENDROFLUMETIAZIDA</b>					
<b>Sinónimos</b>	Bencidroflumetiazida, bencilhidroflumetiazida					
<b>Grupo farmacológico</b>	Diurético tiazídico					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>C</b>	1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>C</b>	
En hipertensión arterial del embarazo: <b>D</b>						

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En general las tiazidas cruzan la placenta y se identifican en sangre del cordón umbilical.

No se informó de estudios en animales de experimentación durante el periodo de organogénesis.

Además no se informó que la administración de tiazidas a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

Se reportó un estudio en el año 1964, que informaba de 1.011 gestantes que recibieron 5 mg/día desde la semana 30 de gestación hasta el término del embarazo, en el control o la prevención de la pre-eclampsia o eclampsia; no informaron de efectos adversos no teratogénicos.

Sin embargo, la administración de tiazidas durante

el embarazo puede causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas, aumentar los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico y causar la aparición de trombocitopenia, anemia hemolítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazidas).

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en animales y son escasos o nulos aquellos realizados durante el embarazo, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;151.
- Cuadros A, Tatum HJ. The prophylactic and therapeutic use of bendroflumethiazide in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1964;89:891-7.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;35.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;30.

<b>Fármaco</b>	<b>BENZTIAZIDA</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Diurético tiazídico					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>C</b>	1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>C</b>	
Uso en hipertensión arterial: <b>D</b>						

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En general las tiazidas cruzan la placenta y se identifican

en sangre del cordón umbilical.

No se informó de estudios en animales de experimentación durante el periodo de organogénesis.

Además no se demostró que la administración de

tiazidas a la mujer embarazada se asocia con malformaciones congénitas.

Un estudio del año 1964, informó de 1.011 gestantes que recibieron 5 mg/día desde la semana 30 de gestación hasta el término del embarazo, en el control o la prevención de la pre-eclampsia o eclampsia; no informaron de efectos adversos no teratogénicos.

Sin embargo, la administración de tiazidas durante el embarazo puede causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas, aumentar los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico y

causar la aparición de trombocitopenia, anemia hemolítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazidas).

### Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en animales y son escasos o nulos aquellos realizados durante el embarazo, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

### Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;152.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco			<b>BEPRIDIL, hidrocloreuro de</b>		
Grupo farmacológico			Bloqueante de los canales del calcio		
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	B3	B3	B3

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

### Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni en el feto humano. El fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a 37 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano, no tiene efectos teratogénicos, aunque causa una disminución del tamaño de la camada y de la supervivencia de los nacidos.

No se dispone de información si la administración

a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos sobre el feto humano u otros efectos adversos; no existen estudios adecuados.

### Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos.

El fármaco sólo se debe utilizar cuando los beneficios justifiquen los posibles riesgos fetales.

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;153.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco			<b>BETAXOLOL</b>		
Grupo farmacológico			Simpaticolítico, bloqueantes β-adrenérgicos, antihipertensivo, antiglaucomatoso		
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	D	D	C	C	C

### Efectos sobre el embarazo

La administración de 10 a 40 mg/día en 28 mujeres hipertensas embarazadas, demostró que los valores

farmacocinéticas fueron similares a las no embarazadas. Las concentraciones en el cordón umbilical y en sangre materna no arrojaron diferencias (relación de 0,7). No se observó correlación entre la concentra-

ción en sangre de cordón y el momento de la última dosis del fármaco.

Cruza la placenta humana y no se acumula en sangre fetal ni en el líquido amniótico.

La administración por vía oral en ratas a 600 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH) produce malformaciones viscerales y esqueléticas así como disminución del peso y del tamaño de las crías y aumento en las pérdidas post-implantacional. Sólo este último hecho se observó en conejos a 54 veces superiores la DMRH, no así los efectos teratogénicos.

Por otra parte, cuando se utilizaron en ratas a 6 y 60 veces la DMRH produjeron descenso incompleto de los testículos.

El significado de estos hechos no está claro ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó de efectos adversos teratogénicos y/o no teratogénicos en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados sobre la utilización tanto en aplicación tópica como por vía sistémica en el embarazo humano.

Sin embargo la utilización de los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos durante el embarazo se asocia con parto pretérmino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, restricción del crecimiento intrauterino, depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;160-1.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52.
- Morselli PL, Boutroy MJ, Bianchetti G, et al. Placental transfer and perinatal pharmacokinetics of betaxolol. Eur J Clin Pharmacol 1990;38:477-83.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1109.

Los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos aplicados tópicamente pueden ser absorbidos sistémicamente. Las mismas reacciones adversas observadas tras la administración sistémica se pueden observar luego de su aplicación tópica.

## Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos teratogénicos sobre el feto y como no existen estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto con el objeto de limitar los efectos de los  $\beta$ -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo  $\beta$ -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

Además, es preferible utilizar fármacos bloqueadores  $\beta$ -I-selectivos con actividad simpaticomimética intrínseca o acción  $\alpha$ -bloqueante, ya que es menos probable que interfieran con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores  $\beta$ -2.

Fármaco		BEZAFIBRATO					
Grupo farmacológico		Hipolipemiente					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
C	C	C	C	C	C		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En el animal de experimentación, el clofibrato - otro antilipémico del grupo del ácido fibríco - sí lo hace, además se acumula en la sangre fetal, posiblemente por la inmadurez del sistema enzimático necesario para su excreción.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en el feto humano, se metaboliza por glucos conjugación hepática; este sistema enzimático es

inmaduro al nacer, por lo que potencialmente si el fármaco cruza la placenta humana, se puede producir la acumulación neonatal del mismo.

No se informó si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos, u otros efectos adversos.

La administración prolongada de clofibrato, a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano a la rata macho, se asocia con un aumento en la incidencia de nódulos hepáticos benignos, carcinomas hepáticos y tumores benignos de las células de Leydig.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos, u otros efectos adversos; no existen estudios adecuados.

## Recomendaciones

Los estudios en el animal de experimenta-

ción son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo pre y postnatal.

Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;43. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		<b>BINIFIBRATO</b>			
Grupo farmacológico		Antilipémico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
s/d	s/d	s/d	<b>B2</b>	<b>B2</b>	<b>B2</b>

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En el animal de experimentación, el clofibrato - otro antilipémico del grupo del ácido fibríco - sí lo hace, además se acumula en la sangre fetal, posiblemente por la inmadurez del sistema enzimático necesario para su excreción.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en el feto humano, se metaboliza por glucos conjugación hepática; este sistema enzimático es inmaduro al nacer, por lo que potencialmente si el fármaco cruza la placenta humana, se puede producir la acumulación neonatal del mismo.

No se informó si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos, u otros efectos adversos.

La administración prolongada de clofibrato, a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano a la rata macho, se asocia con un aumento en la incidencia de nódulos hepáticos benignos, carcinomas hepáticos y tumores benignos de las células de Leydig.

No se dispone de información si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos, u otros efectos adversos; no existen estudios adecuados.

## Bibliografía

• Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo pre y postnatal. Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

No existen informes clínicos sobre la utilización del binifibrato durante el embarazo. En general se recomienda evitar durante la gestación los antilipémicos del grupo del ácido fibríco.

Algunos autores recomiendan que las mujeres tratadas con estos fármacos deben utilizar un procedimiento contraceptivo eficaz y si planifican un embarazo, interrumpir el tratamiento con el fármaco antes de la concepción.

Como existe la posibilidad de que a pesar de la utilización de los métodos contraceptivos, la mujer inicie un embarazo cuando está recibiendo el fármaco, los posibles beneficios para la mujer deben ser valorados frente a los posibles riesgos para el feto (ver colestiramina).

Fármaco		<b>BISOPROLOL, fumarato de</b>				
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, bloqueantes $\beta$ -adrenérgicos, antihipertensivo				
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	D	D	C	C	C	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana; otros bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos lo hacen. Se desconoce la farmacocinética en el feto humano, sin embargo otros fármacos de la misma familia alcanzan niveles equivalentes en sangre materna y fetal. La administración a ratas a 375 y 77 veces superiores la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRSH) basados en el peso y superficie corporal respectivamente, no demostró efectos teratogénicos aunque sí fetotóxicos con aumento de las reabsorciones tardías.

Por otra parte, la administración a conejos a dosis superiores a 31 y 12 veces la DMRSH basados en el peso y superficie corporal respectivamente, no demostró efectos teratogénicos aunque sí fetotóxicos con aumento de las reabsorciones tempranas.

El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó de efectos teratogénicos ni se dispone de información suficiente sobre efectos adversos no teratogénicos con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Se reportó el caso de una mujer de 24 años con cuadro de migraña expuesta a 5 mg/día del fármaco, 550 mg de naproxeno 2 veces a la semana y 100 mg de sumatriptan 1 vez por semana durante las 5 primeras semanas de gestación. Se realiza cesárea electiva a la semana 37 de gestación por presentación pelviana; recién nacido masculino de 3.125 gr.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;165-6.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52.

con extenso labio leporino, hipertelorismo marcado además de hipoplasia bilateral de las falanges del pie. Se informó que la utilización de los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos durante el embarazo se asocia con parto pretérmino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, restricción del crecimiento intrauterino, depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia.

## Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos fetotóxicos y como no existen estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto con el objeto de limitar los efectos de los  $\beta$ -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo  $\beta$ -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

Además, es preferible utilizar fármacos bloqueadores  $\beta$ -1-selectivos con actividad simpaticomimética intrínseca o acción  $\alpha$ -bloqueante, ya que es menos probable que interfieran con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores  $\beta$ -2.

Fármaco		<b>BRETILO, tosilato de</b>				
Grupo farmacológico		Antiarrítmico				
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	C	C	C	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni se conoce si el fármaco cruza la placenta humana.

No se informó que la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tenga efectos teratógenos u otros efectos fetales adversos; no existen estudios adecuados.

La administración del fármaco se asocia con hipotensión postural en alrededor del 50% de los casos, por lo que existe el riesgo potencial de reducción del

flujo sanguíneo útero-placentario con la consecuente hipoxia fetal (bradicardia).

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles, ni en mujeres ni en animales, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;175.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	<b>BUMETADINA</b>					
Grupo farmacológico	Diurético					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>B3</b>	<b>B3</b>	<b>B3</b>	
En hipertensión arterial: <b>D</b>						

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratones, ratas, conejos y hámster a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratógenos. En ratas a 3.400 veces superiores a la dosis terapéutica máxima en el ser humano (DTMH) y en conejos (animales muy sensibles al fármaco) a 10 veces la DTMH puede causar retraso del crecimiento fetal moderado en el primero y alteraciones de la osificación esternal en ambos. El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó que la administración a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos,

44 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 2 (4,5%) nacieron con malformaciones congénitas de 2 esperados, ambos con defectos cardiovasculares (0,4 esperados).

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos.

La limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;184-5.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;36.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;35.

<b>Fármaco</b>	<b>CANDESARTAN <i>cilexetilo</i></b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Antihipertensivo, antagonista de los receptores de la angiotensina II					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim <b>C</b>	2º trim <b>D</b>	3º trim <b>D</b>	1º trim <b>s/d</b>	2º trim <b>s/d</b>	3º trim <b>s/d</b>	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas en las etapas finales del embarazo a 2,8 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC), disminuye la supervivencia de los recién nacidos y aumenta la incidencia de hidronefrosis.

Por su parte la administración a conejos a 1,7 veces la DMRHSC demostró toxicidad materna (disminuye el peso materno).

La administración a ratones a 138 veces la DMRHSC no demostró efectos teratogénicos ni otros efectos adversos tanto maternos como fetales.

Como el fármaco es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, este grupo de antihipertensivos administrados durante el 2º o 3º trimestre de la gestación podrían causar toxicidad fetal y neonatal, como anuria, oligohidramnios, restricción del crecimiento intrauterino o prematuridad.

Se reportó el caso de una mujer con hipertensión arterial leve y gestación, tratada con 7 mg/día, en

quien se constató reducción del líquido amniótico cerca del término de la gestación. Nace una niña con parálisis facial izquierda y anuria. El examen ecográfico reveló riñones hiperecogénicos con mala diferenciación corticomedular. A los 5 días de vida reinicia diuresis con mejoría ecográfica de los riñones en los meses siguientes. A los 8 meses el desarrollo era normal con una discreta parálisis facial.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación, sobre el feto o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el 1º trimestre del embarazo, salvo cuando sea claramente necesario, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

No debe utilizarse en la mujer embarazada durante el 2º o 3º trimestre, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro. Si el fármaco se utiliza durante este período de tiempo, la gestante debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;209-11.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;42.
- Hinsberger A, Wingen AM, Hoyer PF. Angiotensin II receptor inhibitors in pregnancy. Lancet 2001;357:1620.
- Robillard JE, Nakamura KT, Matherne GP, Jose PA. Renal hemodynamics and functional adjustments to postnatal life. Semin Perinatol 1988;12:143-50.

<b>Fármaco</b>	<b>CAPTOPRIL</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Antihipertensivo, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim <b>C</b>	2º trim <b>D</b>	3º trim <b>D</b>	1º trim <b>B3</b>	2º trim <b>X</b>	3º trim <b>X</b>	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Comienza su acción hipotensora a los 15 minutos de la administración oral, alcanza su actividad máxima a los 60-90 minutos, con duración dependiente de la dosis, aunque generalmente es de 2 a 6 horas.

Cruza la placenta humana pero no se dispone de información sobre la farmacocinética en el feto humano. Sin embargo parece ser que los IECA alcanzan niveles en sangre fetal suficientes como para inhibir a la enzima convertidora de la angiotensina, ya que en neonatos de madres tratadas con estos fármacos, la actividad plasmática de la enzima convertidora de la angiotensina estaba completamente anulada al nacer, mientras que la actividad y la concentración de la renina en plasma estaban aumentadas.

La administración a conejos a 0,8 - 70 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano, se asocia con una baja incidencia de malformaciones craneofaciales. Los estudios en el hámster no demostraron efectos teratógenos de igual manera que en la rata. Sin embargo en ésta, a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, tiene efectos embriocidas, disminuyendo la supervivencia neonatal.

La exposición a la oveja gestante se asocia con descenso en el flujo de sangre hacia la placenta y del aporte de oxígeno al feto con un aumento en el número de muertes fetales.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 86 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 4 (4,7%) observaron anomalías congénitas mayores de 3 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 1/1 malformaciones cardiovasculares, 0/0 labio leporino, 0/0 espina bífida, 1/0 polidactilia, 1/0 hipospadias y 1/0 defectos de reducción de miembros. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Se reportó el uso del fármaco en una gestante entre otras 19 expuestas a IECA. El captopril se suspendió a las 8 semanas de gestación y no observaron anomalías congénitas ni alteración en la función renal del recién nacido.

La exposición fetal a los IECA se asocia con aumento de la morbimortalidad fetal y neonatal. La información disponible indica que los efectos adversos no aparecen cuando la exposición intrauterina al fármaco está limitada al 1º trimestre del embarazo.

Los datos epidemiológicos indican que la tasa de morbilidad feto-neonatal asociada con la exposición a los IECA durante el 2º y 3º trimestres de la gestación puede ser de un 10-20%. Además, los nacidos de madres tratadas con IECA durante dichos periodos pueden presentar hipotensión, insuficiencia renal aguda reversible o irreversible, anuria, hipoplasia de la calota craneal y/o muerte. La anuria fetal causa oligohidramnios, que puede producir contractura de las extremidades, deformidades craneofaciales e hipoplasia pulmonar; también se observó restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) y prematuridad.

Aunque la verdadera incidencia de estos problemas no se puede calcular, se considera que la alteración de la función renal sea más probable con el enalapril que con el captopril.

La frecuencia de complicaciones perinatales serias es alta y aconseja evitar el uso de estos fármacos durante el embarazo.

Por otra parte, como los IECA evitan la conversión de la angiotensina I a angiotensina II, pueden causar insuficiencia renal fetal.

Se informó el caso de una mujer que inició el tratamiento con el fármaco a la semana 25 de gestación. Luego de tres semanas de uso, se constató oligohidramnios y se realizó cesárea a las semana 29; nació una niña de 1.040 gr, deshidratada, con marcada vasodilatación periférica, hipotensión severa distrés respiratorio y anuria neonatal, que falleció a los 8 días de vida. La autopsia reveló un foco hemorrágico en la corteza y médula renal, pero la nefrogénesis era adecuada para la edad.

Una mujer con hipertensión secundaria por estenosis arterial renal bilateral fue tratada con 150 mg/día del fármaco desde 6 semanas antes de la concepción. Durante la gestación la terapia farmacológica diaria consistió en 600 mg de captopril, 750 mg de alfametildopa y 80 mg de furosemida. A la semana 35 diagnosticaron oligohidramnios y RCIU. Nació un niño de 2.120 gr con hipoplasia pulmonar, circunferencia cefálica pequeña (28,5 cm < 3 percentil) hipoplasia de los huesos craneales y contractura de las extremidades causado probablemente por el oligohidramnios inducido por el fármaco, junto con hipotensión intensa y anuria. Los estudios diagnósticos realizados los 10 primeros días de vida indicaban riñones aparentemente normales. A los 20 días se inició diálisis peritoneal pero falleció al mes de vida.

Otro caso fue descrito en una mujer con antecedente de 3 gestaciones previas con hipertensión severa,

un niño de término con retraso mental y dos muertes intruterinas a los 5 y 7 meses. Actualmente con embarazo gemelar y tratada con 75-100 mg/día de captopril, 75 mg/día de hidralazina, 200 mg/día de metoprolol y 25 mg/día de clortalidona (hasta los 3 meses). Dos meses antes del término se disminuyó la dosis del captopril a 37,5 mg/día. Al nacimiento se constató tanto el peso como la longitud de ambos por debajo del percentil 10. A los 10 meses de vida, ambos eran normales desde el punto de vista físico como mental.

Dos trabajos describieron dos gestaciones que finalizaron con recién nacidos con características de fototoxicidad inducida por el fármaco y malformaciones, entre ellas oligohidramnios, RCIU, hipoplasia de la bóveda craneal, hipotensión, anuria, displasia tubular renal, hipoplasia pulmonar y muerte neonatal de ambos recién nacidos.

En contra de las observaciones iniciales, no existe evidencia que el uso de estos fármacos aumente la probabilidad de bajo peso para la edad de la gestación, síndrome de dificultad respiratoria, y/o persistencia del ductus arterioso.

Otros autores describieron los efectos de los IECA en el embarazo analizando 106.813 mujeres incluidas en el "Tennessee Medicaid Program", 19 habían consumido captopril, enalapril o lisinopril durante el embarazo. Un recién nacido prematuro expuesto al fármaco presentó microcefalia y encefalocele occipital de gran tamaño.

Las complicaciones renales fetales y/o neonatales asociadas con los IECA son debidas a un descenso de la presión de perfusión renal, similares a otras condiciones relacionadas con disminución del flujo sanguíneo renal. Tanto la perfusión renal como el flujo plasmático glomerular fetal son bajos y la existencia de altos niveles de angiotensina II puede ser necesaria para mantener la filtración glomerular a una presión de perfusión baja.

La hipoplasia de la calota craneal asociada con la exposición a los IECA durante el 2º y 3º trimestres puede ser debida a la presión directa de la pared muscular uterina sobre el cráneo fetal debido al oligohidramnios y/o a la hipoperfusión del cráneo, secundaria a una hipotensión fetal grave, que impide su osificación adecuada.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida, cuando se utiliza en el 1º trimestre de la gestación. Los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos por lo que sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Cuando se utiliza durante el 2º o 3º trimestres del embarazo, se sospecha que puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

La exposición fetal en estas etapas de la gestación se asocia con complicaciones fetales y/o neonatales, incluyendo la muerte.

Las mujeres tratadas con IECA durante el 1º trimestre del embarazo deben ser informadas de que la exposición fetal durante este período, no parece estar asociada con un riesgo significativo.

Todas las mujeres en edad reproductiva que están siendo tratadas con IECA deben ser informadas de acudir a su médico tan pronto como conozcan que están embarazadas.

Si una mujer comienza una gestación cuando siendo tratada con IECA, debe interrumpir su administración tan pronto como sea posible, sea cual sea el período del embarazo en que se encuentre. La mayoría de las mujeres pueden realizar un tratamiento hipotensor alternativo eficaz con fármacos más seguros durante el resto de la gestación.

En muy raras ocasiones, posiblemente en menos de 1 caso por 1.000 pacientes, no se puede realizar un tratamiento alternativo eficaz. En estos casos la mujer debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto. Se deben realizar exploraciones ecográficas frecuentes para identificar un posible oligohidramnios y si se diagnostica, interrumpir la administración del fármaco, salvo que sea imprescindible para mantener la vida de la mujer. Ella debe conocer que el oligohidramnios puede no ser aparente hasta que ya haya ocurrido una lesión fetal irreversible.

Los recién nacidos expuestos intraútero a IECA deben ser controlados durante el período neonatal para diagnosticar precozmente la aparición de hipotensión, oliguria e hipopotasemia. Si ocurre oliguria, utilizar medidas para mantener la tensión arterial y la perfusión renal como administración de líquidos y sustancias presoras.

## Bibliografía

- Barr M. Fetal effects of angiotensin converting enzyme inhibitor (abstract). *Teratology* 1990;41:536. • Binder ND, Faber JJ. Effects of captopril on

blood pressure, placental blood flow and uterine oxygen consumption in pregnant rabbits. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260:294-9. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;212-7. • Brent RL, Beckman DA. Angiotensin-converting drugs with unique properties: Information for clinical teratology counselors. *Teratology* 1991;43:543-6. • Broughton-Pipkin F, Symonds EM, Turner SR. The effect of captopril (SQ14, 225) upon mother and fetus in the chronically cannulated ewe and in the pregnant rabbit. *J Physiol* 1982;323:415-22. • Coen G, Cugini P, Gerlini G, et al. Successful treatment of long-lasting severe hypertension with captopril during a twin pregnancy. *Nephron* 1985;40:498-500. • Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;41. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Guignard JP, Burgener F, Calame A. Persistent anuria in a neonate: a side effect of captopril? (abstract). *Int J Pediatr Nephrol* 1981;2:133. • Hanssens M, Keirse MJ, et al. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:128-35. • Hurault G, Lévy G. Traitement par captopril de l'hypertension artérielle sévère au cours de la grossesse. *J Gynécol Obstét Biol Reprod* 1987;16:643-8. • Lip GY, Churchil D, Beevers M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor in early pregnancy. *Lancet* 1997;350:1446-7. • Lumbers ER, Kingsford NM, et al. Acute effects of captopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, on the pregnant ewe and fetus. *Am J Physiol* 1992;262 (Regul Integrative Comp Physiol 31):R754-R60. • Martin RA, Jones KL, Mendoza A, et al. Effect of ACE inhibition on the fetal kidney: decreased renal blood flow. *Teratology* 1992;46:317-21. • Piper JM, Ray WA, Rosa FW. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Obstet Gynecol* 1992;80:429-32. • Pryde PG, Nugent CE, et al. ACE inhibitor fetopathy (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:348. • Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;41. • Robillard JE, Nakamura KT, et al. Renal hemodynamics and functional adjustments to postnatal life. *Semin Perinatol* 1988;12:143-50. • Rothberg AD, Lorenz R. Can captopril cause fetal and neonatal renal failure? *Pediatr Pharmacol* 1984;4:189-92. • Sweetman SC, Blake PS, McMcGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1198.

Fármaco		<b>CARTEOLOL, hidrocloreuro de</b>					
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, antihipertensivo, antiglaucomatoso tópico					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
D	D	D	C	C	C		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si cruza la placenta humana; sin embargo, otros bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos lo hacen.

No hay evidencias sobre el cociente de concentración de carteolol en sangre feto/materna; pero otros bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos alcanzan niveles equivalentes.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las máximas recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos.

Se informó también que la administración a ratas (dosis dependiente) aumenta la incidencia de costillas flotantes en el feto cuando recibieron 212 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH). Por otro lado, efectos fetotóxicos como aumento de las reabsorciones y disminución del peso fetal, se relacionaron en ratas a 5.264 veces la DMRH y en conejo a 1.052 veces la DMRH.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización en la mujer embarazada ni efectos adversos no teratógenos sobre el feto humano.

Por otra parte, la utilización de bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos durante el embarazo se asocia con parto pretérmino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, restricción del crecimiento intrauterino, depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial,

hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia (ver propranolol).

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato, por lo que no debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro (ver propranolol).

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible, sobre todo 2 a 3 días antes del parto con el objeto de limitar los efectos de los  $\beta$ -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo  $\beta$ -adrenérgico neonatal.

Si se utiliza cerca del término de la gestación vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;237-8. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:119. • Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;46.

Fármaco		CARVEDILOL					
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, bloqueante $\alpha/\beta$ -adrenérgico, antihipertensivo					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
C	D	D	s/d	s/d	s/d		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si cruza la placenta humana; sin embargo, como otros bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos lo hacen y por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga. Además se demostró este hecho en ratas gestantes.

La administración a ratas y conejos a 50 y 25 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) respectivamente, revelaron pérdida postimplantación en ambas especies.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización en la mujer embarazada ni efectos adversos no teratógenos sobre el feto humano.

Por otra parte, la utilización de bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos durante el embarazo se asocia con parto pretérmino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, restricción del crecimiento intrauterino, depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia (ver propranolol).

efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato, por lo que no debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro (ver propranolol).

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible, sobre todo 2 a 3 días antes del parto con el objeto de limitar los efectos de los  $\beta$ -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo  $\beta$ -adrenérgico neonatal.

Si se utiliza cerca del término de la gestación vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;237-8. • Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

<b>Fármaco</b>	<b>CELIPROLOL, hidrocloreuro de</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Simpaticolítico, bloqueante $\beta$ -adrenérgico, antihipertensivo					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim <b>B</b>	2º trim <b>D</b>	3º trim <b>D</b>	1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>C</b>	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana, aunque en menor cuantía que el propranolol y el atenolol.

La administración a ratas antes de la concepción, durante la organogénesis y en el periodo perinatal a dosis máximas de 320 mg/kg reveló que no tiene efectos teratogénicos o no teratogénicos. Similares hallazgos se reportaron cuando se administró el fármaco al conejo.

No se informó de efectos teratogénicos o de otros efectos adversos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Sin embargo, la utilización de los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos durante el embarazo se asocia con parto pretérmino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, restricción del crecimiento intrauterino, depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de

alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación, sobre el feto o sobre el neonato, por lo que no debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con él, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto, con el objeto de limitar los efectos de los  $\beta$ -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo  $\beta$ -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

No se dispone de información de estudios clínicos sobre la utilización del celiprolol en la mujer embarazada.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;266-7. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38. • Drug. Facts and Comparisons. Monograph for Celiprolol. St. Louis: Facts and Comparisons. 1992;2700. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52.

<b>Fármaco</b>	<b>CICLOPENTIAZIDA</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Diurético tiazídico					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>C</b>	1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>C</b>	
En la hipertensión arterial del embarazo: <b>D</b>						

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre

la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si el fármaco cruza la placenta humana. En general las tia-

zidas lo hacen y se identifican en sangre del cordón umbilical.

No se informó que la administración de tiazidas a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

Sin embargo, la administración de tiazidas durante el embarazo puede causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas, aumentar los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico y causar la aparición de trombocitopenia, anemia hemolítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazida).

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;396. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	<b>CICLOTIAZIDA</b>					
Grupo farmacológico	Diurético tiazídico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	C	C	C	
En la hipertensión arterial del embarazo: <b>D</b>						

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En general las tiazidas lo hacen y se identifican en sangre del cordón umbilical.

No se informó que la administración a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

Sin embargo, la administración de tiazidas durante el embarazo puede causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas, aumentar los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico o causar la aparición de trombocitopenia, anemia he-

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;408. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

molítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazida).

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto

Fármaco		CIPROFIBRATO			
Grupo farmacológico		Hipolipemiante			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En el animal de experimentación, el clofibrato - otro antilipémico del grupo del ácido fibríco - lo hace, además se acumula en la sangre fetal, posiblemente por la inmadurez del sistema enzimático necesario para su excreción.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en el feto humano, otros antilipémicos del mismo grupo, se metaboliza por glucoconjugación hepática; este sistema enzimático es inmaduro al nacer, por lo que potencialmente si el fármaco cruza la placenta humana, se puede producir acumulación neonatal.

La administración prolongada de clofibrato, a dosis

superiores a las recomendadas en el ser humano a la rata macho, se asocia con un aumento en la incidencia de nódulos hepáticos benignos, carcinomas hepáticos y tumores benignos de las células de Leydig.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos; no existen estudios adecuados.

## Recomendaciones

Los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo pre y postnatal.

Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1125.

Fármaco		CLOFIBRATO			
Grupo farmacológico		Antilipémico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga. Por otra parte, en el animal de experimentación lo hace y se acumula en sangre fetal, posiblemente por la inmadurez del sistema enzimático necesario para su excreción.

Se desconoce información sobre la farmacocinética en el feto humano. Debido a que se metaboliza por

glucoconjugación hepática y este sistema enzimático es inmaduro al nacer, potencialmente si el fármaco cruza la placenta humana, se puede producir la acumulación neonatal.

La administración a ratas a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos, aunque puede causar disminución del peso al nacer.

Sin embargo, la administración prolongada, a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano a la rata macho, se asocia con un aumento en la inciden-

cia de nódulos hepáticos benignos, carcinomas hepáticos y tumores benignos de las células de Leydig. El significado de este hecho no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se dispone de información si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos ni otros efectos fetales adversos; no existen estudios adecuados.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el emba-

razo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos.

Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

No existen informes clínicos sobre la utilización del clofibrato durante el embarazo.

Aunque no se ha demostrado que el uso del fármaco se asocie con riesgo fetales, el fabricante indica que su administración está contraindicada durante la gestación.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;345-6. • Chabra S, Kurup CKR. Maternal transport of chlorophenoxyisobutyrate at the foetal and neonatal stages of development. *Biochem Pharmacol* 1978;27:2063-5. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;43. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;74.

Fármaco		CLONIDINA			
Grupo farmacológico		Antihipertensivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	B3	B3	B3

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana. Cuando se administró a 10 mujeres gestantes a las dosis habituales de 330 mg/día, los niveles medios en sangre materna fueron de 0,46 ng/ml y en sangre del cordón umbilical de 0,41 ng/ml, relación cordón/madre de 0,89; la concentración media en líquido amniótico fue de 1,50 ng/ml.

Otro estudio que incluyó 5 mujeres gestantes con diagnóstico de preeclampsia halló una relación promedio de las concentraciones cordón/madre de 0,87, lo que confirmaría la transferencia del fármaco por la placenta.

La administración a ratas por vía oral a 1/3 de la dosis máxima diaria recomendada en el humano (DMDRH) por peso o de 1/5 DMDRH basadas en la superficie corporal, durante el período de organogénesis se asoció con aumento de las reabsorciones embrionarias; este hecho no se observó cuando el fármaco se administró posteriormente, lo que sugiere que el fármaco es teratógeno en esta especie animal.

No se informó que la administración a la mujer em-

barazada tenga efectos teratógenos; la experiencia sobre la exposición fetal al fármaco durante el 1º trimestre de la gestación es muy pequeña, no existen estudios adecuados, aunque algunas observaciones no sugieren efectos adversos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 59 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 3 (5,1%) observaron anomalías congénitas mayores de 3 esperados, de los cuales 2 fueron malformaciones cardíacas de 0,6 esperadas. No hallaron malformaciones en otras 5 categorías como labio leporino, espina bífida, polidactilia, hipospadias o defectos de reducción de miembros. Estos datos, aunque el número de observaciones es pequeño, no sugieren asociación entre la exposición durante el 1º trimestre de la gestación y las anomalías fetales.

Se publicó un caso de síndrome de Robert, tetrafo-comelia, labio leporino, paladar hendido y dismorfogénesis, en un recién nacido cuya madre había sido tratada durante todo el embarazo. Aunque este síndrome puede ser el resultado de una anomalía genética transmitida de forma autosómica recesiva, se debe considerar la posible relación entre la malformación del niño y la exposición al fármaco.

Un estudio informó que la exposición fetal no se asoció con hipotensión neonatal, anomalías en las pruebas bioquímicas sanguíneas, ni alteraciones en la exploración neurológica.

## Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado riesgos reproductivos y como no existen estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización durante

el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

La experiencia con la utilización de la clonidina durante el embarazo es muy limitada; otros fármacos hipotensores han sido más estudiados durante el embarazo, siendo preferible su utilización.

## Bibliografía

- Boutroy MJ, Gissona CR, Legagneur M. Clonidine: placentar transfer and neonatal adaption. *Early Hum Dev* 1988;17:275-86.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;356-7.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;33.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Freidman JM, Polifka JE. The effects of drugs on the fetus and nursing infant. Baltimore: The Johns Hopkins University Press. 1996;606.
- Hartikainen-Sorri AL, Hekkinen JE, Koivisto M. Pharmacokinetics of clonidine during pregnancy and nursing. *Obstet Gynecol* 1987;69:598-600.
- Horvath JS, Korda A, Child A, et al. Hypertension in pregnancy> a study of 142 women presenting before 32 weeks' gestation. *Med J Aust* 1985;143:19-21.
- Horvath JS, Phippard A, Korda A, et al. Clonidine hydrochloride-a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:634-8.
- Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;77.
- Stoll C, Levy JM, Beshara D. Roberts's syndrome and clonidine. *J Med Genet* 1979;16:486.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1127.
- Wing-Tin LN, Frelon JH, et al. Clonidine et traitement des urgences hypertensives de la femme enceinte. *Rev Franc Gynecol Obstet* 1987 ;82 :519-22.

Fármaco		CLOROTIAZIDA			
Grupo farmacológico		Diurético tiazídico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	C	C	C
En la hipertensión arterial del embarazo: <b>D</b>					

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

La clorotiazida cruza la placenta humana alcanzando rápidamente niveles en sangre fetal similares a los maternos.

La administración de 500 mg/kg/día a ratones, 60 mg/kg/día a ratas y 50 mg/kg/día a conejos, todas dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no se asocia con efectos teratógenos ni modifica la supervivencia de los fetos. El significado de este hecho no está claro, ya que las observaciones en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó que la administración de tiazidas a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 233 casos de exposición a tiazidas o a otros diuréticos relacionados durante el 1º trimestre de la gestación. Debido a que todas las madres tenían algún trastorno cardiovascular que ameritaba el consumo del fármaco, la interpreta-

ción de los datos se hace más difícil. Sin embargo, un aumento del riesgo de malformaciones fue hallado para la clortalidona (20 pacientes) y varios diuréticos tiazídicos. Cuando la exposición al fármaco se produjo en cualquier momento de la gestación, se reportaron 17.492 casos, sólo para la politiazida mostraron un leve aumento del riesgo.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 20 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 2 (10%) presentaron malformaciones congénitas de 1 esperado, incluida 1 hipospadia de ninguna esperada. No reportaron malformaciones en otras 5 categorías asignadas como malformaciones cardiovasculares, espina bífida, polidactilia o defectos de reducción de miembros. A pesar de que el número de exposiciones es pequeño, los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Numerosos investigadores consideran a los diuréticos como contraindicados durante la gestación, excepto en pacientes con enfermedades cardíacas e hipertensión crónica, ya que no previene ni altera

el curso de la enfermedad además de disminuir la perfusión placentaria.

Por otro lado, en un estudio de casos y controles sobre 4.035 gestantes tratadas por edema en el último trimestre (fueron excluidos los diagnósticos de hipertensión) fueron comparadas con 13.103 controles. Hallaron mayores tasas para la inducción y estimulación del parto, atonía uterina, presencia de meconio y mortalidad perinatal, sin embargo excepto esta última variable todas resultaron estadísticamente significativas.

Las tiazidas son fármacos que pueden causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas. Las observaciones sobre este hecho durante el embarazo son contradictorias, mientras que algunos investigadores lo comprobaron, otros no lo hicieron.

Los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico aumentan en las mujeres tratadas con diuréticos tiazídicos cerca del término del embarazo.

Se informó también la aparición de trombocitopenia en los nacidos de madres tratadas con tiazidas durante el embarazo, el mecanismo se desconoce, aunque parece tratarse de una reacción impredecible e idiosincrásica.

La administración de tiazidas a la madre se puede asociar con anemia hemolítica en el neonato o alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico del nacido.

Aunque se sugirió que este grupo de fármacos se asocia con un aumento en el riesgo de ictericia neonatal, este hecho no se confirmó.

### Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

El uso de los diuréticos durante el embarazo es un tema controvertido. Se conoce que la preeclampsia se asocia con reducción del volumen plasmático y que el pronóstico es peor en la mujer con hipertensión crónica que no realiza una expansión adecuada del mismo; no se conoce si este hecho mantiene una relación causa-efecto. La mujer que sigue un tratamiento con diuréticos desde el comienzo del embarazo tiene un aumento del volumen de sangre menor que en el embarazo normal.

Esta observación teórica es contrapuesta por la experiencia de numerosos estudios clínicos controlados en que el uso profiláctico de diuréticos en la mujer normotensa durante el embarazo no se asocia con una mayor morbilidad o mortalidad perinatal. Un metaanálisis de nueve ensayos clínicos randomizados, incluyendo más de 7.000 pacientes, indican una menor tendencia de estas mujeres al edema e hipertensión y confirma la ausencia de efectos adversos sobre el feto.

A partir de estas observaciones teóricas no se recomienda la utilización de los diuréticos durante el embarazo, excepto en paciente con enfermedad cardíaca, ya que no previenen ni modifican el curso de la enfermedad hipertensiva inducida por la gestación.

Sin embargo, si están indicados, parecen ser fármacos seguros y eficaces, que pueden potenciar la respuesta de otros hipotensores y que no están contraindicados durante el embarazo, salvo cuando existe un descenso del flujo sanguíneo útero-placentario (preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino).

### Bibliografía

- Anderson GG, Hanson TM. Chronic fetal bradycardia: possible association with hypokalemia. *Obstet Gynecol* 1974;44:896-8.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;286-90.
- Christianson R, Page EW. Diuretic drugs and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1976;48:647-52.
- Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J* 1985;290:17-23.
- Crosland D, Flowers C. Chlorothiazide and its relationship to neonatal jaundice. *Obstet Gynecol* 1963;22:500-4.
- Esbenshade JH Jr, Smith RT. Thiazides and pregnancy: a study of carbohydrate tolerance. *Am J Obstet Gynecol* 1965;92:270-1.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Garnet J. Placental transfer of chlorothiazide. *Obstet Gynecol* 1963;21:123-5.
- Goldman JA, Neri A, Ovadia J, et al. Effect of chlorothiazide on intravenous glucose tolerance in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:556-60.
- Harley JD, Robin H, Robertson SE. Thiazide-induced neonatal haemolysis? *Br Med J* 1964;1:696-7.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:371-3.
- Lammintausta R, Erkkola R, Eronen M. Effect of chlorothiazide treatment of renin-aldosterone system during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1978;57:389-92.
- Pritchard JA, Walley PJ. Severe hypokalemia due to prolonged administration of chlorothiazide during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1961;81:1241-4.
- Rodríguez SU, Leikin SL, Hiller MC. Neonatal thrombocytopenia associated with ante-partum administration of thiazide drugs. *N Engl J Med* 1964;270:881-4.
- Senior B, Slone D, Shapiro S, et al. Benzothiadiazides and neonatal hypoglycaemia. *Lancet* 1976;2:377.
- Sibai BM, Grossman RA, Grossman HG. Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long-term hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:831-5.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1130.

Fármaco		CLORTALIDONA			
Grupo farmacológico		Diurético tiazídico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	C	C	C

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En general las tiazidas lo hacen y se identifican en sangre del cordón umbilical.

No se informó que la administración de tiazidas a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 233 casos de exposición a tiazidas o a otros diuréticos relacionados durante el 1º trimestre de la gestación. Debido a que todas las madres tenían algún trastorno cardiovascular que ameritaba el consumo del fármaco, la interpretación de los datos se hace más difícil. Sin embargo, un aumento del riesgo de malformaciones fue hallado para la clortalidona (20 pacientes) y varios diuréticos tiazídicos. Cuando la exposición al fármaco se produjo en cualquier momento de la gestación, se reportaron 17.492 casos, y sólo para la politiazida mostraron un leve aumento del riesgo.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 48 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 2 (4,2%) nacieron con malformaciones congénitas de 2 esperados, incluidos 1 malformación cardiovascular de 0,5 esperadas. No reportaron malformaciones en otras 5 categorías asignadas como espina bífida, polidactilia, hipospadias o defectos de reducción de miembros. A pesar de que el número de exposiciones es pequeño, los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Se informó que la administración de tiazidas durante el embarazo puede causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas, aumentar los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico, así como causar la aparición de trombocitopenia, anemia hemolítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazida).

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

El uso de los diuréticos durante el embarazo es un tema controvertido. Se conoce que la preeclampsia se asocia con reducción del volumen plasmático y que el pronóstico es peor en la mujer con hipertensión crónica que no realiza una expansión adecuada del mismo; no se conoce si este hecho mantiene una relación causa-efecto. La mujer que sigue un tratamiento con diuréticos desde el comienzo del embarazo realiza un aumento del volumen de sangre menor de la que ocurre en el embarazo normal.

Esta observación teórica es contrapuesta por la experiencia de numerosos estudios clínicos controlados en que el uso profiláctico de diuréticos en la mujer normotensa durante el embarazo no se asocia con una mayor morbilidad o mortalidad perinatal. Un metaanálisis de nueve ensayos clínicos randomizados, incluyendo más de 7.000 pacientes, indicó una menor tendencia de estas mujeres al edema e hipertensión y confirmó la ausencia de efectos adversos sobre el feto.

A partir de estas observaciones teóricas no se recomienda la utilización de los diuréticos durante el embarazo, excepto en paciente con enfermedad cardíaca, ya que no previenen ni modifican el curso de la enfermedad hipertensiva inducida por la gestación.

Sin embargo, si están indicados, parecen ser fármacos seguros y eficaces, que pueden potenciar la respuesta de otros hipotensores y que no están contraindicados durante el embarazo, salvo cuando existe un descenso del flujo sanguíneo útero-placentario (preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino).

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;299. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:371-3. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;85.

Fármaco	COLESTIPOL, <i>hidrocloruro de</i>					
Grupo farmacológico	Antilipémico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
<b>B</b>	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>B2</b>	<b>B2</b>	<b>B2</b>	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. Sin embargo, dado que no se absorbe a nivel intestinal no cabe esperar que exista paso placentario tras la administración del fármaco por vía oral a la madre.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no produce efectos teratogénicos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos; no existen estudios adecuados.

Debido a las acciones similares a la colestiramina, se considera que luego de su administración por largo tiempo pueden producir alteraciones en la absorción intestinal de las vitaminas liposolubles A, D, E y K, con la colestiramina sólo en casos excepcionales se informó de deficiencia vitamínica. Sin embargo, la deficiencia de vitamina K y la hipoprotrombinemia pueden ser evitadas o tratadas con la administración de fitomenadiona.

Se informó además que la administración durante períodos prolongados reduce los folatos séricos y eritrocitarios, por lo que se deben administrar suplementos de folatos.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;382-3. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;88. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1131-2. • Webster HD, Bollert JA. Toxicologic, reproductive and teratologic studies of colestipol hydrochloride: A new bile acid sequestrant. Toxicol Appl Pharmacol 1974;28:57-65.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

El fármaco sólo debe ser utilizado cuando sea necesario o los beneficios posibles superen a los riesgos potenciales (ver colestiramina).

Si es necesario utilizar un fármaco hipolipemiantes durante la gestación, los sequestrantes de los ácidos biliares como el hidrocloruro de colestipol, se pueden utilizar como tratamiento coadyuvante a la dieta. Como estos fármacos no se absorben a nivel intestinal, cabe esperar que cuando se utilizan a las dosis habituales no tengan efectos adversos sobre el feto, pero no existen estudios adecuados.

Sin embargo, es necesario considerar que pueden interferir con la absorción intestinal de las vitaminas liposolubles, incluso cuando se realiza una suplementación farmacológica.

Fármaco		<b>COLESTIRAMINA</b>			
Grupo farmacológico		Antilipémico			
FDA			CERP (*)		
1º trim <b>B</b>	2º trim <b>B</b>	3º trim <b>B</b>	1º trim <b>B2</b>	2º trim <b>B2</b>	3º trim <b>B2</b>

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si el fármaco cruza la placenta humana. Sin embargo, dado que no se absorbe a nivel intestinal no cabe esperar que exista paso placentario tras la administración del fármaco por vía oral a la madre.

La administración a ratas y conejos a dosis mayores de 2g/kg/día no tiene efectos teratógenos ni otros efectos fetales adversos.

Se publicó el uso del fármaco en 7 mujeres gestantes con enfermedad inflamatoria intestinal; 1 recién nacido pretérmino y 1 pequeño para la edad gestacional. Sin embargo en ambos casos los autores consideraron que la enfermedad materna pudo haber estado relacionada con el resultado perinatal.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 4 fueron expuestos durante el 1º trimestre y 33 en cualquier momento del embarazo; no se registraron malformaciones congénitas.

En pacientes que reciben dosis altas durante largo tiempo, se pueden producir alteraciones en la absorción intestinal de las vitaminas liposolubles A, D, E y K; pero sólo en casos excepcionales se informó de deficiencia vitamínica. Sin embargo, la deficiencia de vitamina K y la hipoprotrombinemia pueden ser evitadas o tratadas con la administración de fitomenadiona.

Se reportó el caso de una mujer tercigesta, de 31 años tratada con el fármaco a dosis de 8 gr/día desde la semana 19 de gestación por colestásis intrahepática del embarazo. A la semana 22 se duplica la dosis y 4 semanas más tarde evidencia ictericia clínica; en la semana 29 es internada por disminución de los movimientos fetales. Una semana más tarde la evaluación ecográfica reveló hematoma subdural bilateral

con hidrocefalia y hepatomegalia. La madre presentó niveles de protrombina elevados pero que respondieron a dos dosis intravenosas de vitamina K. A la semana 31 nace una niña de 1.660 gr que fallece a los 15 minutos de vida. Los autores consideran que tanto la exposición al fármaco como la enfermedad materna podrían haber estado involucradas en la deficiencia de vitamina K.

Se informó además que la administración durante periodos prolongados reduce los folatos séricos y eritrocitarios, por lo que se deben administrar suplementos de folatos.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

El fármaco sólo debe ser utilizado cuando sea necesario o los beneficios posibles superen a los riesgos potenciales.

Si es necesario utilizar un fármaco hipolipemiantes durante la gestación, los sequestrantes de los ácidos biliares como la colestiramina, se pueden utilizar como tratamiento coadyuvante a la dieta. Como estos fármacos no se absorben a nivel intestinal, cabe esperar que cuando se utilizan a las dosis habituales no tengan efectos adversos sobre el feto, pero no existen estudios adecuados.

Sin embargo, es necesario considerar que pueden interferir con la absorción intestinal de las vitaminas liposolubles, incluso cuando se realiza una suplementación farmacológica.

## Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1997. Bethesda, MD: American Society of health System Pharmacists, 1997:1330-4.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:300-1.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006:43.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fedorkow DM, Persaud D, Nimrod CA. Inflammatory bowel disease: a controlled study of late pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1989;160:998-1001.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992:89.
- Sadler LC, Lane M, North R. Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1995;102:169-70.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1132-3.

Fármaco		<b>DESLANÓSIDO</b>				
Grupo farmacológico		Glucósido digitálico				
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	BI	BI	BI	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración de los glucósidos digitálicos al animal de experimentación no tiene efectos adversos teratogénos y no teratogénos.

No se informó que la administración de este grupo de fármacos a la mujer embarazada tenga efectos teratogénos; no existen estudios adecuados.

Sin embargo, un gran número de mujeres embarazadas fueron tratadas con preparados digitálicos sin que

se observaran observar efectos adversos sobre le feto (ver digoxina).

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación no indican efectos peligrosos directos o indirectos, en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

Si es necesario utilizar un glucósido digitálico durante el embarazo, se recomienda la digoxina.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;440. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1135.

Fármaco		<b>DEXTROTIROXINA sódica</b>				
Grupo farmacológico		Antilipémico				
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	BI	BI	BI	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un dextroisómero de la levotiroxina y no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Cruza la placenta humana y sus niveles son menores (9%) en sangre fetal que en sangre materna.

La administración al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos; no existen estudios adecuados.

## Recomendaciones

Los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación, o el desarrollo pre y postnatal.

Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Aunque no se ha demostrado que se asocie con riesgos fetales durante el embarazo, el fabricante indica que su uso está contraindicado durante la gestación.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;451-2. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kearns JE, Hutson W. Tagged isomers and analogues of thyroxine (their transmission across the human placenta and other studies. J Nucl Med 1963;4:453-61.

Fármaco		DIAZÓXIDO			
Grupo farmacológico		Antihipertensivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	C	C	C

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

### Efectos sobre el embarazo

El fármaco cruza con rapidez la placenta, alcanzando niveles en sangre fetal similares a los maternos. El paso transplacentario se consideró el responsable de bajas concentraciones inapropiadas de insulina en un niño cuya madre había recibido 150 mg/día del fármaco durante 47 días antes del parto.

La administración a ratas, conejos y perros a dosis diarias de 30, 21 y 10 mg/kg respectivamente, se asoció con reducción de la supervivencia de recién nacidos así como restricción del crecimiento fetal.

La administración en émbolo de 150 a 300 mg ó 5 mg/kg de peso durante 10-30 segundos a la mujer embarazada con crisis hipertensiva puede producir hipotensión materna. Un estudio informó que tras la administración se produjo un descenso de la tensión arterial materna hasta el extremo de causar un estado clínico de choque y poner en peligro la perfusión placentaria. Otros informes señalaron la aparición de bradicardia fetal transitoria después de un rápido e importante descenso de la tensión arterial materna. Incluso se informó un caso de hipotensión materna fatal.

Algunas respuestas hipotensoras graves están relacionadas con los efectos potenciadores de otros fármacos, como hidralazina, metildopa o reserpina, administrados antes o después del diazóxido.

La administración de dosis bajas, en forma de minibolo de 30 mg cada 1 a 2 minutos en mujeres embarazadas con hipertensión grave puede ser tan eficaz como la pauta habitual, pero se asocia con una menor incidencia de efectos adversos.

Por otra parte, inhibe las contracciones uterinas, cuya intensidad y duración depende de la dosis.

La retención de agua y sodio por un lado o hiperglucemia materna y neonatal sin cetoacidosis por el

otro, son efectos secundarios frecuentemente observados tras la administración por vía intravenosa a la madre; en general, los niveles de glucosa retornan a la normalidad en 24 horas, aunque se observó la aparición de hiperglucemia neonatal persistente.

La administración por vía oral a la mujer embarazada durante varias semanas, se puede asociar con alopecia en el recién nacido, hipertrichosis lanuginosa y retraso de la edad ósea. Se describió alopecia en 4 niños nacidos de madres que habían recibido tratamiento a largo plazo durante el embarazo; en la última exploración realizada a los 5 meses y al año de vida los mismos seguían en parte presentando alopecia. Sin embargo, otros informes no comunican tal hecho.

### Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Como el diazóxido causa retención de agua y sodio, se aconseja su administración simultánea con furosemida; sin embargo la administración de diuréticos potentes en gestantes con preeclampsia e hipovolemia probablemente no es aconsejable.

Además, al inhibir las contracciones uterinas y la terminación del embarazo forma parte del tratamiento de la crisis hipertensiva grave, se debe administrar oxitocina para inducir el parto si se considera la vía vaginal y controlar la glucemia materna y neonatal, por el efecto hiperglucemiante del fármaco.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;459-60. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;33. • Dudley DK. Minibolus diazoxide in the management of severe hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1985;151:196-200. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Henrich WL, Cronin R, et al. Hypotensive sequelae of diazoxide and hydralazine therapy. JAMA 1977;237:264-5. • Landesman R, Adeodato de Souza FJ, Countinho EM, et al. The inhibitory effect of diazoxide in normal term labor. Am J Obstet Gynecol 1969;103:430-3. • Milner RD, Chouksey SK. Effects of fetal exposure to diazoxide in man. Arch Dis Child 1972;47:537-43. • Milsap RL, Auid PA. Neonatal hyperglycemia following maternal diazoxide administration. JAMA 1980;243:144-5. • Morris JA, Arce JJ, Hamilton CJ, et al. The management of severe preeclampsia and eclampsia with intravenous diazoxide. Obstet Gynecol 1977;49:675-80. • Neuman J, Weiss B, Rabelio Y, et al. Diazoxide for the acute control of severe hypertension complicating pregnancy: a pilot study. Obstet Gynecol 1979;53(Suppl):50S-5S. • Paulsian R. Diazoxide. Int Anesthesiol Clin 1978;16:201-36. • Pohl JEF, Thurston H, et al. Successful use of oral diazoxide in the treatment of severe toxemia of pregnancy. Br Med J 1972;2:568-70. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;97. • Smith MJ, Aynsley Green A, Redman CW. Neonatal hyperglycaemia alter prolonged maternal treatment with diazoxide. BMJ 1982;284:1234. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1135-6.

Fármaco		DIGITOXINA			
Grupo farmacológico		Glucósido digitálico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	B1	B1	B1

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

Tras la administración a la madre por vía oral el comienzo de acción ocurre en 30-120 minutos y su acción máxima en 4-12 horas. Los efectos terapéuticos persisten de 2 a 3 semanas después de interrumpir la administración del fármaco en pacientes digitalizados. Existen grandes variaciones individuales entre los niveles plasmáticos de los glucósidos digitálicos con una dosis específica y en los niveles plasmáticos asociados con efectos terapéuticos o tóxicos. Una concentración específica puede ser terapéutica o tóxica en un paciente, en función de otros factores independientes de la dosis.

La farmacocinética de otros glucósidos digitálicos como la digoxina durante el embarazo se caracteriza por una mayor eliminación y una vida media más corta. Por esta razón, la dosis para conservar los niveles terapéuticos suele ser mayor durante el embarazo.

La digitoxina cruza la placenta humana.

Cuando la madre está siendo tratada el fármaco, la cantidad de digoxina que se puede recuperar del feto parece depender de la edad de la gestación; al final del 1º trimestre sólo se recupera el 0,05-0,10% de la dosis, mientras que a la semana 34 de gestación se recupera el 0,85%.

La administración de los glucósidos digitálicos al animal de experimentación no tiene efectos teratogénos, ni efectos adversos fetales no teratogénos.

No se informó que la administración a la mujer em-

barazada tenga efectos teratogénos; no existen estudios adecuados.

Un gran número de mujeres embarazadas han sido tratadas con preparados digitálicos sin observar efectos adversos sobre el feto (ver digoxina).

Se reportó el caso de una gestante del 8º con sobredosis, quien consumió aproximadamente 8,9 mg del fármaco en una sola toma y el nacimiento ocurrió 4 días después de la exposición. El recién nacido demostró efectos cardíacos debidos a los digitálicos y falleció a los 3 días de vida por anoxia intrauterina prolongada.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Sólo debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar un glucósido digitálico durante el embarazo se recomienda la utilización de la digoxina.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;482. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;29. • Fabre González E, González de

Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Okita GT, Plotz EF, Davis ME. Placental transfer of radioactive digitoxin in pregnant women and its fetal distribution. *Cir Res* 1956;4:376-80. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;102. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:116-7. • Sherman JL jr, Locke RV. Transplacental neonatal digitalis intoxication. *Am J Cardiol* 1960;6:834-7. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1137.

Fármaco		<b>DIGOXINA</b>			
Grupo farmacológico		Glucósido digitalico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	A	A	A

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

Tras la administración oral los niveles séricos más altos se alcanzan en 30-120 minutos y los efectos máximos aparecen en 6-8 horas. Después de su administración por vía intravenosa, el comienzo de acción ocurre a los 30 minutos y los efectos máximos en 4-6 horas. Los efectos farmacológicos pueden persistir 3-4 días después de interrumpir la administración en pacientes digitalizados.

La farmacocinética durante el embarazo se caracteriza por una mayor eliminación y una vida media más corta. Por esta razón, la dosis para conservar los niveles terapéuticos suele ser mayor durante el embarazo.

Se observó cómo con la misma dosis del fármaco, los niveles en suero son menores al término del embarazo, que semanas después del parto. Este hecho puede ser debido a la mayor eliminación renal del fármaco según progresa la gestación. Existen importantes variaciones individuales en la biodisponibilidad y sensibilidad, lo que obliga a calcular la dosis apropiada en función del peso corporal, función renal, enfermedades subyacentes o medicaciones asociadas.

Por otra parte, cruza la placenta humana por difusión simple. En fetos con anasarca la transferencia placentaria puede disminuir. Los niveles en sangre fetal varían desde menos de 40% hasta más de 90% de los niveles en sangre materna. La mayor concentración en la segunda mitad del embarazo se encuentra en el corazón.

La reactividad cruzada de sustancias endógenas similares a la digoxina (SESD) cuando se realiza su inmunocuantificación, dificulta la interpretación de los datos sobre los niveles séricos materno-fetales y el análisis de su transferencia placentaria. La presencia de SESD puede causar niveles altos de digoxina falsos en pacientes tratadas con el fármaco, así como concentraciones detectables en personas que no están siendo tratadas con glucósidos digitalicos.

En un estudio, altas concentraciones de inmunoreactividad similar a la SESD en la sangre del cordón umbilical sugirieron que podrían ser sintetizadas durante el parto, en cuyo caso la transferencia placentaria de digoxina podría ser sobreestimada.

Otro autor midió los niveles del fármaco por radioinmunoensayo en sangre de la vena umbilical en 11 fetos sanos cuyas madres habían recibido el fármaco. Los hallazgos de una alta correlación entre las concentraciones materna y fetal, junto con la incapacidad para demostrar SESD en la mayoría de los fetos sanos, apoyan la premisa del paso transplacentario bajo estas circunstancias. También señaló la existencia de una alta unión placentaria al fármaco.

Por su parte, un informe describió la administración del fármaco marcada con tritio a 7 mujeres embarazadas antes de la interrupción voluntaria del embarazo; observaron su rápida transferencia placentaria y alta unión al tejido placentario, pero también una baja unión con el tejido miocárdico a esta edad de la gestación.

Se observó que en los fetos sanos los niveles de SESD son menores que en los fetos con anomalías cardíacas cuyas madres reciben el fármaco. Sin embargo, la concentración fetal de digoxina inmunorreactiva en los fetos con anomalías cardíacas son similares tanto cuando las madres reciben o no digoxina. Es posible que la digoxina medida en los fetos tratados pueda corresponder a SESD y que sólo una pequeña parte administrada a la madre llegue al feto enfermo.

La administración de los glucósidos digitalicos al animal de experimentación a dosis terapéuticas no tiene efectos teratogénos ni fetotóxicos.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratogénos; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 34 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 1 (2,9%) observaron anomalías congénitas mayores de 1 esperada. Aunque el número de exposiciones

es pequeño, los datos no sugieren asociación entre la exposición y las anomalías fetales.

Un gran número de mujeres embarazadas fueron tratadas con preparados digitálicos sin que se hayan observado efectos adversos sobre el feto.

Por otra parte, se sugirió que los glucósidos digitálicos pueden afectar el transporte placentario de aminoácidos a través de la placenta y provocar restricción del crecimiento intrauterino en los nacidos de madres tratadas con digitálicos. Sin embargo, la enfermedad materna subyacente que generó el uso de este tipo de fármacos podría también ser la causante de este efecto.

Alternativamente se observó que en mujeres bajo tratamiento de larga duración con digitálicos, el comienzo del parto es más precoz y su duración menor que en los controles, sugiriendo que el bajo peso al nacer es secundario a la premadurez relativa y no al retraso en el crecimiento; estos efectos se atribuyeron a una acción directa de los digitálicos sobre el miometrio.

Otros estudios observaron que la digoxina no modifica la duración de la gestación ni del parto.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de

alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Sin embargo, el fármaco ha sido utilizado en un gran número de mujeres durante el embarazo; a dosis terapéuticas no se informó de ningún efecto peligroso para el curso de la gestación, ni para la salud del feto y del neonato.

Por su eficacia y relativa ausencia de efectos adversos cuando se utilizan de forma adecuada, los glucósidos digitálicos son fármacos seguros durante el embarazo. Las indicaciones son las mismas que en ausencia de gestación.

Es necesario recordar que los cambios fisiológicos del embarazo pueden ser la causa de que sean necesarias dosis más altas para mantener los niveles terapéuticos.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;482.
- Chan V, Tse TF, Wong V. Transfer of digoxin across the placenta and into breast milk. Br J Obstet Gynecol 1978;85:605-9.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;29.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- González AR, Phelps SJ, et al. Digoxin-like immunoreactive substance in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1987;157:660-4.
- Ho PC, Chen TY, Wong V. The effect of maternal cardiac disease and digoxin administration on labour, fetal weight and maturity at birth. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1980;20:24-7.
- Ito S, Magee L, Smallhorn J. Farmacoterapia de las arritmias fetales. Clin Perinatol 1994;3:549-77.
- Lupoglazoff JM, Jacqz Aigrain E, Guyot B, et al. Endogenous digoxin-like immunoreactivity during pregnancy and at birth. Br J Clin Pharmacol 1993;35:251-4.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;103.
- Rogers MC, Willerson JT, et al. Serum digoxin concentrations in the human fetus, neonate and infant. N Engl J Med 1972;287:1010-3.
- Saarikowski S. Placental transfer and fetal uptake of 3H digoxin in humans. Br J Obstet Gynaecol 1976;83:879-84.
- Sherman JL, Lock RU. Transplacental neonatal digitalis intoxication. Am J Cardiol 1960;6:834-7.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1137-42.
- Weaver JB, Pearson JF. Influence of digitalis on onset and duration of labour in women with cardiac disease. BMJ 1973;3:519-20.
- Weiner CP, Landas S, Persoon TJ. Digoxin-like immunoreactive substance in fetuses with and without cardiac pathology. Am J Obstet Gynecol 1987;157:368.
- Younis JS, Granat M. Insufficient digoxin transfer in severe hydrops fetalis. Am J Obstet Gynecol 1987;157:1268-9.

Fármaco	<b>DILTIAZEM, hidrocloruro de</b>					
Grupo farmacológico	Bloqueante de los canales del calcio (dihidropiridinas)					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	B3	B3	B3	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacociné-

tica en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratones, ratas y conejos a 5-10

veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano causa aumento en la incidencia de anomalías esqueléticas fetales y tiene efectos embriocidas y fetocidas, produciendo aumento en la incidencia de muertes fetales. En el feto de oveja inhibe las contracciones vesicales aumentando el volumen de orina residual.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 27 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 4 (14,8%) observaron anomalías congénitas mayores de 1 esperada, 2 de ellas malformaciones cardiovasculares de 0,3 esperados. No se informó de otras malformaciones en 5 categorías como leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Aunque el número de exposiciones es pequeño, los datos sugieren una asociación entre la exposición y anomalías cardiovasculares, pero otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

Se describió el caso de una mujer de 34 años con isquemia miocárdica que recibió 60 mg 4 veces por día del fármaco además de 20 mg 4 veces por día de nitrato de isosorbide desde el primer mes de la gestación hasta la finalización a las 37 semanas. Nacieron gemelos

aparentemente sanos hasta los 6 meses de vida.

Otro estudio multicéntrico de cohortes analizó 78 mujeres, 81 seguimientos, 3 pares de gemelos, que recibieron durante el 1º trimestre bloqueantes de los canales de calcio, entre ellos el fármaco en el 13% de los casos. Al compararlos con los controles no se evidenció aumento del riesgo de malformaciones congénitas.

Con la excepción de estos datos, no se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos o efectos adversos fetales no teratógenos.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos. El fármaco sólo se debe utilizar cuando los beneficios justifiquen los posibles riesgos fetales.

Si es necesario utilizar un fármaco de este grupo, es preferible seleccionar otra droga sobre la que se tenga mayor experiencia como el nifedipina.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;486-8.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;40.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Kogan BA, Iwamoto HS. Lower urinary tract function in the sheep fetus: studies of autonomic control and pharmacologic responses of the fetal bladder. J Urol 1989;141:1019-24.
- Lubbe WF. Used of diltiazem during pregnancy. N Z Med J 1987;100:121.
- Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospective, multicenter cohort study. Am J Obstet Gynecol 1996;174:823-8.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;104.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapeutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1142-5.

Fármaco		<b>DISOPIRAMIDA</b>					
Grupo farmacológico		Antiarrítmico					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
C	C	C	C	C	C		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana y se identifica en sangre fetal.

En una madre con episodios de taquicardia supraventricular paroxística tratada con 200 mg cada 8 horas, los niveles del fármaco en la sangre del cordón fueron 39% de los observados en sangre materna de 0,9µg/ml. En otro estudio la relación feto/madre fue de 0,78, cuando los niveles plasmáticos maternos se encontra-

ban dentro del rango terapéutico de 2,0- 5,0 µg/ml.

La administración a ratas a 20 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano (DRH) observó efectos tóxicos maternos como disminución de la ganancia de peso por disminución de la ingesta de alimentos, efectos embriotóxicos como disminución de los sitios de implantación y efectos fetotóxicos como disminución del crecimiento y de la supervivencia de las crías.

Por su parte, la administración a conejos a 5 veces la

DRH produjo aumento de las reabsorciones.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Un estudio a doble ciego comparado con placebo que incluyó 20 mujeres hospitalizadas para la inducción del parto confirmó que el fármaco inducía contracciones uterinas. De las 10 gestantes en el grupo de casos que tomaban 150 mg del fármaco cada 6 horas durante 48 horas, iniciaron sus contracciones y el parto se produjo a las 8 horas.

Se comunicó un caso de aparición de contracciones uterinas durante el 3º trimestre de la gestación, en una mujer con prolapso de la válvula mitral que fue expuesta a 300 mg por vía oral, las que aparecieron una hora después sin sangrado vaginal ni modificaciones cervicales. Posteriormente la dosis de seguimiento fue de 100 o 150 mg cada 6 horas. Las contracciones persistieron hasta 24 horas después de interrumpir el tratamiento.

Por otro lado, se describió el caso de una gestante

que utilizó el fármaco a dosis de 200 mg dos veces por día durante las semanas 18 y 19, no se reportó asociación con contracciones uterinas ni otros efectos adversos tanto en la madre como en el feto.

Se desconoce el mecanismo de este aparente efecto estimulante sobre el miometrio, pero obligaría a un adecuado control materno-fetal si el fármaco se utiliza durante el embarazo.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

La experiencia durante el embarazo es muy escasa y limitada a casos aislados, además puede estimular la actividad contráctil uterina, razones por la que no se puede recomendar su uso como fármaco de primera elección.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;499-5001.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;29.
- Echizen H, Nakura M, Saotome T, et al. Plasma protein binding of disopyramide in pregnant and postpartum women, and in neonates and their mothers. Br J Clin Pharmacol 1990;29:423-30.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Leonard RF, Braun TE, Levy AM. Initiation of uterine contractions by disopyramide during pregnancy. N Engl J Med 1978;299:84-5.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;106.
- Shaxted EJ, Mitton PF. Disopyramide in pregnancy: A case report. Cur Med Res Opin 1979;6:70-2.
- Stokes IM, Evans J, Stone M. Myocardial infarction and cardiac arrest in the second trimester followed by assisted vaginal delivery under epidural analgesia at 38 weeks gestation. Case report. Br J Obstet Gynaecol 1984;91:197-8.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1147.
- Tadmor OP, Keren A, Rosenak D, et al. The effect of disopyramide on uterine contractions during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990;162:482-6.

Fármaco	<b>DOBUTAMINA, hidrocloreuro de</b>					
Grupo farmacológico	Simpaticomimético (adrenérgico)					
	FDA			CERP (*)		
	1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>BI</b>	<b>BI</b>	<b>BI</b>

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos.

Sólo se dispone de información sobre un caso de infarto agudo de miocardio en un gestación de 18

semanas en que el fármaco se utilizó durante un corto periodo de tiempo sin efectos adversos.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación no indican efectos peligrosos directos o indirectos, en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

La dobutamina durante el embarazo está indicada en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer, como el shock cardiogénico, traumático o hipovo-

lémico. En estas indicaciones parece tratarse de un fármaco seguro y eficaz, aunque la experiencia es muy limitada.

## Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Dobutamine hydrochloride. Section 12:12. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:717-8. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;502-3. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;39. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Stokes IM, Evans J, Stone M. Myocardial infarction and cardiac arrest in the second trimester followed by assisted vaginal delivery under epidural analgesia at 38 weeks gestation. Case report. Br J Obstet Gynaecol 1984;91:197-8.

Fármaco		DOPAMINA, <i>hidrocloruro de</i>					
Grupo farmacológico		Simpaticomimético (adrenérgico)					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
C	C	C	B2	B2	B2		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana.

La administración de 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  a ovejas gestantes cerca del término les causa aumento significativo del flujo sanguíneo uterino, mientras que a 8-16  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  las respuestas son muy variables. En primates se asocia con el aumento de la resistencia vascular uterina y con el descenso de la perfusión útero-placentaria.

Como consecuencia de este hecho se recomendó que el fármaco no debe ser administrado a gestantes con preeclampsia grave o eclampsia, aunque su uso en estas situaciones clínicas no se asoció con efectos adversos sobre el feto.

La experiencia con el uso del fármaco durante el embarazo humano es muy escasa. Se utilizó para corregir la hipotensión post-espinal antes de la cesárea con eficacia similar a la efedrina y sin efectos adversos sobre la puntuación del test de Apgar o la gasometría neonatal.

Otros informes revelan que utilizaron en la preven-

ción de insuficiencia renal en 6 gestantes con preeclampsia, con efectos beneficiosos en un número limitado de casos y sin efectos adversos sobre el feto.

Por otro lado, el uso de bajas dosis, 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  durante el parto mejora el flujo urinario en el post-parto de la mujer con preeclampsia con oliguria que no responde a la carga hídrica sin afectar negativamente a la tensión arterial o a la frecuencia del pulso.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

La dopamina durante el embarazo está indicada en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer, como el shock cardiogénico, traumático o hipovolémico. En estas indicaciones parece tratarse de un fármaco seguro y eficaz, aunque la experiencia es muy limitada.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;509-10. • Clark RB, Brunner JA. Dopamine for the treatment of spinal hypotension during cesarean section. Anesthesiology 1980;53:514-7. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;31. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fishburne JJ Jr, Dormer KJ, Payne GG, et al. Effects of amrinone and dopamine on uterine blood flow and vascular responses in the gravid baboon. Am J Obstet Gynecol 1988;158:829-37. • Gerstner G, Grunberger W. Dopamine treatment for prevention of renal failure in patients with severe eclampsia. Clin Exp Obstet Gynecol 1980;7:219-22. • Grunberger W, Szalay S. Uterine and systemic vascular responses to dopamine in pregnant ewes. Arch Gynecol 1983;233:259. • Mantel GD, Makin JD. Low dose dopamine in postpartum pre-eclamptic women with oliguria: a double-blind, placebo controlled, randomised trial. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:1180-3. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1150-1.

Fármaco	<b>ENALAPRIL</b>					
Grupo farmacológico	Antihipertensivo, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)					
	FDA			CERP (*)		
	1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
	C	D	D	B3	X	X

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Comienza la acción hipotensora a la hora de su administración, alcanzando su actividad máxima a las 4-6 horas y sus efectos persisten durante 24 horas. Tanto el comienzo como la duración de la acción son más lentos y más prolongados que los del captopril. Cruza la placenta humana.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en el feto humano; sin embargo parece ser que los IECA alcanzan niveles en sangre fetal suficientes como para inhibir a la enzima convertidora de la angiotensina, ya que en neonatos de madres tratadas con estos fármacos, la actividad plasmática de esta enzima estaba completamente anulada al nacer, mientras que la actividad y la concentración de la renina en plasma estaban aumentadas.

La administración a ratas a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano observó osificación craneal incompleta, cuando se administró 1.200 mg/kg de peso ocurrió descenso del peso al nacer, hecho que no se observó si las ratas reciben un suplemento de cloruro sódico. En conejos tratados con 1 mg/kg/día produjo efectos fetotóxicos y toxicidad materna, que no se observó cuando recibieron de 3-10 mg/kg/día con un suplemento de cloruro sódico, pero que aparecen a dosis de 30 mg/kg/día incluso si son suplementados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 40 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 4 (10%) observaron anomalías congénitas mayores de 2 esperados, incluyendo (encontradas/esperadas) 2/0,4 malformaciones cardiovasculares y 1/0,1 poliactilia. No se observó anomalías en otras categorías como labio leporino, espina bífida, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

La exposición fetal a los IECA se asocia con aumento de la morbimortalidad fetal y neonatal. La información disponible indica que los efectos adversos no aparecen cuando la exposición intrauterina al fármaco está limitada al 1º trimestre del embarazo.

Estos datos fueron corroborados por dos estudios, uno de ellos reportó 19 gestaciones expuestas a IECA, 10 al enalapril. En 8 casos se interrumpió el consumo durante el 1º trimestre y en los dos restantes a la semana 15 y 16 respectivamente. No evidenciaron malformaciones congénitas ni alteraciones renales en los recién nacidos.

El otro estudio incluyó 21 gestaciones expuestas a IECA, recogidas del registro de nacimientos de Dinamarca entre los años 1991 a 1996. La exposición se produjo en promedio a las 8 semanas (rango de 5 a 15) sin que se evidencien complicaciones neonatales atribuibles al fármaco.

Por otra parte, los datos epidemiológicos indican que la tasa de morbilidad feto-neonatal asociada con la exposición a IECA durante el 2º y 3º trimestres de la gestación puede ser de un 10-20%. Además, los nacidos de madres tratadas con IECA durante dichos periodos pueden presentar hipotensión, insuficiencia renal aguda reversible o irreversible, anuria, hipoplasia de la calota craneal y/o muerte. La anuria fetal causa oligohidramnios, lo que puede llevar a contractura de las extremidades, deformidades craneofaciales e hipoplasia pulmonar; también se observó restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y prematuridad.

En relación con el fármaco, se informó entre otros el caso de una mujer con trasplante renal tratada con enalapril, azatioprina, atenolol y prednisolona durante todo el embarazo. En la semana 32 de gestación se constata por ecografía oligohidramnios con RCIU asimétrico. Nació por cesárea un recién nacido masculino (cariotipo 46,XY) de 1.280 gr, correspondía al percentil 10 y circunferencia cefálica de 25,7 cm, percentil 3. Como consecuencia del oligohidramnios el recién nacido presentó hipoplasia pulmonar, anomalías faciales y contractura de las extremidades con ausencia de osificación del occipital. Durante los tres primeros días de vida presentó anuria, hipotensión severa resistente al tratamiento. La ecografía neonatal reveló riñones normales. Se inició al 8º día diálisis peritoneal pero falleció al 2º día de tratamiento. Los autores atribuyeron la exposición al enalapril como causa de oligohidramnios e hipoplasia pulmonar.

Otros autores describieron los efectos de los IECA en el embarazo analizando 106.813 mujeres inclu-

idas en el "Tennessee Medicaid" program, 19 expuestas al captopril, enalapril o lisinopril durante el embarazo. Informaron de un recién nacido de 29 semanas con oligohidramnios severo, RCIU y enfermedad de membrana hialina expuesto al fármaco que se repuso lentamente de la falla renal mediante el tratamiento con diálisis.

Un informe relató el caso de una mujer de 24 años con hipertensión maligna y raquitismo familiar con hipofosfatemia que logró revertir el oligohidramnios al suspender el consumo del fármaco.

Otro caso reportó una gestante de 28 semanas con hipertensión arterial que inició el tratamiento con 20 mg/día del fármaco hasta el nacimiento de un niño 2.000 gr en la semana 36. Un poco antes de la finalización de la gestación se constató oligohidramnios severo y RCIU. El recién nacido presentó hipoplasia de los huesos de la calota craneal, anuria e hipotensión severa. Se realizó diálisis peritoneal desde el 3º día de vida evidenciando mejoría de la hipotensión pero persistiendo la insuficiencia renal. A los 8 meses de vida observaron mejoría de la hipoplasia craneal y cierre gradual de las fontanelas además de un desarrollo físico normal. Sin embargo, la falla renal empeoró y el mismo fue puesto en lista de espera para un trasplante renal.

Las complicaciones renales fetales y/o neonatales asociadas con los IECA son debido a un descenso de la presión de perfusión renal y son similares a otras condiciones relacionadas con una disminución del flujo sanguíneo renal. Tanto la perfusión renal como el flujo plasmático glomerular fetal son bajos y la existencia de altos niveles de angiotensina II pueden ser necesarios para mantener la filtración glomerular a una presión de perfusión baja. Por otra parte, como los IECA evitan la conversión de la angiotensina I a angiotensina II, pueden causar la insuficiencia renal fetal.

La hipoplasia de la calota craneal asociada con la exposición a los IECA durante el 2º y 3º trimestres de la gestación puede ser debido a la presión directa de la pared muscular uterina sobre el cráneo fetal por el oligohidramnios, y/o a la hipoperfusión del cráneo secundaria a una hipotensión fetal grave, que impide su osificación adecuada.

En resumen, el enalapril y otros IECA parecen tener efectos adversos sobre el feto cuando se utilizan durante el 2º y 3º trimestres de la gestación, produciendo anomalías de la función renal e hipoplasia de la bóveda craneal. La causa de éstos y otros problemas asociados con los IECA está muy probablemente relacionada con la hipotensión y el descenso del flujo sanguíneo renal.

## Bibliografía

- Barr M Jr, Cohen MM Jr. ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria: the kidney-skull connection. *Teratology* 1991;44:485-95. • Briggs GG, Freeman

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida cuando se utiliza en el 1º trimestre de la gestación. Los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos por lo que sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto. Pero las mujeres tratadas con IECA durante sólo éste período del embarazo, deben ser informadas de que la exposición fetal no parece estar asociada con un riesgo significativo.

Se sospecha que puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato, cuando se utiliza durante el 2º o 3º trimestres del embarazo. La exposición fetal en estas etapas de la gestación se asocia con complicaciones fetales y/o neonatales, incluyendo la muerte.

Todas las mujeres en edad reproductiva que están siendo tratadas con IECA deben ser informadas de acudir a su médico tan pronto como conozcan que están embarazadas.

Si una mujer comienza una gestación mientras está siendo tratada con IECA, debe interrumpir la administración tan pronto como sea posible, sea cual sea el período del embarazo en que se encuentre. La mayoría de las mujeres pueden realizar un tratamiento hipotensor alternativo eficaz con fármacos más seguros durante el resto de la gestación.

En muy raras ocasiones, posiblemente en menos de 1 caso por 1.000 pacientes, no se puede realizar un tratamiento alternativo eficaz. En estos casos la mujer debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto.

Se deben realizar exploraciones ecográficas frecuentes para identificar un posible oligohidramnios y si se diagnostica, interrumpir la administración del fármaco, salvo que sea imprescindible para mantener la vida de la mujer.

Ella debe conocer que el oligohidramnios puede no ser aparente hasta que ya haya ocurrido una lesión fetal irreversible.

Los recién nacidos expuestos intraútero a IECA deben ser controlados durante el período neonatal para diagnosticar precozmente la aparición de hipotensión, oliguria e hipopotasemia. Si ocurre oliguria, utilizar medidas para mantener la tensión arterial y la perfusión renal como administración de líquidos y sustancias presoras.

RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;549-56. • Broughton-Pipkin F, Baker PN, Symonds EM. ACE inhibitors in pregnancy. *Lancet* 1989;2:96-7. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;41. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hanssens M, Keirse MJNC, et al. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:128-35. • Lavoratti G, Seracini D, Fiorini P, et al. Neonatal anuria by ACE inhibitors during pregnancy. *Nephron* 1997;76:235-6. • Lip GY, Churchill D, Beevers M, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in early pregnancy. *Lancet* 1997;350:1446-7. • Mehta N, Modi N. ACE inhibitors in pregnancy. *Lancet* 1989;2:96. • Piper JM, Ray WA, Rosa FW. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Obstet Gynecol* 1992;80:429-32. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;115. • Steffensen FH, Nielsen GL, Sorensen HT, et al. pregnancy outcome with ACE-inhibitor use in early pregnancy. *Lancet* 1998;351:596. • Schubiger G, Flury G, Nussberger J. Enalapril for pregnancy-induced hypertension: Acute renal failure in a neonate. Brief report. *Ann Intern Med* 1988;108:215-6. • Valdés G, Marinovic D, Falcón C, et al. Placental alterations, intrauterine growth retardation and teratogenicity associated with enalapril use in pregnant rats. *Biol Neonate* 1992;61:124-30.

Fármaco		<b>ENCAINIDA, hidrocloreuro de</b>					
Grupo farmacológico		Antiarrítmico					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
<b>B</b>	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>B1</b>	<b>B1</b>	<b>B1</b>		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. El fármaco y sus metabolitos, o-demetilencainida y 3-metoxi-o-demetilencainida cruzan la placenta humana. Sus niveles en sangre fetal oscilan entre 30-300% de los observados en sangre materna, en tanto que en el líquido amniótico son de 2-3 veces más altos que los existentes en sangre del feto.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratogénicos ni otros efectos adversos. No

se encontró relación entre la encainida y las malformaciones fetales en los estudios en animales.

No se informó de efectos teratogénicos ni otros efectos adversos sobre el feto asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación no indican efectos peligrosos directos o indirectos, en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;556. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		<b>ESMOLOL, hidrocloreuro de</b>					
Grupo farmacológico		Simpaticolítico					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un bloqueante de los receptores adrenérgicos  $\beta$ -1 selectivo (cardioselectivo) y no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco o sus metabo-

litos cruzan la placenta humana; sin embargo otros bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos sí lo hacen alcanzando niveles equivalentes en sangre materna y fetal.

Los estudios en el animal de experimentación demostraron que cruza la placenta y en ellos, la concentración en sangre de la arteria femoral fetal es de

alrededor del 10% de la existente en sangre materna. En la oveja gestante el cociente entre los niveles en sangre feto/materna es de 0,08; el fármaco no se detecta en el feto 10 minutos después de interrumpir la administración intravenosa a la madre.

La administración a ratas y conejos a 1-3 mg/kg/min durante 30 minutos al día, o sea 10 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano, no se asoció con efectos teratogénos, embriotoxicidad o toxicidad materna. Sin embargo, dosis de 10 mg/kg/min produjeron toxicidad materna y muerte en ratas, y dosis 2,5 mg/kg/min toxicidad materna mínima y aumento de las reabsorciones fetales en conejos.

Los efectos hemodinámicos en el feto de oveja, en relación con el descenso de la tensión arterial media y de la frecuencia cardíaca, son similares a los que ocurren en la madre.

No se informó de efectos teratogénos o efectos fetales adversos con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

La experiencia clínica durante la gestación es muy limitada; se informó de casos clínicos en que utilizaron el fármaco en la mujer embarazada.

Una gestante de 31 años, de 22 semanas con hemorragia subaracnoidea, fue tratada con esmolol antes de la inducción anestésica. Se administró un bolo de 2 mg/kg seguido de una perfusión continua de 200  $\mu$ g/kg/min durante toda la intervención. Se produjo un pequeño descenso de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) sin cambios en la variabilidad. A la semana 37 de gestación nació un varón sano de 2.880 gr de peso, que se encontraba en buen estado a los nueve meses de vida.

En otra gestante de 38 semanas con taquicardia supraventricular por tirotoxicosis con FCF de 150-160 lat/min, se trató con un bolo de 0,5 mg/kg seguido de perfusión continua de 50  $\mu$ g/kg/min. Unos 20 minutos después de iniciado el tratamiento la FCF aumentó a 170-175 lat/min y disminuyó 4 minutos más tarde a 70-80 lat/min. La bradicardia fetal persistió a pesar de interrumpir la administración del fármaco. Se extrajo un feto de 2.660 gr mediante cesárea (pH en vena umbilical 7,09). La frecuencia cardíaca del nacido fue de 60 lat/min, aumentando a 140 lat/min en respuesta a la administración de oxígeno. La arritmia materna posteriormente fue tratada con éxito con verapamilo. Tanto la madre como el feto se recuperaron satisfactoriamente. Los autores sugirieron que la causa de la bradicardia fetal

fue un descenso del flujo sanguíneo útero-placentario inducido por el fármaco.

Por otra parte, una gestante de 39 semanas con taquiarritmia recurrente de 225-235 lat/min que presentó hipotensión sintomática y bradicardia fetal fue tratada con un bolo del fármaco por vía intravenosa y luego perfusión continua, recibiendo finalmente 1.060 mg, dio a luz a una niña de 3.390 gr, Apgar de 7 y 9 al minuto y a los 5 minutos de vida respectivamente. La recién nacida presentó hipotonía, llanto fácil y apnea en el momento de la alimentación. Al examen físico se constató sólo una moderada ictericia y los exámenes complementarios fueron todos normales. La dificultad en la alimentación fue superada a las 48 horas y los demás signos desaparecieron a las 60 horas de vida.

Además, la utilización de los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos durante el embarazo se asocia con parto pretérmino, crecimiento intrauterino retardado, depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia. Como el fármaco puede causar hipotensión en alrededor del 50% de los pacientes, existe el riesgo potencial de reducción del flujo sanguíneo útero-placentario y de hipoxia fetal asociada.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato. Los fármacos incluidos en esta categoría sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, utilizar la dosis mínima eficaz, cuando sea posible interrumpir el tratamiento 2-3 días antes del parto, con el objeto de limitar los efectos de los  $\beta$ -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo  $\beta$ -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación, se debe vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

Utilizar los fármacos bloqueadores  $\beta$ -1-selectivos, con actividad simpaticomimética intrínseca o acción  $\alpha$ -bloqueante, ya que es menos probable que interfieren con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores  $\beta$ -2.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;592.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38.
- Ducey JP, Knappe KG. Maternal esmolol administration resulting in fetal distress and cesarean section in a term pregnancy. Anesthesiology 1992;77:829-32.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Frishman WH, Chesner M. Beta-

adrenergic blockers in pregnancy. *Am Heart J* 1988;115:147-52. • Gilson CJ, Knieriem KJ, Smith JF, et al. Short-acting beta-adrenergic blockade and the fetus. A case report. *J Reprod Med* 1992;37:277-9. • Losasso TJ, Muzzi DA, Cucchiara RF. Response of fetal heart rate to maternal administration of esmolol. *Anesthesiology* 1991;74:782-4. • Ostman PL, Chestnut DH, Robillard JE, et al. Transplacental passage and hemodynamic effects of esmolol in the gravid ewe. *Anesthesiology* 1988;69:738-41.

<b>Fármaco</b>	<b>ESPIRONOLACTONA</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Diurético, ahorrador de potasio					
	<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>		
	1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>D</b>	<b>D</b>
	En la hipertensión arterial del embarazo: <b>D</b>					

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; tanto el fármaco como sus metabolitos pueden cruzar la placenta humana.

La administración a ratas se asocia con alteraciones endocrinas que persisten en la etapa adulta. En el feto de sexo masculino puede causar feminización, produce además hiperprolactinemia y disminución del tamaño de los órganos sexuales accesorios, así como posiblemente modificaciones funcionales en los receptores androgénicos. En los fetos de sexo femenino existe un aumento en la secreción de LH, del peso de los ovarios y del útero, y un descenso en los receptores estrogénicos.

No se informó que la administración a la mujer embarazada se asocie con defectos congénitos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 31 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 2 (6,5%) recién nacidos observaron malformaciones congénitas mayores de lo esperado; incluyendo 1 labio leporino de ninguno esperado. No se observaron otras malformaciones en 5 grupos clasificados como malformaciones cardiovasculares, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos son insuficientes para demostrar cualquier asociación entre la exposición al fármaco y las anomalías congénitas.

Se describió su uso precoz durante el embarazo en una mujer de 35 años con hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, epilepsia y

obesidad mórbida. Fue tratada con espironolactona, atorvastatina, rosiglitazona, glicazida, acarbose, hidroclorotiazida, carbamazepina, amitriptilina, clordiazepóxido, entre otras hasta la semana 8 de gestación que se confirmó el embarazo, luego del cual se suspendieron todos estos fármacos y fueron reemplazados por alfametildopa e insulina durante el tiempo restante. A la semana 36 se realizó cesárea naciendo una niña de 3.500 gr, Apgar 7-8 al minuto y al los cinco minutos de vida respectivamente, aparentemente sana hasta los 4 meses de vida.

Se informó de una mujer con síndrome de Battered que requirió tratamiento a lo largo de 3 gestaciones con espironolactona; finalizaron con el nacimiento de dos fetos de sexo masculino y uno de sexo femenino, todos normales.

Sin embargo, las dosis altas del fármaco se asocian con importante efecto natriurético que puede conducir a disminuir el volumen plasmático y predisponer a la restricción del crecimiento intrauterino.

## Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No se demostró que la administración durante la gestación sea segura. La mayoría de las recomendaciones sobre su utilización aconsejan el consumo de anticonceptivos simultáneamente.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1480-1.
- Crosignani PG, Rubin B. Strategies for the treatment of hirsutism. *Hum Reprod* 1989;4:651-2.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;36.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Groves TD, Corenblum B. Spironolactone therapy during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1655-6.
- Hecker A, Hasan SH, Neumann F. Disturbances in sexual differentiation of rat foetuses following spironolactone treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980;95:540-5.
- Jaussan V, Lemarchand-Beraud T, Gomez F. Modifications of the gonadal function in the adult rat after fetal

exposure to spironolactone. *Biol Reprod* 1985;32:1051-61. • Messina M, Biffignandi P, Ghiga E, et al. Possible contraindication of spironolactone during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 1979;2:222. • Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;119. • Rigó J, Gláz E, Papp Z. Low or high doses of spironolactone for treatment of maternal Bartter's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:297. • Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, et al. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. *Reprod Toxicol* 2004;18:619-21.

ácido					
Diurético de ASA					
1° trim			2° trim		
En la hipertensión arterial del embarazo:					
1° trim		2° trim		3° trim	

(\*) *Clasificación Europea de Riesgo Perinatal*

### Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si cruza la placenta humana. La administración a ratas y ratones a 50 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos, pero en las primeras disminuye el peso fetal sin observarse anomalías morfológicas o funcionales, aumento de la mortalidad o alteraciones en el desarrollo post-natal. El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

La experiencia con el uso en el curso de la gestación en el ser humano, especialmente durante el 1° trimestre, es muy limitada, aunque no se informó de efectos teratógenos, se propuso evitarlo durante la gestación.

La administración prolongada a la madre (5 mg dos veces al día por vía oral) se asoció con polihidramnios (sugiriendo un aumento de la diuresis fetal), aumento de la diuresis neonatal y nefrolitiasis.

### Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos directos o indirectos, en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

La limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

### Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;598-9. • Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fischer AF, Parker BR, Stevenson DK. Nephrolithiasis following in utero diuretic exposure: an unusual case. *Pediatrics* 1988;81:712-4. • Wilson AL, Matzke GR. The treatment of hypertension in pregnancy. *Drug Intell Clin Pharm* 1981;15:21-6.

<b>Fármaco</b>	<b>ETILEFRINA, hidrocloreuro de</b>					
<b>Sinónimos</b>	Etilfenilefrina, etilnorfenilefrina					
<b>Grupo farmacológico</b>	Simpaticomimético, vasoconstrictor					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración al cobayo a dosis de 0,14 mg/kg cada 8 horas y de amezinium a razón de 0,14 mg/kg desde el día 30 al 60 de la concepción, se comparó con otros que recibieron cloruro de sodio 0,9%; determinando que el flujo sanguíneo uterino disminuyó con aumento de la resistencia vascular uterina; además el peso fetal disminuyó ligeramente. Los autores concluyeron que la exposición prolongada al fármaco durante la gestación podría ser peligrosa para la perfusión sanguínea y el crecimiento fetal.

No se localizaron estudios que demuestren si hay evidencia que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratogénicos.

Por otra parte, se reportó que el uso del fármaco durante la anestesia espinal para la operación cesárea no causó cambios hemodinámicos tanto maternos como fetales sobre la función del miocardio fetal.

## Recomendaciones

Los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo pre y postnatal.

No se recomienda la utilización durante el embarazo en especial por períodos prolongados, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;31:1168.
- Hohmann M, Kunzel W. Etilfrine and amezinium reduce uterine blood flow of pregnant guinea pigs. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1989;30:173-81.
- Rasanen J, Alahuhta S, Kangas-Saarela T, et al. The effects of ephedrine and etilefrine on uterine and fetal blood flow and on fetal myocardial function during spinal anaesthesia for caesarean section. Int J Obstet Anesth 1991;1:3-8.

<b>Fármaco</b>	<b>EZETIMIBA</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Hipolipemiante					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco o sus metabolitos cruzan la placenta humana.

La administración a ratas a 10 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano (DRH) no demostró efectos embriofetales. Cuando se administró a dosis aún superiores aumentó la incidencia de

malformaciones esqueléticas con falta de osificación central de las vertebrales cervicales, aumento del par de costillas y acortamiento de las costillas.

La administración a conejos a 150 veces superiores a las DRH no causó alteraciones embriofetales pero sí aumento en la incidencia de costillas extra-torácicas.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos terató-

genos sobre el feto o bien otros efectos adversos fetales no teratogénos.

## Recomendaciones

Los estudios en animales revelaron efectos teratogénos sobre el feto y como no existen estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente

No se reportaron estudios que hayan expuesto el fármaco a la mujer embarazada.

necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;624-5.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;43.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		FELODIPINA			
Grupo farmacológico		Bloqueante de los canales del calcio			
FDA			CERP (*)		
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim
C	C	C	B3	B3	B3

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, tiene efectos teratogénos produciendo anomalías digitales como reducción del tamaño y del grado de osificación de las falanges terminales fetales. La frecuencia y gravedad de estos cambios está relacionada con la dosis en rango de 0,4 a 4 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano basado en la superficie corporal (DMRHSC), pero aparecen incluso a dosis bajas. Estos hechos no fueron observados en la rata o en monos.

Estas anomalías pueden ocurrir con otros bloqueadores de los canales del calcio del grupo de las dihidropiridinas y posiblemente se deben a una reducción del flujo sanguíneo uterino.

La administración en ratas a 4 veces la DMRHSC produjo prolongación de la duración del parto y aumento del número de muertes fetales y neonatales. En tanto que en el conejo se observó aumento del tamaño de las glándulas mamarias, que regresa durante la lactancia; pero estos cambios mamarios no se observaron en ratas o monos.

Por otra parte, el significado de estos hechos no es bien conocido, ya que las observaciones en el animal de experimentación no siempre reproducen los acontecimientos que ocurren en el ser humano.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos no teratogénicos; no existen estudios adecuados.

Un estudio multicéntrico de cohortes analizó 78 mujeres, 81 seguimientos, 3 pares de gemelos, que recibieron durante el 1° trimestre bloqueantes de los canales de calcio, entre ellos el fármaco en el 1% de los casos. Al compararlos con los controles no se evidenció aumento del riesgo de malformaciones congénitas.

Otro reporte incluyó 3 gestaciones con diagnóstico de hipertensión arterial crónica tratadas con el fármaco antes o durante el 1° trimestre. Todos presentaron restricción del crecimiento intrauterino evidenciando al nacer su peso debajo del percentil 15, 10 y 5 respectivamente. En ésta última también fue asociado el atenolol pero a pesar de conocer los efectos del mismo en el crecimiento fetal, no se puede dejar de considerar el efecto del fármaco en el bajo peso por un lado, sin descuidar que también podría ser producto de la patología materna, por el otro.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en animales han revelado efectos adversos sobre el feto y como no existan estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización durante el embarazo,

salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean supe-

riorios a los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar un fármaco de este grupo, es preferible seleccionar otra droga sobre la que se tenga mayor experiencia como la nifedipina.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;629-30. • Casele HL, Windley KC, Prieto JA, et al. Felodipine use in pregnancy. Report of three cases. J Reprod Med 1997;42:378-81. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;39. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Magee LA, Schick B, Donnerfeld AE, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospective, multicenter cohort study. Am J Obstet Gynecol 1996;174:823-8.

Fármaco		FENO-FIBRATO					
Grupo farmacológico		Antilipémico					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
C	C	C	B2	B2	B2		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco o su metabolito el ácido fenofibrico, cruzan la placenta humana. El clofibrato, otro antilipémico del grupo del ácido clofibrico, lo hace en el animal de experimentación.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en el feto humano, se metaboliza por glucoconjugación hepática. Este sistema enzimático necesario para su excreción es inmaduro al nacer, por lo que potencialmente si el fármaco cruza la placenta humana, puede producir acumulación neonatal del fármaco. En el animal de experimentación se demostró que el clofibrato, se acumula en la sangre fetal.

La administración a ratas a 7-10 veces superiores la dosis máxima recomendada en el humano, basado en la superficie corporal (DMRHSC), tiene efectos embriocidas y teratogénicos. En tanto que la administración a conejos a 9-18 veces la DMRHSC produce efectos embriocidas.

La administración prolongada de clofibrato a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano a la rata macho, se asocia con un aumento en la incidencia de nódulos hepáticos benignos, carcinomas hepáticos y tumores benignos de las células de Leydig.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos te-

ratógenos o efectos fetales adversos; no existen estudios adecuados.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo pre y postnatal. Sólo debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

No existen informes clínicos sobre la utilización del fenofibrato durante el embarazo. En general se recomienda que los antilipémicos del grupo del ácido clofibrico no deben utilizarse durante la gestación. También se recomienda que las mujeres tratadas con estos fármacos deben utilizar un procedimiento contraceptivo eficaz. Si planifican un embarazo, interrumpir el tratamiento con el fármaco antes de la concepción.

Como existe la posibilidad de que a pesar de la utilización de los métodos contraceptivos, la mujer inicie un embarazo cuando está recibiendo el fármaco, los posibles beneficios del fármaco para la mujer deben ser valorados frente a los potenciales riesgos para el feto (ver colestiramina).

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;632-3. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;43. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

<b>Fármaco</b>			<b>FENOXIBENZAMINA, hidrocloreuro de</b>		
<b>Grupo farmacológico</b>			Antihipertensivo, bloqueante $\alpha$ -adrenérgico		
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; el fármaco cruza la placenta humana.

Se informó de una gestante tratada en que la concentración del fármaco en sangre del cordón fue de 103,3 ng/ml, en plasma materno de 66 ng/ml y en líquido amniótico de 79,3 ng/ml. A las 32 horas de vida los niveles en sangre del recién nacido fueron de 22,3 ng/ml. La relación feto/materna de 1,6 indicó que el tratamiento materno se asocia con acumulación del fármaco en sangre fetal.

No se dispone de información si la administración al animal de experimentación tiene efectos adversos teratógenos o de otro tipo; no existen estudios adecuados.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos adversos fetales teratógenos o no teratógenos; la experiencia clínica es muy limitada y no existen estudios adecuados.

Los efectos fetales a largo plazo de la exposición son desconocidos, ya que sólo se informó de algunos pocos casos en que se realizó el control del recién nacido hasta los 2-8 años de edad, aunque sin haber observado efectos adversos.

Los efectos adversos maternos que aparecen con más frecuencia son los causados por el bloqueo de los receptores  $\alpha$ , principalmente hipotensión ortostática; por lo que las pacientes con hipovolemia pueden presentar hipotensión brusca tras la administración del fármaco.

Ante la transferencia placentaria del fármaco, puede ocurrir depresión neonatal e hipotensión transitoria en el recién nacido; por esta razón los neonatos deben ser controlados durante los primeros días de vida por el riesgo de depresión respiratoria e hipotensión.

El fármaco durante el embarazo está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial secundaria al feocromocitoma, especialmente después de la semana 24 de gestación cuando la intervención quirúrgica se asocia con altas tasas de mortalidad materna y fetal. Es el fármaco de elección en el tra-

tamiento oral de mantenimiento, mientras que en el tratamiento de la crisis hipertensiva aguda debida al tumor, es preferible la utilización de la fentolamina intravenosa.

El feocromocitoma durante el embarazo es una situación grave, potencialmente mortal para la madre y el feto. Si no es tratado se asocia con tasas altas de mortalidad materna y fetal, la mayor parte en relación con complicaciones cardiovasculares.

Una revisión de 89 casos de feocromocitoma no diagnosticado durante el embarazo, publicada en 1971, informó de una tasa de mortalidad materna del 48% y de mortalidad fetal del 54%.

Otra revisión más reciente, informó que los casos no tratados con bloqueo  $\alpha$ , la mortalidad materna fue del 9% y la fetal del 50%, mientras que cuando se consideran los casos tratados con bloqueo  $\alpha$  (fenoxibenzamina, fentolamina o ambos) durante el embarazo, la mortalidad materna fue del 3% (1/29) y la mortalidad fetal del 19% (5/27).

El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica del tumor, incluso en pacientes con lesiones grandes o metastásicas la cirugía es beneficiosa. Cuando la cirugía no es posible se puede utilizar el tratamiento con agentes bloqueantes  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenérgicos. Antes de la cirugía el pretratamiento con agentes  $\alpha$ -bloqueantes, como la fenoxibenzamina, durante 7 a 10 días disminuye el riesgo de complicaciones como crisis hipertensivas y arritmias cardíacas. La administración perioperatoria de propranolol también disminuye el riesgo de taquicardia y arritmia.

Algunos autores han sugerido el bloqueo  $\alpha$  durante el embarazo, seguido de la realización de una cesárea junto con la extirpación del tumor.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

El fármaco sólo se debe utilizar cuando sea claramente necesario.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1286-9. • Burgess E III. Alpha blockade and surgical intervention of pheochromocytoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979;53:266. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fox LP, Grandi J, Johnson AH, et al. Pheochromocytoma associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:288. • Leak D, Carroll JJ, et al. Management of pheochromocytoma during pregnancy. *Can Med Assoc J* 1977;116:371-75. • Santeiro ML, Stromquist C, Wyble L. Phenoxybenzamine placental transfer during the third trimester. *Ann Pharmacother* 1996;30:1249-51. • Schenker JG, Chowers I. Pheochromocytoma and pregnancy. Review of 89 cases. *Obstet Gynecol Surv* 1971;26:739-47. • Stenstrom G, Swolin K. Pheochromocytoma in pregnancy. Experience of treatment with phenoxybenzamine in three patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:357-61.

<b>Fármaco</b>	<b>FENTOLAMINA, mesilato de</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Antihipertensivo, bloqueante $\alpha$ -adrenérgico					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>C</b>	1º trim <b>B1</b>	2º trim <b>B1</b>	3º trim <b>B1</b>	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración al animal de experimentación, a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos, ni embriotóxicos.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratógenos; no existen estudios adecuados y no se dispone de información sobre su uso durante el 1º trimestre de la gestación.

Durante el embarazo se utilizó en el tratamiento de la crisis hipertensiva aguda en pacientes con feocromocitoma y en el control tanto pre como intraoperatorio en gestantes con esta enfermedad sometidas a cesárea o a la extirpación del tumor. No se reportaron efectos adversos en el feto o en el recién nacido atribuibles al fármaco; sin embargo, como el fármaco causa un descenso importante de la tensión arterial, se debe considerar el riesgo de la disminución del flujo sanguíneo útero-placentario.

Para el tratamiento a largo plazo es preferible la fe-

noxibenzamina.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación no indican efectos peligrosos directos o indirectos, en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

No se recomienda en el diagnóstico del feocromocitoma durante el embarazo, aunque se ha utilizado con este fin, ya que un descenso brusco de la tensión arterial puede disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario y causar la disminución del aporte de oxígeno al feto.

En la actualidad el diagnóstico de feocromocitoma se realiza midiendo las catecolaminas y sus metabolitos en sangre y orina.

## Bibliografía

• Brenner WE, Yen SS, et al. Pheochromocytoma: serial studies during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972;113:779-88. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1291-2. • Burgess GE III. Alpha-blockade and surgical intervention of pheochromocytoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979;53:266-70. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Simanis J, Amerson JR, et al. Unresectable pheochromocytoma in pregnancy. *Pharmacology and biochemistry. Am J Med* 1972;53:381-5.

<b>Fármaco</b>			<b>FLECAINIDA, acetato de</b>		
<b>Grupo farmacológico</b>			Antiarrítmico		
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana y la relación de los niveles plasmáticos feto/maternos oscila entre 0,5 y 0,8.

La administración a conejos a 4 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano tiene efectos teratogénicos, causando anomalías de las extremidades, esternales, vertebrales y cardíacas así como efectos embriotóxicos y fetotóxicos en ratas y ratones con retraso en la osificación vertebral y esternal. El significado de este hecho no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No hay datos disponibles de efectos teratogénicos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

La información sobre el uso en el tratamiento de las arritmias maternas se limita a casos aislados, sin que se hayan observado efectos adversos sobre el feto.

Una gestante de 30 semanas con taquicardia fetal supraventricular (TSV) resistente a la digoxina, empleó el fármaco por vía intravenosa con éxito para revertir el ritmo cardíaco. Posteriormente la madre continuó por vía oral a dosis de 300 mg/día distribuidas en 3 tomas hasta la semana 38 en que se produce el nacimiento de una niña de 3.450 gr, sin alteraciones cardíacas durante los primeros 120 días de vida.

Una revisión describió 22 casos de arritmias fetales tratadas, 5 de flutter auricular (FA) y 17 de TSV; en 15 casos (2 FA y 13 TSV) la flecainida fue el único fármaco, mientras que 7 utilizaron combinada con digoxina (3 FA y 4 TSV), después de haber fracasado el tratamiento inicial con digoxina sola, o con digoxina más verapamilo. Las tasas de conversión global

a ritmo sinusal fue del 87% (13/15) para la flecainida como fármaco único (1/2 FA y 12/13 TSV), y del 100% (7/7) para la combinación de digoxina y flecainida (3/3 FA y 4/4 TSV). De los 13 casos de anasarca fetal tratados inicialmente como fármaco único, en 12 se produjo mejoría al cambiar al ritmo sinusal. El intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento por vía oral y la conversión al ritmo sinusal fue de 2 a 7 días, lo que está de acuerdo con el hecho de que para alcanzar el 90% de la concentración terapéutica de equilibrio se necesitan 2 días.

En otra serie de 14 casos con promedio de edad gestacional de 31 semanas (23 a 36) tratados con 300-400 mg/día por vía oral del fármaco para el tratamiento de hidrops fetal asociado a TSV o FA. En uno de ellos se produjo muerte intrauterina al cabo de 24 horas de la cordocentesis, después de lograr la conversión de la TSV a ritmo sinusal. Los autores desconocen si la causa pudo haber sido la exposición al fármaco o bien la técnica invasiva utilizada.

Se presentó el caso de una mujer gestante de 28 semanas tratada por TSV luego de fallar el uso de digoxina y adenosina. La terapéutica utilizada dio resultado favorable revirtiendo la frecuencia cardíaca fetal a las 24 horas. A la semana 36 nació un niño de 2.843 gr; luego de unos días presentó hiperbilirrubinemia neonatal.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos y como no existen estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces y los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

- Allan LD, Chita SK, Sharland GK, et al. Flecainide in the treatment of fetal tachycardias. *Br Heart J* 1991;65:46-8.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;644-7.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;30.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Ito S, Magee L, Smallhorn J. Farmacoterapia de las arritmias fetales. *Clin Perinatol* (ed esp) 1994;3:549-77.
- Kofinas AD, Simon NV, Sagel H, et al. Treatment of fetal supraventricular tachycardia with flecainide acetate after digoxin failure. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:630-1.
- Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;130.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1173.
- Vanderhal AL, Cocjin J, Santulli TV Jr, et al. Conjugated hyperbilirubinemia in a newborn

infant after maternal (transplacental) treatment with flecainide acetate for fetal tachycardia and fetal hydrops. J Pediatr 1995;126:988-90. • Wagner X, Jouglard J, Moulin M, et al. Coadministration of flecainide acetate and sotalol during pregnancy: lack of teratogenic effects, passage across the placenta, and excretion in human breast milk. Am Heart J 1990;119:700-2. • Wren C, Hunter S. Maternal administration of flecainide to terminate and suppress fetal tachycardia. BMJ 1988;296:249.

<b>Fármaco</b>	<b>FOSINOPRIL sódico</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Antihipertensivo, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim <b>C</b>	2º trim <b>D</b>	3º trim <b>D</b>	1º trim <b>B3</b>	2º trim <b>X</b>	3º trim <b>X</b>	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. Otros IECA alcanzan niveles en sangre fetal suficientes como para inhibir a la enzima convertidora de la angiotensina, ya que en neonatos de madres tratadas con estos fármacos, la actividad plasmática de esta enzima estaba completamente anulada al nacer, mientras que la actividad y la concentración de la renina en plasma estaban aumentadas.

La administración a ratas a 80 - 250 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano basada en la superficie corporal, causó anomalías orofaciales y en un caso "situs inversus". Por otra parte es embriocida a dosis de 10 - 40 mg/kg/día, además de causar una pequeña reducción en el peso de la placenta, retraso en la osificación esquelética y disminución del peso corporal en los fetos a dosis de 24 - 400 mg/kg/día. No se observaron efectos teratogénicos en el conejo.

El significado de este hecho no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos; no existen estudios adecuados.

La exposición fetal a los IECA se asocia con aumento de la morbimortalidad fetal y neonatal. La información disponible indica que los efectos adversos no aparecen cuando la exposición intrauterina al fármaco está limitada al 1º trimestre del embarazo.

Los datos epidemiológicos indican que la tasa de morbilidad feto-neonatal asociada con la exposición a los IECA durante el 2º y 3º trimestres de la gestación puede ser de un 10-20%. Además, los nacidos de madres tratadas con IECA durante este periodo pueden presentar hipotensión, insuficiencia renal aguda reversible o irreversible, anuria, hipoplasia de la calota craneal y/o muerte. La anuria fetal causa

oligohidramnios, que puede causar contractura de las extremidades, deformidades craneofaciales o hipoplasia pulmonar; también se observó restricción del crecimiento intrauterino y prematuridad (ver enalapril).

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida cuando se utiliza en el 1º trimestre de la gestación. Los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos por lo que sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos para el feto. Pero las mujeres tratadas con IECA sólo durante este periodo del embarazo deben ser informadas de que la exposición fetal no parece estar asociada con un riesgo significativo.

Se sospecha que puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato, cuando se utiliza durante el 2º o 3º trimestres del embarazo. La exposición fetal en estas etapas de la gestación se asocia con complicaciones fetales y/o neonatales, incluyendo la muerte.

Todas las mujeres en edad reproductiva que están siendo tratadas con IECA deben ser informadas de acudir a su médico tan pronto como conozcan que están embarazadas.

Si una mujer comienza una gestación mientras está siendo tratada con IECA, debe interrumpir su administración tan pronto como sea posible, sea cual sea el periodo del embarazo en que se encuentre. La mayoría de las mujeres pueden realizar un tratamiento hipotensor alternativo eficaz con fármacos más seguros durante el resto de la gestación.

En muy raras ocasiones, posiblemente en menos de 1 caso por 1.000 pacientes, no se puede realizar un tratamiento alternativo eficaz. En estos casos la mujer debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto. Se deben realizar exploraciones

ecográficas frecuentes para identificar un posible oligohidramnios y si se diagnostica, interrumpir la administración del fármaco, salvo que sea imprescindible para mantener la vida de la mujer. Ella debe conocer que el oligohidramnios puede no ser aparente hasta que ya haya ocurrido una lesión fetal irreversible.

Los nacidos expuestos intraútero a IECA deben ser

controlados durante el periodo neonatal para diagnosticar precozmente la aparición de hipotensión, oliguria e hipopotasemia. Si ocurre oliguria, utilizar medidas para mantener la tensión arterial y la perfusión renal como administración de líquidos y sustancias presoras.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;702-3. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;73. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco			<b>FUROSEMIDA</b>		
Grupo farmacológico			Diurético, de ASA		
FDA			CERP (*)		
1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>D</b>	1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>C</b>
En la hipertensión arterial del embarazo: <b>D</b>					

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

El fármaco cruza la placenta humana, detectándose en sangre fetal y líquido amniótico. La relación entre el nivel en sangre fetal y sangre materna aumenta con el tiempo, alcanzado valores próximos a la unidad a las 8-10 horas de su administración a la madre. La vida media parece ser mayor en las mujeres gestantes que en aquellas no embarazadas.

La administración a ratones, ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, causa abortos inexplicables, así como muertes fetales y maternas; además, aumento en la incidencia de hidronefrosis en los fetos de los animales tratados con este fármaco.

La administración de 60 mg del fármaco durante la segunda mitad de la gestación causó aumento de la tasa de producción de orina fetal estimada por ultrasonidos, tanto en el feto sano (85-150%) como en aquel con crecimiento intrauterino retardado (95-131%). Este cambio no parece tener efecto sobre el volumen circulatorio fetal, ya que no se producen cambios en la frecuencia cardíaca fetal (FCF).

La administración en perfusión intravenosa continua directamente al feto de oveja durante 4 horas, causó aumento de la tensión arterial fetal, de la FCF, del flujo urinario, de la osmolaridad y concentraciones de sodio y cloro en la orina. Simultáneamente descendió el volumen de sangre feto-placentaria, la presión

venosa central fetal y los niveles de cloro en plasma. Los cambios en el flujo de orina fetal y en la tensión arterial tienen una correlación positiva. Además se observó, durante el periodo de administración del fármaco aumento en el volumen del líquido amniótico. En consecuencia aumenta la diuresis fetal, al menos parcialmente por el aumento de la presión vascular. Aunque el volumen del líquido amniótico aumenta y el volumen de sangre fetal disminuye, la reducción del volumen de sangre es pequeño en comparación con la cantidad de orina excretada.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 350 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 18 (5,2%) nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 15 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 2/4 malformaciones cardiovasculares, 1/1 labio leporino, 0/0 espina bífida, 1/1 polidactilia, 1/1 defectos de reducción de miembros y 3/1 hipospadias. Sólo para éste último podría asociarse la exposición al fármaco pero otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

La furosemida, junto con la digoxina administrada a la madre se utilizó en el tratamiento de dos casos

de hydrops fetalis por bloqueo aurículo-ventricular completo, con resolución rápida del líquido acumulado intratorácico, hecho que puede prevenir el riesgo de hipoplasia pulmonar y mejorar el rendimiento cardíaco. A partir de esta observación se sugirió que antes del nacimiento podría ser útil un tratamiento trasplacentario anticongestivo durante un corto plazo de tiempo.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene

efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Numerosos investigadores consideran a los diuréticos como contraindicados durante la gestación, excepto en pacientes con enfermedades cardíacas o hipertensión crónica, ya que no previene ni altera el curso de la enfermedad además de disminuir la perfusión placentaria.

## Bibliografía

- Beermann B, Groschinsky-Grind M, et al. Placental transfer of furosemide. Clin Pharmacol Ther 1978;24:560-2.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;705-6.
- Christianson R, Page EW. Diuretic drugs and pregnancy. Obstet Gynecol 1976;48:647-52.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;36.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Harris JP, Alexson CG, et al. Medical therapy for the hydropic fetus with congenital complete atrioventricular block. Am J Perinatol 1993;10:217-9.
- Kelly TF, Moore TR, Brace RA. Hemodynamic and fluid responses to furosemide infusion in the ovine fetus. Am J Obstet Gynecol 1993;168:260-8.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;138.
- Wladimiroff JW. Effect of frusemide on fetal urine production. Br J Obstet Gynaecol 1975;82:221-4.

Fármaco		GEMFIBROZIL			
Grupo farmacológico		Antilipémico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	B3	B3	B3

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta en el ser humano, aunque lo hace en el mono.

La administración al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano (DRH) causa una reducción del tamaño de la camada. La administración prolongada a 1-10 veces las DRH a la rata macho se asoció con aumento en la incidencia de nódulos hepáticos benignos, carcinomas hepáticos y tumores benignos de las células de Leydig. El significado de este hecho no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

Los estudios en el animal de experimentación no demostraron efectos teratógenos, pero se observó que se acumula en la sangre fetal en conejos, alcanzando concentraciones más altas que en sangre materna, posiblemente por la inmadurez del sistema enzimático de la glucoconjugación hepática fetal, necesario para la excreción del fármaco.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 8 fueron expuestos durante el 1º trimestre y 7 en

los demás trimestres. El estudio observó 1 niño con alteraciones estructurales de la masa encefálica (expuesto en el 1º trimestre).

Se reportó el caso de una mujer de 33 años tratada con el fármaco a la semana 20 de gestación con nódulos en la piel, recibió 2.400 mg distribuidas en 4 tomas diarias durante los 2 siguientes meses de la gestación logrando reducir los niveles de triglicéridos de 7.530 a 4.575 mg/dl, el colesterol total de 1.515 a 1.325 mg/dl; sin embargo los nódulos persistieron todo el embarazo. Nació un niño sano de término.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos. Los fármacos incluidos en esta categoría sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

No existen informes clínicos sobre la utilización durante el embarazo. Aunque no se ha demostrado que el uso del fármaco se asocie con riesgos fetales,

el fabricante indica que su administración está contraindicada durante la gestación.

Se recomienda a las mujeres tratadas con el fármaco, utilizar un procedimiento contraceptivo eficaz. Si planifican un embarazo interrumpir el tratamiento con el fármaco antes de la concepción.

Como existe la posibilidad de que a pesar de la utilización de los métodos contraceptivos, la mujer inicie un embarazo cuando está recibiendo el fármaco, los posibles beneficios del fármaco para la mujer deben ser valorados frente a los potenciales riesgos para el feto (ver clofibrato).

## Bibliografía

• Blane GF. Comparative toxicity and safety profile of fenofibrate and other fibric acid derivatives. *Am J Med* 1987;83:26-36. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;7189. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Jaber PW, Wilson BB, Johns DW, et al. Eruptive xanthomas during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:300-2.

Fármaco		<b>GUANABENZ, acetato de</b>					
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, antihipertensivo					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
C	C	C	B3	B3	B3		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un agonista de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos; no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos durante el periodo de organogénesis no se asoció con aumento de malformaciones congénitas en la descendencia, aunque cuando la dosis induce somnolencia materna demostró aumento de la mortalidad perinatal. En ratones a 3 - 6 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano, se asoció con un posible aumento de anomalías esqueléticas fundamentalmente costillas y vertebras.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada se asocia con malformaciones congénitas o efectos adversos sobre el feto.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos y como no existen estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

En caso de ser necesario utilizar un fármaco de este grupo durante la gestación es preferible la alfametildopa.

## Bibliografía

• Akatsuka K, Hashimoto T, Takeuchi K, et al. Reproduction studies of guanabenz in the rat and rabbit. *J Toxicol Sci* 1982;11:93-151. • American Hospital Formulary Service. *Drug Information* 1993. Monographs for Guanabenz acetate. Section 24:08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1051. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;746. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		<b>GUANADREL, sulfato de</b>					
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, antihipertensivo					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
B	B	B	B1	B1	B1		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a dosis de 30 y 100 mg/kg/día respectivamente no demostró efectos en la descendencia, sin embargo a altas dosis se produjo un ligero aumento, aparentemente no significativo, de malformaciones que involucraron vísceras, partes blandas y esqueletos.

La administración a 12 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano en otras especies de animales, no altera la fertilidad ni tiene riesgos para el feto.

## Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Guanadrel sulphate. Section 24:08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1055.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;746-7.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Palmer JD, Nugent CA. Guanadrel sulfate: a postganglionic sympathetic inhibitor for the treatment of mild to moderate hypertension. Pharmacotherapy 1983;3:220-9.

No se dispone de información sobre el uso del fármaco en la mujer durante el embarazo.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación no indican efectos peligrosos directos o indirectos, en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

En caso de ser necesario utilizar un fármaco de este grupo durante la gestación es preferible la alfametildopa.

Fármaco	GUANETIDINA, monosulfato de					
Grupo farmacológico	Simpaticolítico, antihipertensivo					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	B2	B2	B2	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas a 10 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano no produce efectos teratogénicos ni otros efectos adversos.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 13 casos de exposición a un grupo de antihipertensivos durante el 1º trimestre, 2 al fármaco; reportaron 1 malformación de las 13 expuestas.

Se publicaron algunos informes relacionados a la exposición al fármaco durante el embarazo para el tra-

tamiento de la preeclampsia y no informaron efectos fetales adversos atribuibles al fármaco, ya que la enfermedad materna o el uso de otros fármacos podrían estar involucrados.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal. La experiencia con este fármaco en el curso de la gestación es muy limitada. En caso de ser necesario utilizar un fármaco de este grupo durante la gestación es preferible la alfametildopa.

## Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Guanethidine monosulfate. Section 24:08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1057.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;747-9.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;372-3.

Fármaco			<b>HIDRALAZINA, hidrocloreuro de</b>		
Grupo farmacológico			Antihipertensivo		
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	C	C	C

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

La principal vía de biotransformación del fármaco es la acetilación hepática y la tasa de acetilación depende de la actividad de la N-acetil-transferasa, determinada genéticamente; por ello, cuando se trata con la misma dosis a acetiladores-lentos, estos presentan niveles plasmáticos superiores a los de los acetiladores-rápidos; los acetiladores-lentos parecen tener una mayor tendencia a desarrollar un síndrome lúpico por hidralazina.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana y tras su administración a la madre a las dosis habituales los niveles del fármaco en sangre del feto son iguales o superiores a los observados en sangre materna.

La administración a ratones tiene efectos teratogénicos como paladar hendido y anomalías óseas craneales y faciales; este hecho posiblemente también ocurre en conejos, pero no en ratas.

No se informó que la administración a la madre tenga efectos teratogénicos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

De las 50.282 gestaciones recogidas en el Estudio Colaborativo Perinatal, en 8 existió exposición durante el 1º trimestre de la gestación, no se observaron malformaciones fetales.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 40 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 1 (2,5%) observaron anomalías congénitas mayores

de 2 esperados, 1 caso de hipospadias de ninguno esperado. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Se informó que la administración a la madre durante el 3º trimestre de la gestación se puede asociar con trombocitopenia neonatal (aunque la relación causa-efecto es difícil de establecer), contracciones auriculares prematuras fetales, además un síndrome relacionado con el lupus eritematoso en la madre y en el feto, cuando se utiliza durante períodos prolongados de tiempo y a dosis superiores a 200 mg/día en pacientes con baja actividad hepática de la N-acetiltransferasa.

Cuando se administra por vía intravenosa en el tratamiento de la crisis hipertensiva durante la gestación puede aparecer un episodio hipotensor; la reducción excesiva de la tensión arterial materna puede disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario y causar desaceleraciones, bradicardia fetal y en ocasiones la muerte fetal.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Hydralazine hydrochloride. Section 24:08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1059.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;773-5.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;372.
- Liedholm H, Wahlin-Boll E, et al. Transplacental passage and breast milk concentrations of hydralazine. Eur J Clin Pharmacol 1982;21:417-9.
- Lodeiro JG, Feinstein SJ, Lodeiro SB. Fetal premature atrial contractions associated with hydralazine. Am J Obstet Gynecol 1989;160:105-7.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;146.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1187-8.
- Widerlov E, Karlman I, Storsater J. Hydralazine-induced neonatal thrombocytopenia. N Engl J Med 1980;303:1235.
- Yemini M, Shoham (Schwartz) Z, Dgani R, et al. Lupus-like syndrome in a mother and newborn following administration of hydralazine: a case report. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1989;30:193-7.

Fármaco		<b>HIDROCLOROTIAZIDA</b>			
Grupo farmacológico		Diurético, tiazídico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	C	C	C
En la hipertensión arterial del embarazo: <b>D</b>					

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si cruza la placenta humana. En general las tiazidas lo hacen y se identifican en sangre del cordón umbilical.

No se informó que la administración de tiazidas a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

De las 50.282 gestaciones recogidas en el Estudio Colaborativo Perinatal, en 8 existió exposición a una tiazida o a otros diuréticos relacionados durante el 1º trimestre de la gestación; los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales y exposición a la clorotiazida, aunque se observó un aumento en el riesgo de malformaciones para la clortalidona, sin que se observasen malformaciones fetales.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos; 567 fueron expuestos durante el 1º trimestre, 24 (4,2%) nacieron con malformaciones congénitas de 22 esperados, incluyendo 7 malformaciones cardiovasculares de 7 esperados y 1 polidactilia de 2 esperados. No se reportaron malformaciones en otras 4 categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, hipospadias o defectos de reducción de miembros. Estos datos no apoyan la asociación entre la exposición al fármaco y las malformaciones fetales.

Se describió su uso precoz durante el embarazo en una mujer de 35 años con hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, epilepsia y

obesidad mórbida. Fue tratada con hidroclorotiazida, atorvastatina, rosiglitazona glicazida, acarbose, espironolactona, carbamazepina, amitriptilina, clordiazepoxido, entre otras hasta la semana 8 de gestación que se confirmó el embarazo, luego del cual se suspendieron todos estos fármacos y fueron reemplazados por alfametildopa e insulina durante el tiempo restante. A la semana 36 se realiza cesárea, nace una niña de 3.500 gr, Apgar 7-8 al minuto y a los 5 minutos de vida respectivamente, aparentemente sana hasta los 4 meses de vida.

Se informó que la administración de tiazidas durante el embarazo puede causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas, aumentar los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico así como causar la aparición de trombocitopenia, anemia hemolítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazida).

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;775.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;35.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977;371-3.
- Miller ME, Cohn RD, Burghart PH. Hydrochlorothiazide disposition in a mother and her breast-fed infant. J Pediatr 1982;101:789-91.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;147.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1190.
- Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, et al. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. Reprod Toxicol 2004;18:619-21.

<b>Fármaco</b>	<b>HIDROFLUMETIAZIDA</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Diurético tiazídico					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>C</b>	1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>C</b>	
En la hipertensión arterial del embarazo: <b>D</b>						

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En general las tiazidas lo hacen y se identifican en sangre del cordón umbilical.

No se informó que la administración de tiazidas a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

Sin embargo, se reportó que la administración de tiazidas durante el embarazo puede causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas, aumentar los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico o bien causar la aparición de trom-

bocitopenia, anemia hemolítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazida).

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto (ver clorotiazida).

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;785.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

<b>Fármaco</b>	<b>INDAPAMIDA</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Diurético sulfonamida					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim <b>B</b>	2º trim <b>B</b>	3º trim <b>B</b>	1º trim <b>B2</b>	2º trim <b>B2</b>	3º trim <b>B2</b>	
En la hipertensión arterial del embarazo: <b>D</b>						

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas, ratones y conejos a 6,25 veces la dosis terapéutica en el ser humano, no tiene efectos teratógenos, aunque se observó que causa retraso del crecimiento fetal en ratas a dosis de 1.000 mg/kg/día.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización de la indapamida en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 46 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 3 (6,5%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 2 esperados; no observaron malformaciones en diversas categorías asignadas como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos son insuficientes como para poder afirmar o descartar la existencia de una relación entre el fármaco y las malformaciones fetales.

La administración a la mujer embarazada se puede

asociar con ictericia, trombocitopenia neonatal y posiblemente con otros efectos asociados con el uso de este fármaco en el adulto. No existen estudios adecuados.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para es-

tablecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;817-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;35. • Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;151. • Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989;347.

Fármaco		IRBESARTÁN						
Grupo farmacológico		Antihipertensivo						
FDA			CERP (*)					
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim			
C	D	D	s/d	s/d	s/d			

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas a dosis iguales o superiores a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) se asoció a aumento en la incidencia de dilatación de la pelvis renal, hidrouréter y/o ausencia de papilas renales; en tanto que en conejos a 1,5 veces la DMRHSC produjo aumento de la mortalidad materna y abortos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Sin embargo, como el fármaco es un agonista de los receptores de la angiotensina II, este grupo de antihipertensivos administrados durante el 2º o 3º trimestre de la gestación podrían causar toxicidad fetal y

neonatal, como anuria, oligohidramnios, restricción del crecimiento intrauterino o prematuridad.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo durante el 1º trimestre, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

No debe utilizarse en la mujer embarazada durante el 2º o 3º trimestre, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro. Si el fármaco se utiliza durante este periodo de tiempo, la gestante debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;848-9. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;42.

Fármaco		<b>ISOSORBIDA, dinitrato de</b>					
Grupo farmacológico		Vasodilatador					
FDA			CERP (*)				
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a conejos a 35 y 150 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano, tiene efectos embriotóxicos. Sin embargo, las observaciones en el animal de experimentación no siempre reproducen los acontecimientos que ocurren en el ser humano.

Varios estudios analizaron el uso del fármaco durante el embarazo concluyendo que el mismo es beneficioso, logrando la reversibilidad de los efectos de la disfunción endotelial inducida por la vasoconstricción y aumento de la resistencia vascular en el flujo sanguíneo uteroplacentario como ocurre en la preeclampsia. Sin embargo, todas las gestaciones finalizaron con interrupción voluntaria al poco tiempo

del uso del fármaco, por lo que no se puede evaluar otros efectos sobre el feto.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

La experiencia con la utilización de los nitritos y nitratos orgánicos durante el embarazo es muy pequeña, ya que la enfermedad en que están indicados (como angina de pecho), es poco frecuente en las mujeres en edad reproductiva (ver nitroglicerina).

## Bibliografía

- Amit A, Thaler I, et al. The effect of a nitric oxide donor on Doppler flow velocity waveforms in the uterine artery during the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:94-8.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;860-1.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;31.
- Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Thaler I, Amit A, et al. The effect of isosorbide dinitrate on uterine artery and umbilical artery flow velocity waveforms at mid-pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996;88:838-43.

Fármaco		<b>ISOSORBIDA, mononitrato de</b>					
Grupo farmacológico		Vasodilatador					
FDA			CERP (*)				
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

Es el metabolito activo del dinitrato de isosorbida. No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas y conejos a dosis mayores de 250 mg/kg/día no demostró efectos fetales ad-

versos, sin embargo, a dosis de 500 mg/kg/día en las primeras causó aumento significativo en la prolongación de la gestación como del parto, de mortinatos y de la mortalidad neonatal.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos o bien otros efectos adversos sobre el feto humano; no existen estudios adecuados.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los bene-

ficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

La experiencia con la utilización de los nitritos y nitratos orgánicos durante el embarazo es muy pequeña, ya que la enfermedad en que están indicados (como angina de pecho), es poco frecuente en las mujeres en edad reproductiva (ver nitroglicerina).

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;861. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;31.

Fármaco		ISRADIPINO			
Grupo farmacológico		Bloqueante de los canales del calcio			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	B3	B3	B3

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, cruza la placenta humana al término de la gestación.

La administración a ratas y conejos a 150 y 25 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano respectivamente, no tiene efectos teratógenos, aunque disminuye la ganancia materna de peso, aumenta el número de reabsorciones fetales y desciende el peso al nacer y la supervivencia neonatal. No existen pruebas de efectos adversos a dosis que no causan toxicidad materna.

El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

Se reportó la exposición al fármaco a fin de evaluar los efectos hemodinámicos maternos y fetales. Incluyeron 27 mujeres con diagnóstico de hipertensión arterial inducida por el embarazo en el 3º trimestre que recibieron 2,5 mg del fármaco 2 veces por día durante 4 días y luego 5 mg 2 veces por día. Se tomaron mediciones hemodinámicas antes y du-

rante 1 semana del inicio de la terapia; hallaron reducción significativa de la presión arterial media sin cambios significativos tanto en los flujos uteroplacentarios como fetales, lo que determinaría que la vasodilatación que produjo el fármaco llevaría a una disminución de la resistencia vascular. No reportaron efectos adversos fetales.

Otros estudios describieron el uso del fármaco en el embarazo, sin informar efectos adversos fetales atribuidos a la exposición.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos.

El fármaco sólo se debe utilizar cuando los beneficios justifiquen los posibles riesgos fetales.

No se han localizado informes sobre el uso durante el embarazo en el tratamiento de la hipertensión arterial durante el embarazo o de la amenaza de parto pretérmino. Si es necesario utilizar un fármaco de este grupo, es preferible seleccionar otra droga sobre la que se tenga mayor experiencia como el nifedipine.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;868. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;39. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Lunell NO, Bondesson U, Grunewald C, et al.

Transplacental passage of isradipine in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 1993;6:1105-1115. • Lunell NO, Garoff L, Grunewald C, et al. Isradipine, a new calcium antagonist: effects on maternal and fetal hemodynamics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18(Suppl 3):S37-40. • Resch B, Mache CJ, Windhager T, et al. FK 506 and successful pregnancy in a patient after renal transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:163-4. • Wide-Svensson DH, Ingemarsson I, Lunell NO, et al. Calcium channel blockade (isradipine) in treatment of hypertension in pregnancy: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:872-8.

Fármaco		LABETALOL, hidrocloreuro de			
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, antihipertensivo			
FDA			CERP (*)		
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim
C	C	C	C	C	C

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

El fármaco, un bloqueante  $\beta$ -adrenérgico no selectivo ( $\beta$ -1 y  $\beta$ -2), cruza la placenta humana alcanzando niveles en sangre del cordón umbilical del 40-80% del pico de los niveles maternos. El cociente de la concentración en sangre feto/materna es de 0,5 a 1,0.

Por otra parte, alcanza niveles equivalentes en sangre materna y líquido amniótico, tanto cuando se administra por vía intravenosa (IV) como oral (VO). Sin embargo, otro estudio halló concentraciones más altas en el plasma del cordón umbilical en niños nacidos entre 12 y 24 horas después de la última dosis materna que en el plasma materno en el momento del parto.

En un recién nacido de 37 semanas de gestación, cuya madre había recibido 600 mg/día del fármaco a lo largo de 11 semanas antes del parto, informaron una semivida de eliminación de 24 h.

La administración de labetalol marcado radiactivamente al animal de experimentación demostró acumulación en el tracto uveal fetal; se unió reversiblemente a la melanina pero no es oculotóxico.

La administración a ratas y conejos a dosis 4-6 veces superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos pero sí efectos embriotóxicos y/o fetotóxicos. Por VO a dosis aproximadamente equivalentes a la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH), se asoció a aumento de reabsorciones fetales. No existe evidencia de efectos fetotóxicos en conejos que recibieron el fármaco por vía IV a 1,7 veces la DMRH. En tanto que en ratas cerca del término del embarazo, la administración por VO a 2-4 veces la DMRH se asoció con disminución de la supervivencia neonatal.

El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó de efectos teratógenos asociados

con la utilización en la mujer embarazada, aunque la experiencia con el uso del fármaco durante el 1° trimestre es muy limitada. No existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 10 fueron expuestos durante el 1° trimestre; en 4 (13,8%) recién nacidos ocurrieron malformaciones congénitas de 1 esperado. No se informaron malformaciones en diversas categorías asignadas como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Aunque el número de exposiciones es pequeño, la incidencia de malformaciones sugiere una asociación, pero otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

Se informó que la utilización de los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos durante el embarazo se asocian con parto pretérmino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia. La mayoría de los estudios clínicos no encontraron que la exposición al labetalol se asocie con efectos adversos significativos sobre el feto.

Un estudio no randomizado comparó labetalol (n=28) con atenolol (n=28) en el tratamiento de la hipertensión crónica en el embarazo (n= 6) o hipertensión gestacional (n=50), con dosis promedios diarias 614 mg y 144,6 mg respectivamente; encontraron una diferencia importante en el peso al nacer entre los grupos, 3.280 gr vs. 2.750 gr, p < 0.001. Un recién nacido fue prematuro en el primer grupo comparado con 2 del segundo. Además dos madres tratadas con atenolol tuvieron una muerte intrauterina a las 29 y 38 semanas respectivamente.

Otro estudio randomizado comparó la hospitalización sola con hospitalización más labetalol en el tra-

tamiento de la preeclampsia moderada (semanas 26 a 35 de gestación), el tratamiento con el fármaco no mejoró el resultado perinatal y la incidencia de RCIU fue significativamente más alta 19% (18 de 94) vs 9% (9 de 97), aunque el peso medio al nacer y la edad de gestación al nacimiento fueron similares en ambos.

Pero en contraposición otro estudio en 85 mujeres con hipertensión arterial grave complicando el embarazo, fueron tratadas exclusivamente con el fármaco por VO. Se logró el control de la tensión arterial en todos los casos, pero 6 requirieron 1.200 mg/día. La mortalidad perinatal fue del 4,4% y no se observaron malformaciones congénitas.

Aparentemente no producen cambios en la frecuencia cardíaca de los fetos expuestos intraútero. Sin embargo, se informó en dos estudios, 5 neonatos con bradicardia, uno de ellos persistente pero en todos los casos sobrevivieron.

Numerosas investigaciones demostraron que el fármaco no tiene efectos sobre la actividad uterina. Sólo un estudio encontró una mayor incidencia de parto pretérmino espontáneo en las gestantes tratadas con labetalol (6 de 10) que en aquellas en similares condiciones que recibieron alfametildopa (2 de 9).

Por otra parte, el fármaco no modifica el flujo sanguíneo útero-placentario, a pesar de disminuir la tensión arterial, como se documentó mediante estudios con técnicas de aclaramiento con indio radiactivo, posiblemente al disminuir la resistencia vascular periférica.

El fármaco inhibe directamente la agregación plaquetaria "in vitro", a través de una estimulación de la prostaciclina, reduce el consumo de plaquetas y mejora la función renal.

En un estudio que analizó los efectos de la exposición en la gestación a término, se observó que la tensión sistólica media a las dos horas de vida fue menor en los nacidos expuestos (58,8 mmHg) que en los no expuestos (63,3 mmHg). La frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, glucemia y respuesta metabólica y vasomotora al frío fueron simi-

lares en ambos grupos. Los investigadores concluyeron afirmando que el labetalol no causa un bloqueo  $\beta$ -adrenérgico significativo en los nacidos a término.

Aparentemente el fármaco reduce la incidencia de la enfermedad de membranas hialinas en los nacidos pretérmino al aumentar la producción de la sustancia tensioactiva, posiblemente por la actividad agonista  $\beta$ -2 adrenoceptora que posee el fármaco.

Un estudio de seguimiento hasta los seis meses de edad realizado sobre 10 niños expuestos intraútero demostró un crecimiento y desarrollo normal; además no encontró signos de lesión ocular, a pesar de la afinidad del labetalol por la melanina.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No existen estudios adecuados en el ser humano, pero con base a la alta frecuencia de uso o en las características farmacológicas del producto, puede suponerse razonablemente que el fármaco no es teratogénico. Los fármacos incluidos en esta categoría sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo, se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto con el objeto de limitar los efectos de los  $\beta$ -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo  $\beta$ -adrenérgico neonatal.

Si se utiliza cerca del término de la gestación, se recomienda vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida o bien utilizar los fármacos bloqueadores  $\beta$ -1-selectivos, con actividad simpaticomimética intrínseca o acción  $\alpha$ -bloqueante, ya que es menos probable que interfieran con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores  $\beta$ -2.

## Bibliografía

- AHFS Drug Information 93. American Society of Hospital Pharmacists. Bethesda. 1993;1063.
- Boulton DW, Dakers JM, et al. Transplacental distribution of labetalol stereoisomers at delivery. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:573-4.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;887-8.
- Davey DA, Dommissie J, Garden A. Intravenous labetalol and intravenous diltiazem in severe hypertension in pregnancy. In Riley A, Symonds EM, eds. *The Investigation of Labetalol in the Management of Hypertension in Pregnancy*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1982:52-61.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. *Am Heart J* 1988;115:147-52.
- Haraldsson A, Geven W. Half-life of maternal labetalol in a premature infant. *Pharm Weekbl Sci* 1989;11:229-31.
- Jouppila P, Kirkinen P, et al. Labetalol does not alter the placental and fetal blood flow or maternal prostanoids in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:543-7.
- Lamming GD, Symonds EM. Use of labetalol and methyl dopa in pregnancy-induced hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1979;8(Suppl 2):217S-22S.
- Lardoux H, Gerard J, Blazquez G, et al. Hypertension in pregnancy: evaluation of two beta blockers atenolol and labetalol. *Eur Heart J* 1983;4(Suppl G):35-40.
- Lunell NO, Hjemdahi P, Fredholm BB, et al. Acute effects of labetalol on maternal metabolism and uteroplacental circulation in hypertension of pregnancy. In Riley A, Symonds EM, eds. *The Investigation of Labetalol in the Management of Hypertension in Pregnancy*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1982:34-

45. • Lunell NO, Kulas J, Rane A. Transfer of labetalol into amniotic fluid and breast milk in lactating women. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;28:597-9. • Michael CA. Use of labetalol in the treatment of severe hypertension during pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 1979;8(Suppl 2):211S-5S. • Michael CA, Potter JM. A comparison of labetalol with other antihypertensive drugs in the treatment of hypertensive disease of pregnancy. In Riley A, Symonds EM, eds. *The Investigation of Labetalol in the Management of Hypertension in Pregnancy*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1982:111-22. • Nylund L, Lunnell NO, Lewander R, et al. Labetalol for the treatment of hypertension in pregnancy: Pharmacokinetics and effects on the uteroplacental blood flow. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;(Suppl)118:71-3. • Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;163. • Redman CWG. A controlled trial of the treatment of hypertension in pregnancy: Labetalol compared with methyldopa. In Riley A, Symonds EM, eds. *The Investigation of Labetalol in the Management of Hypertension in Pregnancy*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1982:101-10. • Riley AJ. Clinical pharmacology of labetalol in pregnancy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981;3(Suppl 1):S53-S59. • Sibai BM, Gonzalez AR, et al. A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol* 1987;70:323-7. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1206. • Symonds EM, Lamming GD, et al. Clinical and biochemical aspects of the use of labetalol in the treatment of hypertension in pregnancy: comparison with methyldopa. In Riley A, Symonds EM, eds. *The Investigation of Labetalol in the Management of Hypertension in Pregnancy*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1982:62-76. • Thulesius O, Lunell NO, Ibrahim M, et al. The effect of labetalol on contractility of human myometrial preparations. *Acta Obstet Gynecol* 1987;66:237-40. • Walker JJ, Bonduell M, Calder AA. The effect of maternal labetalol on the neonate. *Clin Exp Hypertens* 1984;B3:150. • Walker JJ, Crooks A, Erwin L, et al. Labetalol in pregnancy-induced hypertension: Fetal and maternal effects. In: *The Investigation of Labetalol in the Management of Hypertension in Pregnancy*. Riley A, Symonds EM (eds). Princeton, Excerpta Medica International Congress Series, 1982;591. • Walker JJ, Erwin L, Lang E, et al. Labetalol and platelet function in preeclampsia. *Lancet* 1982;2:279. • Walker JJ, Greer I, Calder AA. Treatment of acute pregnancy-related hypertension: labetalol and hydralazine compared. *Postgrad Med J* 1983;59 (suppl 3):168-70.

<b>Fármaco</b>	<b>LISINAPRIL</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Antihipertensivo, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)					
	<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>		
	1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>D</b>	<b>B3</b>	<b>X</b>	<b>X</b>

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Comienza su acción hipotensora a la hora de su administración por vía oral, alcanzando su actividad máxima a las 6 horas y sus efectos persisten durante 24 horas.

Cruza la placenta humana pero no se dispone de información sobre la farmacocinética en el feto humano. Otros IECA alcanzan niveles en sangre fetal suficientes como para inhibir a la enzima convertidora de la angiotensina, ya que en neonatos de madres tratadas con estos fármacos, la actividad plasmática de esta enzima estaba completamente anulada al nacer, mientras que la actividad y la concentración de la renina en plasma están aumentadas.

La administración a ratas a 55 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano basado en la superficie corporal (DMRHSC), a ratones a 33 veces la DMRHSC y a conejos a 0,15 veces la DMRHSC no tiene efectos teratógenos pero aumenta la incidencia de reabsorciones embrionarias en el ratón (100 mg/kg), y muertes embrionarias y disminución del peso al nacer en la rata.

El significado de estos hechos no están claros, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos,

15 fueron expuestos durante el 1º trimestre. En 2 (13,3%) se observaron anomalías congénitas mayores de 0,6 esperadas, una de los cuales fue polidactilia de ninguna esperada. No documentaron otras malformaciones divididas en 5 categorías más como defectos cardiovasculares, labio leporino, espina bifida, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

La exposición fetal a los IECA se asocia con aumento de la morbimortalidad fetal y neonatal. La información disponible indica que los efectos adversos no aparecen cuando la exposición intrauterina al fármaco está limitada al 1º trimestre del embarazo.

Estos datos fueron corroborados por dos estudios, uno de ellos reportó 19 gestaciones expuestas a IECA, 6 al fármaco. En 4 casos se interrumpió el consumo durante el 1º trimestre y en los 2 restantes a la semana 20 y 25 respectivamente. No se evidenciaron malformaciones congénitas ni alteraciones renales en los recién nacidos.

El otro estudio incluyó 21 gestaciones expuestas a IECA, recogidas del registro de nacimientos de Dinamarca entre los años 1991 a 1996. La exposición se produjo en promedio a las 8 semanas (rango de 5 a 15) sin que se evidencien complicaciones neonatales atribuibles al fármaco.

Sin embargo, como los IECA evitan la conversión de la angiotensina I a angiotensina II, pueden causar la

insuficiencia renal fetal.

Los datos epidemiológicos indican que la tasa de morbilidad feto-neonatal asociada con la exposición a IECA durante el 2º y 3º trimestres de la gestación pueden ser de un 10-20%. Además, los recién nacidos de madres tratadas con IECA durante dichos periodos pueden presentar hipotensión, insuficiencia renal aguda reversible o irreversible, anuria, hipoplasia de la calota craneal y/o muerte. La anuria fetal causa un oligohidramnios, que puede llevar a contractura de las extremidades, deformidades craneofaciales e hipoplasia pulmonar; también se observó restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y prematuridad.

Otros autores describieron los efectos de los IECA en el embarazo analizando 106.813 mujeres incluidas en el "Tennessee Medicaid Program", 19 expuestas al captopril, enalapril o lisinopril durante el embarazo. Informaron de un recién nacido de 29 semanas con oligohidramnios severo, RCIU y enfermedad de membrana hialina expuesto al fármaco que se repuso lentamente de la falla renal mediante el tratamiento con diálisis.

Las complicaciones renales fetales y/o neonatales asociadas con los IECA son debido a un descenso de la presión de perfusión renal y son similares a otras condiciones relacionadas con una disminución del flujo sanguíneo renal. Tanto la perfusión renal como el flujo plasmático glomerular fetal son bajos y la existencia de altos niveles de angiotensina II pueden ser necesarios para mantener la filtración glomerular a una presión de perfusión baja. Por otra parte, como los IECA evitan la conversión de la angiotensina I a angiotensina II, pueden causar la insuficiencia renal fetal.

La hipoplasia de la calota craneal asociada con la exposición a los IECA durante el 2º y 3º trimestres de la gestación puede ser debido a la presión directa de la pared muscular uterina sobre el cráneo fetal por el oligohidramnios, y/o a la hipoperfusión del cráneo secundaria a una hipotensión fetal grave, que impide su osificación adecuada.

En resumen, el lisinopril y otros IECA parecen tener efectos adversos sobre el feto cuando se utilizan durante el 2º y 3º trimestres de la gestación, produciendo anomalías de la función renal e hipoplasia de la bóveda craneal. La causa de estos y otros problemas asociados con los IECA está muy probablemente relacionada con la hipotensión y el descenso del

flujo sanguíneo renal.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida. Cuando se utiliza en el 1º trimestre de la gestación. Los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos por lo que sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto. Pero las mujeres tratadas con IECA sólo durante este periodo del embarazo deben ser informadas de que la exposición fetal no parece estar asociada con un riesgo significativo.

Se sospecha que puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato cuando se utiliza durante el 2º o 3º trimestre del embarazo. La exposición fetal en estas etapas de la gestación se asocia con complicaciones fetales y/o neonatales, incluyendo la muerte.

Todas las mujeres en edad reproductiva que están siendo tratadas con IECA deben ser informadas para acudir a su médico tan pronto como conozcan que están embarazadas.

Si una mujer comienza una gestación mientras está siendo tratada con IECA, debe interrumpir su administración tan pronto como sea posible, sea cual sea el periodo del embarazo en que se encuentre. La mayoría de las mujeres puede realizar un tratamiento hipotensor alternativo eficaz con fármacos más seguros durante el resto de la gestación.

En muy raras ocasiones, posiblemente en menos de 1 caso por 1.000 pacientes, no se puede realizar un tratamiento alternativo eficaz. En estos casos la mujer debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto. Se deben realizar exploraciones ecográficas frecuentes para identificar un posible oligohidramnios y, si se diagnostica, interrumpir la administración del fármaco, salvo que sea imprescindible para mantener la vida de la mujer. Ella debe conocer que el oligohidramnios puede no ser aparente hasta que ya haya ocurrido una lesión fetal irreversible.

Los recién nacidos expuestos intraútero a IECA deben ser controlados durante el periodo neonatal para diagnosticar precozmente la aparición de hipotensión, oliguria e hipopotasemia. Si ocurre oliguria, utilizar medidas para mantener la tensión arterial y la perfusión renal como administración de líquidos y sustancias presoras.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;926-9.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;41.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Lip GY, Churchill D, Beevers M, et al.. Angiotensin-converting enzyme inhibitor in early pregnancy. Lancet 1997;350:1446-7.
- Piper JM, Ray WA, Rosa FW. Pregnancy outcome following exposure to

angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Obstet Gynecol* 1992;80:429-32. • Pryde PG, Nugent CE, Sedman AB, Barr M Jr. ACE inhibitor fetopathy (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:348. • Rosa F, Bosco L. Infant renal failure with maternal ACE inhibition (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:273.

<b>Fármaco</b>	<b>LOVASTATINA</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Hipolipemiante					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
X	X	X	D	D	D	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, aunque lo hace en el animal de experimentación.

La administración a ratones y ratas a dosis 40 y 80 veces superiores a las recomendadas en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC), tiene efectos teratógenos causando anomalías esqueléticas y efectos no teratogénicos como disminución del peso del neonato. Los efectos teratógenos disminuyen o desaparecen si simultáneamente se administra ácido mevalónico, cuya síntesis es inhibida por el fármaco, pero no con la administración de colesterol. Sin embargo, efectos teratógenos no se observaron en conejos a 3 veces superiores la DMRHSC. El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

Los informes sobre los riesgos asociados con la administración a la madre durante la gestación son muy escasos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 3 fueron expuestos durante el 1º trimestre, 1 (33,3%) con malformación congénita mayor que correspondió a una cardiopatía congénita; el número limitado de casos impide cualquier inferencia.

Se informó de un caso de exposición fetal desde la semana 6 a la 11 de gestación, al ser tratada la madre por una hipercolesterolemia; simultáneamente recibió con dextroanfetamina. El nacido presentó la asociación VATER (anomalías vertebrales, atresia anal, fistula traqueoesofágica con atresia esofágica, displasias renal y radial), junto con otras anomalías múltiples; el estudio cromosómico fue normal. Aunque la

causa de las anomalías no pudo ser determinada, no se puede excluir el efecto teratógeno del fármaco, ya que la exposición ocurrió durante el periodo de organogénesis y al efecto teratógeno observado en la rata. Además si bien las anfetaminas son teratógenas en el animal de experimentación, causan principalmente anomalías cardíacas y del sistema nervioso central.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos fetales no teratógenos; no existen estudios adecuados.

## Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

El colesterol y otros productos de la vía de síntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal, incluyendo la síntesis de esteroides y la formación de las membranas celulares. Ante la capacidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, como es la lovastatina, de reducir la síntesis de colesterol, el fármaco puede ser peligroso para el feto. Por esta razón está contraindicada en la mujer embarazada.

La mujer en edad reproductiva que está siendo tratada con el fármaco debe utilizar un método contraceptivo eficaz. Si planifica un embarazo debe interrumpir el tratamiento con el fármaco antes de la concepción.

Si se utiliza inadvertidamente durante el embarazo o la paciente inicia la gestación cuando está siendo tratada con el fármaco, se debe interrumpir su administración y recibir información de los riesgos potenciales para el feto.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;946-8. • Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Ghidini A, Sicherer S, Willner J. Congenital abnormalities (VATER) in baby born to mother using lovastatin. *Lancet* 1992;339:1416-7. • Rabassedá i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;171.

<b>Fármaco</b>	<b>MANITOL</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Diurético osmótico					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>C</b>	1º trim <b>B2</b>	2º trim <b>B2</b>	3º trim <b>B2</b>	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana.

No se informó sobre si la administración del fármaco al animal de experimentación o a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos ni otros efectos fetales adversos.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el em-

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;962.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

barazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponible en mujeres ni en animales, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

<b>Fármaco</b>	<b>MEFENTERMINA, sulfato de</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Simpaticomimético (adrenérgico)					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>C</b>	1º trim <b>B2</b>	2º trim <b>B2</b>	3º trim <b>B2</b>	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La experiencia con el uso durante el embarazo es muy limitada debido a la naturaleza de sus indicaciones, como la emergencia por hipotensión. No hay evidencias sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos sobre el feto humano; no existen estudios adecuados.

Puede incrementar las contracciones uterinas, especialmente durante el 3º trimestre de la gestación.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1001.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Smith NT, Corbascio AN. The use and misuse of pressor agents. Anesthesiology 1970;33:58-101.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en mujeres ni en animales, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

<b>Fármaco</b>	<b>MEPINDOLOL, sulfato de</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Simpaticolítico, antihipertensivo					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim <b>C</b>	2º trim <b>D</b>	3º trim <b>D</b>	1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>C</b>	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni sobre si el fármaco cruza la placenta humana; sin embargo, otros bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos la cruzan alcanzando niveles equivalentes en sangre materna y fetal.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos o no teratogénicos.

No se informó de efectos teratógenos o efectos fatales adversos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

La utilización de los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos durante el embarazo se asoció con parto pretérmino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, restricción del crecimiento intrauterino, depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia (ver propranolol).

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de

alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación, sobre el feto o sobre el neonato. Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto con el objeto de limitar los efectos de los  $\beta$ -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo  $\beta$ -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

Por otra parte, utilizar los fármacos bloqueadores  $\beta$ -1-selectivos, con actividad simpaticomimética intrínseca o acción  $\alpha$ -bloqueante, ya que es menos probable que interfieren con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores  $\beta$ -2.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe S, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1003. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52.

<b>Fármaco</b>	<b>METARAMINOL, tartrato de</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Simpaticomimético (adrenérgico)					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>C</b>	1º trim <b>D</b>	2º trim <b>D</b>	3º trim <b>D</b>	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se conoce si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos o bien otros

efectos adversos sobre el feto (ver metoxamina). No hay datos disponibles sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos. La experiencia con el uso durante el embarazo es muy limitada.

La utilización de estimulantes predominantemente

$\alpha$ -adrenérgicos como el fármaco, durante el embarazo puede causar la vasoconstricción, reducir el flujo sanguíneo útero-placentario y causar hipoxia fetal, además de estimular la contracción uterina.

## Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos so-

bre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

Sólo se debe utilizar en situaciones que amenazan la vida de la madre, cuando los beneficios esperados son superiores a los riesgos potenciales para el feto.

En cualquier caso si se utiliza se recomienda controlar la actividad uterina y la frecuencia cardíaca fetal.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1016. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Smith NT, Corbascio AN. The use and misuse of pressor agents. Anesthesiology 1970;33:58-101.

Fármaco		<b>METICLOTIAZIDA</b>						
Grupo farmacológico		Diurético tiazídico						
FDA			CERP (*)					
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim			
<b>B</b>	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>			
En la hipertensión arterial del embarazo: <b>D</b>								

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En general las tiazidas la cruzan y se identifican en sangre del cordón umbilical.

La administración a ratas y conejos a 20 veces superiores la dosis máxima recomendada en el ser humano aproximadamente, no demostró efectos teratogénicos o efectos fetales no teratogénicos.

No se informó que la administración de tiazidas a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

La administración a este grupo de fármacos durante

el embarazo puede causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas, aumentar los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico o bien causar la aparición de trombocitopenia, anemia hemolítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazida).

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida.

La limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos (ver clorotiazida).

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1048. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

<b>Fármaco</b>	<b>METILDOPA</b>					
<b>Sinónimos</b>	Alfametildopa					
<b>Grupo farmacológico</b>	Antihipertensivo					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1° trim <b>B</b>	2° trim <b>B</b>	3° trim <b>B</b>	1° trim <b>A</b>	2° trim <b>A</b>	3° trim <b>A</b>	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

Cuando se administra por vía oral a la dosis habitual de 250-500 mg cada 6-8 horas, la acción hipotensora aparece a las 2-4 horas de la administración y es máxima a las 4-6 horas, con duración de 24 horas. Se requieren de 2 a 3 días de tratamiento antes de alcanzar el efecto completo del fármaco. Cuando se interrumpe la administración, se produce el retorno a los niveles tensionales previos en el plazo de 24-48 horas.

Cruza la placenta humana alcanzando concentraciones similares a las maternas.

La administración a ratones, ratas y conejos a 1,4; 0,2 y 1,1 veces respectivamente, la dosis máxima recomendada basados en la superficie corporal, no demostró efectos teratogénicos.

No se informó que la administración a la madre tenga efectos teratogénicos sobre el feto humano; la experiencia es amplia, pero no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 242 fueron expuestos durante el 1° trimestre; en 11 (4,5%) se observaron anomalías congénitas mayores de 10 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 1/2 malformaciones cardiovasculares, 1/0 labio leporino, 0/0 espina bifida, 1/1 polidactilia, 0/0 defectos de reducción de miembros y 0/1 hipospadias. Estos datos no sugieren asociación entre la exposición durante el 1° trimestre de la gestación y las anomalías fetales.

Luego de la administración a la mujer con hipertensión esencial reduce el número de pérdidas gestacionales durante el 2° trimestre del embarazo, sin afectar al crecimiento fetal y la supervivencia neonatal.

Una revisión de 1.157 embarazadas con hipertensión arterial tratadas con el fármaco no demostró la existencia de efectos adversos sobre el feto.

Otro estudio sobre 24 recién nacidos a término de madres expuestas, comparados con 50 recién nacidos controles, agrupados según el peso al nacer y la edad de la gestación, informó una disminución de

4,5 mmHg en la tensión sistólica media en el primer día y de 4,3 mmHg en el segundo día; no se detectó bradicardia en los nacidos de las madres tratadas con el fármaco. La moderada reducción de la tensión arterial observada no se puede considerar significativa.

Un estudio sobre 200 recién nacidos de madres expuestas informó reducción del perímetro craneal neonatal en comparación con los controles.

Sin embargo, este hecho se limitó a los recién nacidos de madres tratadas inicialmente entre las semanas 16 y 20 de gestación. La evaluación de los niños a la edad de 4 años, no demostró diferencias significativas en la altura, peso, estado de salud o frecuencia de problemas visuales y auditivos entre los dos grupos, aunque los recién nacidos de sexo masculino de las mujeres tratadas tuvieron un menor perímetro craneal, no asociado con retraso en el desarrollo mental.

El estudio de seguimiento de los recién nacidos de madres tratadas durante el embarazo demostró que el desarrollo físico y mental hasta alrededor de los 7-8 años de edad son normales.

Como el fármaco puede causar prueba de Coombs positiva, asociada en ocasiones a una anemia hemolítica; aparece en alrededor del 10-20% de los pacientes tratados durante más de 6 meses, siendo muy rara antes de ese plazo. Pero se desconoce si puede dar origen a una prueba de Coombs positiva en los nacidos de las madres tratadas con este fármaco durante la gestación; esta complicación parece poco probable, ante la duración del tratamiento requerida antes de su aparición en el adulto.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación no indican efectos peligrosos directos o indirectos, en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

Los estudios clínicos realizados en la mujer embarazada que han recibido el fármaco no indican aumen-

to del riesgo de anomalías o de otros efectos adver-

sos, cuando el fármaco se administra en cualquier trimestre del embarazo.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1048-50. • Cummings AJ, Whitelaw AG. A study of conjugation and drug elimination in the human neonate. Br J Clin Pharmacol 1981;12:511-5. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;33. • Dünsted M, Moar VA, Redman CWG. Infant growth and development following treatment of maternal hypertension. Lancet 1980;1:705. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Jones HM, Cummings AJ. A study of the transfer of alpha-methyl dopa to the human foetus and newborn infant. Br J Clin Pharmacol 1978;6:432-4. • Jones HM, Cummings AJ, et al. A study of the disposition of alpha-methyl dopa in newborn infants following its administration to the mother for the treatment of hypertension during pregnancy. Br J Clin Pharmacol 1979;8:433-40. • Moar VA, Jefferies MA, Mutch LM, et al. Neonatal head circumference and the treatment of maternal hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1978;85:933-7. • Ounsted M, Cockburn J, et al. Maternal hypertension with superimposed pre-eclampsia: effects of child development at 7½ years. Br J Obstet Gynaecol. 1983;90:644-9. • Redman CW, Beilin LJ, et al. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. Lancet 1976;2:753-6. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1216. • Whitelaw A. Maternal methyl dopa treatment and neonatal blood pressure. Br Med J 1981;283:471.

Fármaco		METOPROLOL			
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, antihipertensivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	C	D	D

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

La vida media durante el 3º trimestre del embarazo es similar a la observada después del parto, de 1,3 vs 1,7 horas, aunque los niveles plasmáticos más altos durante el embarazo son sólo un 20-40% de los observados fuera de la gestación. Por otra parte, en 5 mujeres gestantes se observó que el aclaramiento se cuadruplicó durante el último trimestre en comparación con el de algunos meses después del parto; esto se debería probablemente al aumento del mayor metabolismo hepático por la vía de la monooxigenasa.

El fármaco cruza la placenta humana y los niveles en sangre fetal son bajos, pero similares a los maternos; el cociente de la concentración en sangre feto/materna es próximo a la unidad.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratogénicos pero sí efectos embriotóxicos y/o fetotóxicos. Administrado a ratas a dosis de 50-500 mg/kg/día, que representa 55 veces superiores la dosis máxima recomendada en el ser humano, causó aumento de las pérdidas embrionarias post-implantación y disminución de la supervivencia neonatal.

Los estudios en ratones confirman los efectos embriotóxicos cuando se administró metoprolol al animal gestante.

El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó de efectos teratogénicos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 52 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 3 (5,8%) se observaron malformaciones congénitas de 2 esperadas. No informaron malformaciones en 6 categorías asignadas como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

No se dispone de información sobre si tiene efectos adversos no teratogénicos sobre el feto humano. Sin embargo, la utilización de los bloqueantes β-adrenérgicos durante el embarazo (ver propranolol) se puede asociar con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), cambios en la frecuencia cardíaca fetal, parto pretérmino, depresión neonatal y síntomas y signos de bloqueo β-adrenérgico en el neonato como bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia.

En tanto que su efecto sobre el flujo sanguíneo útero-placentario es impredecible. En 9 mujeres con hipertensión inducida por el embarazo se midió el flujo de sangre por el espacio interveloso en la etapa final del embarazo, antes y después del tratamiento con 100 mg por vía oral. Se observó un descenso en la frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica y diastólica y gasto cardíaco materno. En 4 de los 9 casos se produjo un descenso del flujo de sangre por el espacio interveloso, mientras que en otras 4 aumentó.

Un estudio comparó el resultado del embarazo en 87 mujeres con diagnóstico de hipertensión tratadas con hidralazina y un diurético tiazídico, con el observado en 101 que comenzaron recibiendo metoprolol y un diurético; a 44 de éstas se añadió

más adelante hidralazina. Se incluyeron hipertensiones agudas y crónicas; el tratamiento se inició a partir de las semanas 12-14 y no observaron efectos adversos del fármaco. En las madres tratadas con metoprolol la mortalidad perinatal fue inferior, al igual que la incidencia de RCIU; no hubo diferencias entre los grupos con respecto a la edad gestacional al parto, el peso medio al nacer y la frecuencia de depresión neonatal.

### Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación, sobre el feto o sobre el neonato. Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto (ver propranolol).

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embar-

zo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto con el objeto de limitar los efectos de los  $\beta$ -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo  $\beta$ -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

Por otra parte, se recomienda utilizar los fármacos bloqueadores  $\beta$ -1-selectivos, con actividad simpaticomimética intrínseca o acción  $\alpha$ -bloqueante, ya que es menos probable que interfieren con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores  $\beta$ -2.

### Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1062-5.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52.
- Hogstedt S, Lindbergh B, Rane A. Increase oral clearance of metoprolol in pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 1983;24:217-20.
- Hogstedt S, Lindbergh B, Peng DR, et al. Pregnancy-induced increase in metoprolol metabolism. Clin Pharmacol Ther 1985;37:688-92.
- Lindberg BS, Sandström B, Lunborg P, et al. Disposition of the adrenergic blocker metoprolol in the late-pregnant woman, the amniotic fluid, the cord blood and the neonate. Acta Obstet Gynecol Scand 1984;118(suppl):61-4.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;186.
- Sandström B. Antihypertensive treatment with the adrenergic beta-receptor blocker metoprolol during pregnancy. Gynecol Invest 1978;9:195.
- Suonio S, Saarikoski S, Tahvanainen K, et al. Acute effects of dihydralazine mesylate, furosemide, and metoprolol on maternal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 1985;155:122-5.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1219.
- Venuto R, Burstein P, Schneider R. Pheochromocytoma: antepartum diagnosis and management with tumor resection in the puerperium. Am J Obstet Gynecol 1984;150:431-2.

Fármaco		<b>METOXAMINA, hidrocloreuro de</b>				
Grupo farmacológico		Simpaticomimético (adrenérgico)				
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	D	D	D	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

### Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No hay datos disponibles sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos pero se demostró en ovejas y monos, a dosis comparables a las utilizadas en el ser humano, que el fármaco reduce el flujo sanguíneo uterino (lo que posiblemente puede causar asfixia fetal), hipertensión uterina, bradicardia fetal y tener efectos adversos sobre el equilibrio ácido-base del feto.

No hay evidencias sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos.

La utilización de estimulantes predominantemente  $\alpha$ -adrenérgicos, como es la metoxamina, durante el embarazo puede causar la vasoconstricción, reducir el flujo sanguíneo útero-placentario y causar hipoxia fetal.

En tal sentido se informó que la administración de una dosis de 3 mg por vía intravenosa en el 3º trimestre del embarazo se asoció con anoxia fetal y bradicardia por aumento de la contractilidad uterina y descenso del flujo sanguíneo útero-placentario.

### Recomendaciones

Los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del

embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo pre y postnatal.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los bene-

ficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

En cualquier caso si se utiliza se recomienda controlar la actividad uterina y la frecuencia cardíaca fetal.

## Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Methoxamine hydrochloride. Section 12:12. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:743-5. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:1045. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Smith NT, Corbascio AN. The use and misuse of pressor agents. Anesthesiology 1970;33:58-101.

Fármaco		MEXILETINA, hidrocloreuro de					
Grupo farmacológico		Antiarrítmico, anestésico local					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
C	C	C	C	C	C		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, cruza la placenta humana y los niveles en sangre del cordón umbilical son similares a los observados en sangre materna.

La administración a ratones, ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos, aunque se asoció con aumento de las reabsorciones embrionarias. El significado de este hecho no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó de efectos teratógenos ni otros efectos adversos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

La experiencia clínica es muy pequeña, existiendo sólo informes de 3 casos aislados que no comunicaron efectos adversos sobre el feto y/o neonato.

## Recomendaciones

Los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo pre y postnatal.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:1074-6. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006:29. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Lewis AM, Patel L, Jonhston A, et al. Mexiletine in human blood and breast milk. Postgrad Med J 1981;57:546-7. • Lownes HE, Ives TJ. Mexiletine use in pregnancy and lactation. Am J Obstet Gynecol 1987;157:446-7. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992:191. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1220. • Timmis AD, Jackson G, Holt DW. Mexiletine for control of ventricular dysrhythmias in pregnancy. Lancet 1980;2:647-8.

Fármaco		MILRINONA					
Grupo farmacológico		Agente cardíaco inotrópico positivo					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
C	C	C	B3	B3	B3		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. Sin embargo, lo hace en primates con una relación materno fetal de 4 a 1.

La administración a ratas a dosis superiores a 40 mg/kg/día y conejos a dosis superiores a 12 mg/kg/día, no tiene efectos teratógenos, aunque causó aumento del número de reabsorciones embrionarias.

Por otra parte, la administración a la oveja gestante no se asoció con efectos adversos sobre el flujo sanguíneo uterino y el bienestar fetal (equilibrio ácido-base).

El significado de este hecho no está claro, ya que los

estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos ni otros efectos fetales adversos; no existen estudios adecuados.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos; como no existen estudios disponibles en mujeres no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

• Atkinson BD, Fishburne JJ Jr, Hales KA, Levy GH, Rayburn WF. Placental transfer of milrinone in the nonhuman primate (baboon). *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:895-6. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1086. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Santos AC, Baumann AL, Wlody D, Pedersen H, Morishima HO, Finster M. The maternal and fetal effects of milrinone and dopamine in normotensive pregnant ewe. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166:257-62.

Fármaco		MINOXIDIL			
Grupo farmacológico		Antihipertensivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	D	D	D

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a 5 veces superiores a las dosis administradas en el ser humano no demostró efectos teratógenos; en tanto que en éstos últimos se asoció con aumento de las reabsorciones embrionarias.

Se informó de casos aislados de exposición fetal al fármaco, algunos en aplicación tópica, con nacimientos de fetos normales y otros con malformaciones.

Uno de ellos, en una mujer de 22 años con hipertensión renal grave, tratada a lo largo de la gestación con minoxidil, metildopa, hidralazina, furosemida y fenobarbital; el recién nacido de 32 semanas y 1.770 gr, murió al día siguiente del nacimiento por una cardiopatía congénita, transposición de los grandes vasos y estenosis de la válvula bicuspidéa pulmonar; no existió hipertriosis.

En otro, la madre con hipertensión secundaria a una

nefritis crónica, fue tratada con minoxidil, metoprolol y prazosin; existió hipertriosis evidente en la madre y en el recién nacido, aunque no presentó anomalías congénitas; el crecimiento excesivo del vello desapareció a los 2 meses de edad y a los 2 años el desarrollo fue normal.

Sin embargo, no se conoce si estos efectos son debidos a la exposición del fármaco, la administración simultánea de otros fármacos, la enfermedad materna que requiere el tratamiento o algún otro factor. No existen estudios adecuados.

El efecto del minoxidil sobre el trabajo de parto es desconocido.

## Recomendaciones

Los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo pre y postnatal.

La experiencia con la utilización durante el embara-

zo humano es muy pequeña por lo que el fármaco sólo debe ser utilizado durante la gestación cuando

sea claramente necesario o no exista otra alternativa eficaz.

## Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Minoxidil. Section 24:08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1075 • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1087-90. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;34. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kaler SG, Patrinos ME, Lambert GH, Myers TF, Kariman R, Anderson CL. Hypertrichosis and congenital anomalies associated with maternal use of minoxidil. Pediatrics 1987;79:434-6. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;195. • Rojansky N, Fasouliotis SJ, et al. Extreme caudal agenesis. Possible drug-related etiology? J Reprod Med 2002;47:241-5. • Rosa FW, Idanpaan-Heikkila J, Asanti R. Fetal minoxidil exposure. Pediatrics 1987;80:120. • Smorlesi C, Caldarella A, Caramelli L, et al. Topically applied minoxidil may cause fetal malformation: a case report. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2003;67:997-1001. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1222. • Valdivieso A, Valdes G, Spiro TE, Westerman RL. Minoxidil in breast milk. Ann Intern Med 1985;102:135.

Fármaco		MORICIZINA					
Grupo farmacológico		Antiarrítmico					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
B	B	B	B1	B1	B1		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a dosis 6,7 y 4,7 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano respectivamente, no tiene efectos teratogénos, ni fetotóxicos.

No se informó del uso en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1104-5. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		NADOLOL					
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, antihipertensivo					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
C	D	D	C	C	C		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un bloqueante  $\beta$ -adrenérgico no selectivo, no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si cruza la placenta humana, sin embargo lo hace en la placenta de

algunos animales. Otros bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos cruzan la placenta humana.

No se dispone de información sobre el cociente de la concentración en sangre feto/materna; otros bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos alcanzan niveles equiva-

lentes.

La administración a ratas, conejos y al hámster a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos, embriotóxicos o fetotóxicos. No se encontró relación entre nadolol y malformaciones fetales en los estudios en animales. El significado de este hecho no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 71 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 1 (1,4%) se observaron malformaciones congénitas de 3 esperadas, que correspondió a malformación cardiovascular de 1 esperada. Estos datos no sugieren una asociación entre el fármaco y malformaciones.

La experiencia clínica con la utilización en la mujer embarazada es muy escasa. Sólo se localizó un informe de un caso clínico en una madre con nefropatía e hipertensión tratada con 20 mg/día de nadolol junto con triamtereno y clorotiazida, a lo largo de la gestación. La misma finalizó a la semana 35 mediante cesárea de urgencia; se obtuvo recién nacido con restricción del crecimiento intrauterino, taquipnea e hipoglucemia. Alrededor de las 4 horas de vida el neonato presentó depresión respiratoria, bradicardia e hipotermia; la depresión cardio-respiratoria persistió durante 72 horas. El cuadro pudo estar relacionado con un bloqueo  $\beta$ -adrenérgico neonatal causado por el nadolol, aunque no se puede

descartar la acción de la enfermedad materna, ni de los otros fármacos utilizados.

Por otra parte, se informó que la utilización de los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos durante el embarazo se asoció con parto pretérmino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, crecimiento intrauterino retardado, depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia (ver propranolol).

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación, sobre el feto o sobre el neonato. Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto (ver propranolol).

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitarlo el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto, con el objeto de limitar los efectos de los  $\beta$ -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo  $\beta$ -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación vigilar la aparición de síntomas y signos de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida en el recién nacido.

Por otra parte, se recomienda utilizar los fármacos bloqueadores  $\beta$ -1-selectivos, con actividad simpaticomimética intrínseca o acción  $\alpha$ -bloqueante, ya que es menos probable la interferencia con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores  $\beta$ -2.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1111-3.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fox RE, Marx C, Stark AR. Neonatal effects of maternal nadolol therapy. Am J Obstet Gynecol 1985; 152:1045-6.
- Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;200.

Fármaco	NICARDIPINA, <i>hidrocloruro de</i>					
Grupo farmacológico	Bloqueador de los canales del calcio (dihidropiridinas)					
	FDA			CERP (*)		
	1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
	C	C	C	B3	B3	B3

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni en el feto hu-

mano. Sin embargo en primates, a los 15 minutos de la administración de 500  $\mu$ g por vía intravenosa (IV), el fármaco se detecta en la sangre fetal y los niveles en el feto evolucionan de forma paralela a

los maternos, sin superar el 6% de los existentes simultáneamente en la madre. No se detecta en el líquido amniótico.

La administración a ratas a dosis 2,5 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano (DMRH) y a conejos a 0,5 veces la DMRH, no tiene efectos teratogénos. Pero cuando a las primeras se administran 50 veces la DMRH produjo efectos embriotóxicos con distosias, bajo peso al nacer, reducción de la supervivencia neonatal y reducción de la ganancia de peso neonatal.

El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

Luego de la administración de 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$  por infusión durante 2 minutos a 15 ovejas gestantes con hipertensión inducida con 5  $\mu\text{g}/\text{minuto}$  de angiotensina II, se produjo bradicardia fetal transitoria y disminución del pH fetal. Además revirtió la hipertensión arterial sistémica, así como la vasoconstricción renal y endometrial materna, aumentó la resistencia vascular y disminuyó el flujo de sangre placentario. En 5 fetos produjo la muerte fetal a los 65 minutos de su exposición.

Otros estudios demostraron también que la administración por vía IV a la oveja disminuyó el flujo sanguíneo útero-placentario y en los primates redujo el pH y la  $\text{PO}_2$  arterial fetal.

Por otro lado, en el feto de oveja con oxigenación normal, la administración por vía IV directa de 50 y 100  $\mu\text{g}$  no modificó la frecuencia cardíaca fetal, ni indujo hipoxemia o acidemia fetal.

La acidosis fetal asociada con la administración por vía IV a la madre, puede ser debido a un descenso en el flujo sanguíneo uterino materno más que a un efecto directo del fármaco sobre el feto. Este descenso se considera que es debido a la vasodilatación periférica, que causa hipotensión materna y descenso en la presión de perfusión. Como los antagonistas del calcio cruzan la placenta y son vasodilatadores, el feto con una asfisia crónica puede ser afectado de forma adversa por estos agentes. La redistribución del flujo sanguíneo a órganos vitales como corazón, cerebro y adrenales junto con una vasoconstricción periférica selectiva, puede ser anulada por los vasodilatadores y empeorar la asfisia fetal. No se demostró cambios significativos en la resistencia periférica fetal después de la administración en el feto normoxémico; el efecto de éste o bien otros agentes similares sobre el feto con asfisia compensada no es conocido.

Se observó también que inhibe las contracciones uterinas espontáneas o inducidas en el conejo. Este efecto se asoció con taquicardia materna, aumento

del gasto cardíaco, disminución de la tensión arterial sistólica, diastólica y media, así como descenso del flujo sanguíneo útero-placentario.

Sin embargo, las condiciones experimentales de los estudios en animales en los que se realizaron estas observaciones son muy diferentes a los protocolos terapéuticos aplicados al ser humano.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos; no existen estudios adecuados.

La información sobre el uso durante el embarazo humano es escasa, ya que en el animal de experimentación puede causar acidosis fetal y muerte. Sin embargo este fármaco es un potente hipotensor y tiene ciertas ventajas sobre la nifedipina, ya que actúa más selectivamente sobre los vasos que sobre el miometrio, su efecto inotrópico negativo es menor e inducen una taquicardia refleja menor.

En un estudio randomizado, realizado para evaluar la eficacia y seguridad del fármaco, 100 mujeres con hipertensión durante el embarazo, fueron asignadas al azar a recibir 20 mg cada 8 horas por vía oral (VO) del fármaco o 200 mg por VO una vez al día del preparado de liberación prolongada de metoprolol. Los hallazgos más significativos fueron que el fármaco disminuyó la tensión arterial sistólica y diastólica más que el metoprolol; la resistencia de la arteria umbilical fue menor en las pacientes tratadas con el fármaco; los niveles maternos de creatinina y ácido úrico aumentaron menos en las pacientes tratadas con nicardipina; la incidencia de cesárea y sufrimiento fetal fue menor en el grupo tratado con el fármaco aunque existe una tendencia a un mayor peso neonatal en el grupo tratado con nicardipina; no se observaron diferencias en el resultado neonatal.

Uno de los riesgos del tratamiento hipotensor es una reducción del flujo de sangre umbilical secundario al descenso de la tensión arterial materna. El índice D/S de onda de flujometría Doppler es inversamente proporcional a la resistencia vascular periférica, y el índice D/S umbilical aumenta a lo largo de la gestación normal. En el estudio citado, en las mujeres tratadas con el fármaco, el índice D/S aumentó normalmente. Esta observación coincide con otro estudio que no encontró cambios significativos en la onda Doppler útero-placentaria o umbilical a los 60 minutos de la administración por VO, aunque se observó aumento transitorio de la resistencia útero-placentaria a los 30 minutos.

La experiencia por vía IV es aún menor, pero el fármaco controla de forma eficaz la tensión arterial causando su descenso progresivo, lo que parece in-

interesante, ya que evita los riesgos para el feto de un descenso excesivamente rápido.

En contraposición a los datos del animal de experimentación, las observaciones disponibles no sugieren que el uso durante el embarazo humano sea peligroso para el feto. La onda de flujometría Doppler umbilical permanece estable cuando se administra por VO o IV, y la onda cerebral con el tratamiento oral.

En tiras de miometrio aisladas, procedentes del útero de mujeres gestantes al término y no gestante, demuestra una actividad tocolítica más potente que la nifedipina, pero su comienzo de acción es más lento.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1141-4.
- Carbonne B, Jannet D, Touboul C, et al. Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81:908-14.
- Csapo AI, Puri CP, et al. Deactivation of the uterus during normal and premature labor by the calcium antagonist nicardipine. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:483-91.
- Ducsay CA, Thompson JS, et al. Effects of calcium entry blocker (nicardipine) tocolysis in rhesus macaques: fetal plasma concentrations and cardiorespiratory changes. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1482-6.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Holbrook RH, Lirette M, Katz M. Cardiovascular and tocolytic effects of nicardipine HCl in the pregnant rabbit: comparison with ritodrine HCl. *Obstet Gynecol* 1987;69:83-7.
- Holbrook RH, Voss EM, Gibson RN. Ovine fetal cardiorespiratory response to nicardipine. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:718-21.
- Jannet D, Carbonne B, et al. Nicardipine versus metoprolol in the treatment of hypertension during pregnancy: a randomized comparative trial. *Obstet Gynecol* 1994;84:354-9.
- Lirette M, Holbrook RH, Katz M. Cardiovascular and uterine blood flow changes during nicardipine HCl tocolysis in the rabbit. *Obstet Gynecol* 1987;69:79-82.
- Maigaard S, Forman A, et al. Comparison of the effects of nicardipine and nifedipine on isolated human myometrium. *Gynecol Obstet Invest* 1983;16:354-66.
- Parisi VM, Salinas J, Stockmar EJ. Fetal vascular responses to maternal nicardipine administration in the hypertensive ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1035-9.
- Parisi VM, Salinas J, Stockmar EJ. Placental vascular responses to nicardipine in the hypertensive ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1039-43.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;207.
- Walker JJ, Mathers A, Bjornsson S, et al. The effect of acute and chronic antihypertensive therapy on maternal and fetoplacental Doppler velocimetry. *Eur J Obstet Gynaecol* 1992;43:193-9.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos y como no existen estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Fármaco		NIFEDIPINA			
Grupo farmacológico		Bloqueador de los canales del calcio (dihidropiridinas)			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	B3	B3	B3

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

Luego de la administración por vía oral (VO) se absorbe casi por completo (90%) y la absorción gastrointestinal es rápida, alcanzando las concentraciones máximas de 15 a 90 minutos después, con una vida media de 2-3 horas. El comienzo de la acción luego de la dosis por VO es en 20 minutos. El 30-40% de la dosis se elimina en el primer paso hepático, donde se metaboliza a sustancias inactivas que se eliminan por vía renal.

La absorción por vía sublingual es muy rápida, encontrándose el fármaco en el plasma a los 3-5 minutos y el comienzo de la acción es de 3-5 minutos.

En la mujer no embarazada, la semivida de elimina-

ción es de 2-3 horas y la duración de acción de una dosis llega a 6 horas. Aunque los cambios fisiológicos del embarazo pueden afectar a la absorción, distribución, metabolismo y excreción, los parámetros farmacocinéticos observados en la gestante son similares a los encontrados en la mujer no embarazada. La semivida después de la administración sublingual es de 81 minutos, y los niveles mínimos sanguíneos se observan a las 6 horas.

El fármaco cruza la placenta humana; cuando el intervalo de tiempo entre la última dosis y el nacimiento es igual o superior a 5 horas, los niveles del fármaco en sangre del cordón umbilical son muy bajos, iguales o inferiores a 6 ng/ml. Como cabe esperar, cuando el intervalo es menor las concentraciones

son más altas.

Por otra parte, en ovejas la perfusión a un ritmo de 5 y 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  se asoció con un cociente feto/materno de 0,3 y 0,4 respectivamente.

La administración a ratas a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, tiene efectos teratógenos y embriotóxicos. En primates se asoció con placentas pequeñas con ausencia de desarrollo de las vellosidades coriales; por su parte, en ratas prolongó la gestación y retrasó la expulsión espontánea del segundo producto de la gestación, siendo más eficaz que el ritodrine, los antiinflamatorios no esteroideos y el etanol.

En las ovejas es un tocolítico eficaz, capaz de inhibir por completo el parto en fase activa y avanzada en dosis que producen efectos hemodinámicos maternos iguales o menores que el ritodrine.

Los estudios en el animal de experimentación sobre los efectos en el flujo sanguíneo útero-placentario proporcionaron resultados controvertidos. Así, la administración de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso/min por vía intravenosa (IV) a la oveja causó leve aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la tensión arterial media, aumento del gasto cardíaco y descenso de la resistencia periférica; redujo un 20% el flujo sanguíneo umbilical y causó descenso notable del pH y de la saturación de oxígeno fetal; estos hechos no se observaron cuando se utilizaron dosis de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

En otro estudio, la administración por vía IV con el mismo animal de experimentación, causó descenso del flujo de sangre uterino y del contenido en oxígeno de la sangre arterial fetal, mientras que el flujo de sangre cerebral aumentó. La tensión arterial materna descendió, la frecuencia cardíaca aumentó y no se produjeron cambios en el equilibrio ácido-base materno.

Sin embargo otro estudio indicó que la administración a cabras a dosis desde 2,5 hasta 45  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  no modificó el flujo placentario.

El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratógenos; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 37 fueron expuestos durante el 1º trimestre; se observaron 2 (5,4%) recién nacidos con malformaciones congénitas mayores de 2 esperadas, uno de ellos con malformación cardiovascular de 0,5 esperadas. No se observaron anomalías en otras 5 categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o

hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio multicéntrico de cohortes analizó 78 mujeres (3 gemelos), que recibieron durante el 1º trimestre bloqueantes de los canales de calcio, entre ellos el fármaco en 44% de los casos; al compararlos con los controles no se evidenció mento del riesgo de malformaciones congénitas.

Se utilizó como antihipertensivo de segunda elección en el tratamiento de la preeclampsia grave sin observar cambios en la frecuencia cardíaca fetal cuando lograron la reducción de la presión arterial; tampoco informaron de otros efectos adversos en el feto o el neonato.

El primer estudio amplio prospectivo y randomizado fue realizado sobre 200 pacientes con preeclampsia entre las semanas 26 y 36 de gestación, se asignaron a seguir tratamiento sólo con reposo o reposo junto al fármaco. Las pacientes que recibieron el fármaco tuvieron una tensión arterial sistólica y diastólica menor. La existencia de hipertensión grave como indicación para finalizar el embarazo fue más frecuente en el grupo tratado sólo con reposo; no existieron diferencias en relación con el peso al nacer, nacimiento pretérmino, crecimiento intrauterino retardado y equilibrio ácido-base en sangre del cordón umbilical. El tratamiento farmacológico no tuvo efectos beneficiosos sobre la función renal, ni sobre el recuento plaquetario; además, tampoco disminuyó la incidencia de amenaza de parto pretérmino, que fue similar en ambos grupos.

En un estudio aleatorizado se comparó la administración de 10 a 30 mg del fármaco por vía sublingual seguidos por 10 mg en cápsulas por VO cada 6 horas, incrementados a 20 mg cada 4 horas si era necesario; con 12,5 mg de hidralazina por vía IV seguidos por 20 a 30 mg por VO cada 6 horas, añadiendo alfametilidopa si era necesario. Ambos grupos recibieron también sulfato de magnesio por vía IV. Se logró un control eficaz de la presión arterial en 23 de 24 gestantes del primer grupo en comparación, a 17 de 25 del segundo grupo. Por otra parte, 9 de las asignadas al grupo del fármaco consiguieron partos a término en comparación a sólo 2 del otro grupo.

En estudios "in vitro" sobre tiras de miometrio procedentes de mujeres gestantes, inhibió la contractilidad espontánea y las contracciones inducidas por oxitocina y prostaglandinas. Los estudios clínicos confirmaron las observaciones experimentales, ya que inhibieron las contracciones uterinas inducidas por la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  intraamniótica y  $\text{PGE}_2$  extraamniótica utilizadas para finalizar la gestación durante el 2º trimestre del embarazo.

Por otra parte, la administración por VO disminuyó o anuló las contracciones espontáneas y las produci-

das por la oxitocina, PGF $2\alpha$  y metilergometrina en el útero postparto.

Los estudios clínicos realizados sugieren que tiene al menos la misma eficacia como tocolítico que el ritodrine, la terbutalina o el sulfato de magnesio.

En un estudio con asignación aleatoria, 20 mujeres con amenaza de parto pretérmino (APP) recibieron una dosis inicial de 30 mg del fármaco por VO seguidos de 20 mg cada 8 horas, otras 20 mujeres recibieron ritodrine por vía IV y después por VO (en ambos grupos la tocólisis se mantuvo durante 3 días), y otro grupo de 20 mujeres (no aleatorizado) no recibió tratamiento alguno. Se estableció que la tocólisis fue satisfactoria cuando se logró la detención del trabajo de parto sin reaparición de contracciones uterinas en el plazo de 48 horas tras haber interrumpido el tratamiento. Se obtuvieron buenos resultados en el 75% de las pacientes tratadas con el fármaco, en 45% del grupo que recibió ritodrine y el 29% del grupo control. No se observaron efectos adversos significativos, excepto un pequeño descenso de la tensión arterial e hiperemia facial.

Otro estudio con asignación aleatoria de 58 mujeres con (APP) a recibir nifedipina por VO o ritodrine por vía IV seguida de terbutalina por VO; logró tocólisis satisfactoria o sea retraso del nacimiento en al menos 48 horas, en el 56% de las mujeres que recibieron nifedipina y en el 42% de las tratadas con ritodrine. Los efectos adversos del ritodrine obligaron a interrumpir el tratamiento en el 16% de las pacientes, mientras que sólo en un caso fue necesario cesar la administración del fármaco por la aparición de una sensación de "falta de aire" y sudoración profusa.

En un estudio con asignación aleatoria, 33 gestantes con APP entre las semanas 20 y 36 de gestación recibieron 10 mg del fármaco por vía sublingual cada 20 minutos hasta un máximo de 4 dosis, seguido de 20 mg por VO cada 4-6 horas, y otras 33 pacientes recibieron ritodrine IV seguida de su administración VO. En el grupo tratado con nifedipina, en el 84% de las pacientes el parto se retrasó 48 horas, en el 70% una semana y en el 41% la gestación alcanzó la semana 36, en comparación con el 72%, 63% y 52% respectivamente del grupo tratado con ritodrine. Los efectos adversos fueron menos frecuentes y menos intensos en las mujeres tratadas con nifedipina (hiperemia facial y cefalea) que en las que recibieron ritodrine (dolor u opresión retroesternal y náuseas y vómitos).

En otro estudio con asignación al azar, 19 mujeres con APP, edad de gestación media de 32 semanas, recibieron ritodrine y otras 23 fueron tratadas con el fármaco, edad de gestación media de 33 semanas. Se logró tocólisis satisfactoria en el 68% de las primeras y en el 70% de las otras y con menores

efectos adversos.

En otro estudio, 36 mujeres con APP fueron tratadas con nifedipina, 30 mg por VO seguida de otra dosis de 20 mg a los 90 minutos si persistían las contracciones y una dosis de 20 mg cada 8 horas como dosis de mantenimiento y 35 con ritodrine, edad de gestación media de 30 semanas. En el grupo tratado con el fármaco, 83% de las pacientes el parto se retrasó 48 horas, 67% una semana y 50% la gestación alcanzó la semana 36, en comparación con el 77%, 63% y 43% respectivamente del grupo tratado con ritodrine. Los efectos adversos fueron menos frecuentes en el grupo que recibió nifedipina (27%) en comparación con el tratado con ritodrine (77%).

Todos estos estudios permiten afirmar que la nifedipina tiene una eficacia similar a la ritodrine, pero con una incidencia de efectos adversos muy inferior. Observaciones similares se realizaron comparándola con la terbutalina y sulfato de magnesio.

Además en una revisión de 350 mujeres tratadas con el fármaco por una APP no se describió efectos adversos fetales atribuibles al fármaco.

Se señaló también que la tocólisis se acompaña de hemodilución que podía aumentar el riesgo de edema pulmonar no cardiogénico.

Cuando se administra para el tratamiento de APP se observó descenso de la tensión arterial diastólica, descenso de la tensión arterial media, aumento de la frecuencia cardíaca, descenso del hematocrito, del nitrógeno ureico y del calcio, ausencia de cambios en el potasio y otros electrolitos séricos, y aumento de la glucemia, aunque sin alcanzar los niveles de hiperglucemia. Desde el punto de vista clínico, los efectos secundarios más frecuentes fueron hiperemia facial, cefalea, náuseas, mareos y palpitaciones.

Por otra parte, el uso de bloqueadores de los canales del calcio en el modelo animal se asoció con reducción del flujo sanguíneo placentario y el desarrollo de hipoxemia y acidosis fetal. Sin embargo en mujeres con preeclampsia moderada la administración disminuyó la tensión arterial sin afectar al índice de resistencia en los fetales y útero-placentarios, como lo demostraron diversos autores.

En un estudio luego de la administración de 20 mg a 10 mujeres sanas con gestación a término antes de una cesárea electiva, se identificó un descenso significativo en la proporción sistólica/diastólica en las ondas de velocidad de flujo de la arteria uterina, no se detectaron cambios en la arteria arcuata, arteria umbilical ni en la aorta fetal y los gases en sangre del cordón umbilical no indicaron hipoxia ni acidosis.

En pacientes tratadas con una dosis inicial de 30 mg por VO, seguidos de 20 mg cada 4 horas, por APP a las 5 horas de iniciado el tratamiento no observaron cambios en las ondas de velocidad de flujo de las

arterias cerebral media y renal, conducto arterioso, arteria umbilical y arterias uterinas de la gestante.

En otro estudio, tras administrar 10 mg por vía sublingual a 30 mujeres sanas al inicio del 3º trimestre de la gestación, se observó cómo a los 15 minutos existía disminución transitoria en la resistencia de la arteria umbilical, que retornó a los valores previos a los 90 minutos.

La administración de una dosis sublingual no modificó el flujo sanguíneo útero-placentario, medido con métodos isotópicos, a pesar de causar un descenso significativo de la tensión arterial.

Además en 9 pacientes con hipertensión proteinúrica, a las 8 horas después de administrar una dosis de 20 mg, no se observaron cambios en la onda de flujo.

En 15 mujeres con preeclampsia tratadas por VO, dosis media de 45 mg/día, se observó cómo la administración del fármaco disminuyó de forma notable la tensión arterial materna, sin advertirse cambios, antes y después del tratamiento, en las ondas de flujo de las arterias umbilical, útero-placentaria, aorta y carótida interna fetal.

No se observaron diferencias en los nacidos pretérmino que estuvieron expuestos al menos 24 horas al fármaco en comparación con los expuestos a otros tocolíticos o no expuestos a fármaco alguno, en relación con la puntuación de Apgar o el equilibrio ácido-base en sangre del cordón umbilical.

Desde el punto de vista materno, el principal efecto "in vivo" es una reducción significativa de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, lo que conduce a un descenso del 20% en la tensión arterial diastólica y media, y al consiguiente aumento del gasto cardíaco.

Otras acciones son la relajación de la musculatura lisa tanto uterina como vesical e intestinal. Los efectos secundarios sobre las madres más frecuentes

son el enrojecimiento facial (5-100%) y cefalea (5-40%), que suelen aparecer a los 15-30 minutos de la ingesta del fármaco y son transitorios. Con menos frecuencia aparecen taquicardia, hipotensión, palpitaciones, fatiga, disnea, temblores, diarrea o estreñimiento, nerviosismo, dolor precordial, congestión nasal y hepatotoxicidad.

Se informó un caso de hepatotoxicidad, con elevación asintomática de las enzimas hepáticas, que retornaron a la normalidad tras cesar la administración, así como bloqueo neuromuscular en 2 gestantes tratadas simultáneamente con sulfato de magnesio y el fármaco. Los síntomas de debilidad muscular desaparecieron al cabo de 15-30 minutos de la administración de gluconato de calcio y/o al interrumpir la administración del sulfato de magnesio.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos.

Aunque este fármaco ha sido utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la APP en la mujer embarazada, se observaron efectos adversos importantes cuando el fármaco se combina con sulfato de magnesio intravenoso. En los primates, la nifedipina intravenosa se asoció con hipoxemia fetal y acidosis, pero este hecho no se confirmó en la mujer embarazada. Algunos autores recomiendan que, hasta que ensayos clínicos controlados no estudien los efectos adversos potenciales hemodinámicos del fármaco sobre el feto, debe ser reservado para tratar a las mujeres con hipertensión grave que no responden a los fármacos de primera elección.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

- Ben-Ami M, Giladi Y, Shalev E. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:262-3.
- Bird LM, Anderson NC, et al. The effects of aminophylline and nifedipine on contractility of isolated pregnant human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:171-7.
- Bracero LA, Leikin E, et al. Comparison of nifedipine and ritodrine for the treatment of preterm labor. *Am J Perinatol* 1991;8:365-9.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1145-8.
- Childress CH, Katz VL. Nifedipine and its indications in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol* 1994;83: 616-24.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;39.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fenakel K, Fenakel G, Appelman Z, et al. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991;77:331-7.
- Ferguson JE, Dyson DC, et al. A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:105-11.
- Ferguson JE, Schutz T, Pershe R, et al. Nifedipine pharmacokinetics during preterm labor tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1485-90.
- Forman A, Andersson KE, Ulmsten U. Inhibition of myometrial activity by calcium antagonist. *Semin Perinatol* 1981;5:288-94.
- Forman A. Calcium entry blockade as a therapeutic principle in the female urogenital tract. *Acta Obstet Gynecol* 1984;121:5-26.
- Glock JL, Morales WJ. Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:960-4.
- Golichowski AM, Hathaway DR, et al. Tocolytic and hemodynamic effects of nifedipine in the ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1134-40.
- Hahn W, McGuire JL, Vanderhoof M, et al. Evaluation of drugs for arrest of premature labor in a new animal model. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:775-8.
- Hanretty KP, Whittle JM, et al. Effect of nifedipine on doppler flow velocity waveforms in severe preeclampsia. *Br Med J* 1989;299:1206-6.
- Harake B, Gilbert RD, et al. Nifedipine: effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1003-8.
- Kupfermirc M, Lessing JB, et al. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:1090-4.
- Lindow SW, Davies N, et al. The effect of sublingual nifedipine on uteroplacental flow in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:1276-81.
- Magee LA,

Schick B, Donnenfeld AE, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:823-8. • Mari G, Kirshon B, Moise KJ, et al. Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1414-8. • Meyer WR, Randall HW, Graves WL. Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labor. *J Reprod Med* 1990;35:649-53. • Moretti M, Fairlie FM, Akl S, et al. The effect of nifedipine therapy on fetal and placental Doppler waveforms in preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1844. • Pirhonen JP, Erkkola RU, et al. Single dose of nifedipine in normotensive pregnancy: nifedipine concentrations, hemodynamic responses, and uterine and fetal flow velocity waveforms. *Obstet Gynecol* 1990;76:807-11. • Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;210. • Ray D, Dyson D. Bloqueadores de vías de calcio. *Clin Obstet Ginecol* (ed esp) 1995;4:685-92. • Ray D, Dyson D, Crites Y. Nifedipine tocolysis and neonatal acid-base status at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:387. • Read MD, Willby DE. The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:933-7. • Rizzo G, Arduini D, et al. Effects of nifedipine on umbilical artery velocity waveforms in healthy human fetuses. *Gynecol Obstet Invest* 1987;24:151-4. • Saawaya GF, Robertson PA. Hepatotoxicity with the administration of nifedipine for treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:512-3. • Sibai BM, Barton JR, Akl S, et al. A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:879-84. • Snyder SW, Cardwell MS. Neuromuscular blockade with magnesium sulfate and nifedipine. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:35-6. • Smith CS, Woodland MB. Clinical comparison of oral nifedipine and subcutaneous terbutaline for initial tocolysis. *Am J Perinatol* 1993;10:280-4. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1233. • Veille JC, Bisonette JM, Hohimer AR. The effects of a calcium channel blocker (nifedipine) on uterine blood flow in the pregnant goat. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1160-3. • Walters BNJ, Redman CWG. Treatment of severe pregnancy-associated hypertension with the calcium antagonist nifedipine. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91:330-6.

<b>Fármaco</b>	<b>NITRITO DE AMILO</b>					
<b>Sinónimos</b>	Azotito de amilo					
<b>Grupo farmacológico</b>	Vasodilatador					
	FDA			CERP (*)		
	1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
	C	C	C	C	C	C

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No hay datos disponibles sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o bien otros efectos fetales adversos.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 7 casos de exposición al fármaco más 8 casos de exposición a otros vasodilatadores durante el 1º trimestre. En 4 de los 15 nacidos existieron malformaciones, aunque no es posible saber si las madres de los fetos malformados tomaron tanto el fármaco nitrito de amilo como otros vasodilatadores.

No se dispone de información sobre si la administra-

ción a la mujer embarazada tiene efectos adversos fetales no teratogénos.

Sin embargo, como el fármaco causa una marcada reducción de la presión arterial sistémica y del flujo de sangre útero-placentario, cabría esperar que su administración a la madre sea potencialmente peligrosa para el feto.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

Sólo debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;87. • Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977:371-3.

Fármaco		<b>NITROGLICERINA</b>			
Grupo farmacológico		Vasodilatador coronario			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	C	C	C

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos no demostró efectos teratogénicos ni otros efectos adversos fetales. Sin embargo la administración intravenosa a perros con hipertensión disminuyó la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, con aumento del flujo de sangre hacia el cerebro a pesar de la reducción de la tensión arterial media.

Un aumento de la tensión arterial media, como ocurre durante la intubación endotraqueal, puede aumentar significativamente la presión intracraneal. Puesto que la hemodinámica intracraneal se encuentra alterada en las mujeres con hipertensión inducida por el embarazo (HIE) grave, un aumento repentino de la tensión arterial media podría tener graves consecuencias si se estuviese utilizando el fármaco.

La administración a la madre puede causar descenso brusco de la tensión arterial con repercusión sobre el flujo sanguíneo útero-placentario y la oxigenación fetal. En un estudio en que la nitroglicerina intravenosa se utilizó en el tratamiento de la hipertensión inducida por el embarazo; la administración del fármaco se asoció en algún caso con una reducción importante de la tensión arterial materna, junto con cambios en la frecuencia cardíaca fetal (FCF) como bradicardia y desaceleraciones, que desaparecieron al cesar la administración o disminuir la dosis.

Sin embargo cuando se utilizó en el tratamiento de la HIE complicada con edema agudo de pulmón hidrostático, fue eficaz y corrigió con rapidez las alteraciones hemodinámicas.

La eficacia para disminuir la tensión arterial en las mujeres con HIE, depende de la repleción vascular. Cuando se combinó la expansión de volumen con el tratamiento con nitroglicerina, se observó una marcada resistencia al efecto hipotensor del fármaco.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1155-9.
- Cotton DB, Jones MM, Longmire S, et al. Role of intravenous nitroglycerin in the treatment of severe pregnancy-induced hypertension complicated by pulmonary edema. Am J Obstet Gynecol 1986;154:91-3.
- Cotton DB, Longmire S, Jones MM, et al. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: effects of intravenous nitroglycerin coupled with blood volume expansion. Am J Obstet Gynecol 1986;154:1053-9.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;31.
- Diro M, Beydown SN, Jaramillo B,

La vía sublingual se utilizó en el tratamiento de la angina de pecho durante el embarazo, sin que se hayan informado efectos adversos fetales.

Por otra parte, la vía intravenosa se utilizó para disminuir la tensión arterial materna y la respuesta hemodinámica a la intubación endotraqueal durante la cesárea en pacientes con preeclampsia grave. Mientras que en un estudio realizado en 6 pacientes indicó que el fármaco fue eficaz, proporcionando un control rápido de la hipertensión y amortiguando la respuesta a la intubación, sin observar reacciones adversas en el recién nacido.

Otro estudio indicó que la administración del fármaco se asocia con una disminución de la variabilidad de la FCF y que sólo se logró evitar un aumento del 20% de la tensión arterial media en 2 de las 6 pacientes estudiadas, apareciendo en todos los casos náuseas y vómitos.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato. Sólo debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

La experiencia con la utilización de los nitritos y nitratos orgánicos durante el embarazo es muy pequeña, ya que la enfermedad en que están indicados (angina de pecho) es poco frecuente en las mujeres en edad reproductiva.

Además, los efectos del fármaco sobre la hemodinámica intracraneal en el animal de experimentación, aconseja realizar investigaciones adicionales antes de recomendar su uso en las mujeres con hipertensión arterial inducida por el embarazo.

et al. Successful pregnancy in a woman with a left ventricular cardiac aneurysm: a case report. *J Reprod Med* 1983;28:559-63. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Longmire S, Leduc L, Jones MM, et al. The hemodynamic effects of intubation during nitroglycerin infusion in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:551-6. • Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;214. • Snyder SW, Wheeler AS, James FM. The use of nitroglycerin to control severe hypertension of pregnancy during cesarean section. *Anesthesiology* 1979;51:563-4. • Writer WDR, et al. Intracranial effects of nitroglycerin - an obstetrical hazard? *Anesthesiology* 1980;53:S309.

Fármaco		NITROPRUSIATO <i>sódico</i>					
Grupo farmacológico		Antihipertensivo					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
C	C	C	B3	B3	B3		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana ya que sus características físicas y químicas favorecen el rápido paso.

En el animal de experimentación, la administración produce niveles de cianuro en la sangre fetal más altos que en la madre.

Por otra parte, en el modelo experimental la administración a la madre se asoció con envenenamiento fetal por cianuro y muerte fetal. Así, en las ovejas gestantes no causó cambios en el flujo sanguíneo umbilical o uterino; sin embargo, la administración de dosis crecientes del fármaco para mantener una reducción del 20% de la tensión arterial media se asoció con una acentuada acumulación de cianuro en el feto.

Estos efectos no fueron informados en el ser humano y un estudio determinó que a las dosis habitualmente utilizadas parece ser que no se asocian con acumulación excesiva de cianuro en el hígado fetal.

No se informó que la administración a la mujer em-

barazada tenga efecto teratógenos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

Un informe describió la utilización en 8 gestantes con crisis hipertensiva asociadas a insuficiencia cardíaca y edema pulmonar; con dosis de 5-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  se observaron efectos hipotensores, mientras que los niveles de cianuro y tiocinato maternos y fetales seguían siendo insignificantes.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Si se utiliza durante la gestación se debe evitar la administración durante periodo prolongados de tiempo y controlar el pH en sangre, los niveles de metahemoglobina, cianuro en sangre y en hematíes.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1160. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;34. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Lewis PE, Cefalo RC, et al. Placental transfer and fetal toxicity of sodium nitroprusside. *Gynecol Invest* 1977;8:46. • Naulty J, Cefalo RC, Lewis PE. Fetal toxicity of nitroprusside in the pregnant ewe. *Am J Obstet Gynaecol* 1981;139:708-11. • Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;215.

<b>Fármaco</b>	<b>NORADRENALINA</b>					
<b>Sinónimos</b>	Norepinefrina					
<b>Grupo farmacológico</b>	Simpaticomimético (adrenérgico)					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>C</b>	1º trim <b>D</b>	2º trim <b>D</b>	3º trim <b>D</b>	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; por su bajo peso molecular cruza la placenta humana.

La administración a ratas produjo "situs inversus" y cataratas así como en el hámster alteraciones hepáticas microscópicas y retraso en la osificación.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos ya que la experiencia con el uso durante el embarazo es muy limitada.

La utilización de estimulantes predominantemente  $\alpha$ -adrenérgicos como el metaraminol, durante el embarazo puede causar la vasoconstricción, reducir el flujo sanguíneo útero-placentario y causar hipoxia fetal, además de estimular la contracción uterina.

Por otra parte, la noradrenalina puede interactuar

con los oxitócicos y derivados ergotínicos produciendo hipertensión materna grave y persistente; así como es posible la rotura de los vasos cerebrales.

## Recomendaciones

Los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo pre y postnatal.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

En cualquier caso si se utiliza se recomienda controlar la actividad uterina y la frecuencia cardíaca fetal.

## Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Norepinephrine bitartrate. Section 12:12. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:745-8.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1178-9.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Morgan CD, Sandler M, Panigel M. Placental transfer of catecholamines "in vitro" and in vivo. Am J Obstet Gynecol 1972;112:1068-75.
- Smith NT, Corbascio AN. The use and misuse of pressor agents. Anesthesiology 1970;33:58-101.

<b>Fármaco</b>	<b>OXPRENOLOL, hidrocloreuro de</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Sinpaticolítico, antihipertensivo					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim <b>C</b>	2º trim <b>D</b>	3º trim <b>D</b>	1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>C</b>	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un bloqueante  $\beta$ -adrenérgico no selectivo y no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana y los niveles en sangre fetal oscilan entre el 25% y el 37% de los observados en sangre materna.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos.

No se informó de efectos teratógenos o efectos adversos no teratógenos sobre el feto humano; no existen estudios adecuados.

Un estudio randomizado comparó el oxprenolol con la metildopa en 100 embarazadas con tensión arterial diastólica superior a 95 mm Hg. El resultado perinatal fue similar en ambos grupos, incluyendo el peso fetal, peso placentario, circunferencia cefálica y puntuación de Apgar, pero el grupo tratado con oxprenolol requirió un mayor aumento de la dosis que el tratado con metildopa.

En un estudio prospectivo y randomizado, 183 pacientes con hipertensión arterial fueron tratadas con oxprenolol o metildopa; en los dos grupos se alcanzó un control similar de la tensión arterial, en tanto que el aumento del volumen plasmático, el crecimiento del feto (peso al nacer 3.051 gr vs 2.654 gr) y el peso de la placenta fueron mayores en el grupo tratado con oxprenolol.

### Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación, sobre el feto o sobre el neonato.

Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto (ver

propranolol).

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto con el objeto de limitar los efectos de los  $\beta$ -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo  $\beta$ -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación, vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

No se recomienda su utilización a largo plazo y sólo se ha propuesto para tratamientos de corta duración, ya que la actividad simpaticomimética intrínseca ocasiona vasodilatación periférica y puede mejorar el flujo útero-placentario.

Por otra parte, se recomienda utilizar los fármacos bloqueadores  $\beta$ -1-selectivos, con actividad simpaticomimética intrínseca o acción  $\alpha$ -bloqueante, ya que es menos probable que interfieran con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores  $\beta$ -2.

### Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1223-4.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38.
- Doany W, Brikman CR. Antihipertensores y embarazo. Clin Perinatol (ed esp) 1987;4:817.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fidler J, Smith J, Fayers P, DeSwiet M. Randomized controlled comparative study of methyl dopa and oxprenolol in treatment of hypertension in pregnancy. Br Med J 1983;286:1927-30.
- Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52.
- Gallery EDM. Hypertension in pregnant women. Med J Aust 1985;143:23-7.
- Gallery EDM, Ross MR, Gyory AZ. Antihypertensive treatment in pregnancy: Analysis of different responses to oxprenolol and methyl dopa. Br Med J 1985;291:563.
- Lubbe WF, Hodge JV. Combined alfa- and beta-adrenoceptor antagonism with prazosin and oxprenolol in control of severe hypertension in pregnancy. NZ Med J 1981;94:169-72.

Fármaco		PENBUTOLOL					
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, antihipertensivo					
		FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
D	D	D	C	C	C		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

### Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un bloqueante  $\beta$ -adrenérgico no selectivo; no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, sin embargo otros bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos lo hacen.

La administración a ratas, ratones y conejos a dosis 250 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano (DMRSH) no tiene efectos teratóge-

nos. Por otra parte, la administración a conejos a 156 veces la DMRSH se asoció con aumento en el número de muertes fetales y descenso en la supervivencia en las 24 horas tras el nacimiento pero no cuando se administró a 0,25 - 6 veces la DMRSH.

En otro estudio en ratas se observó reducción en el peso corporal y en la supervivencia cuando se utilizaron a 200 veces la DMRSH.

El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no

siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó de efectos teratógenos o efectos adversos no teratógenos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

La utilización de los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos durante el embarazo (ver propranolol) se puede asociar con restricción del crecimiento intrauterino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, parto pretérmino, depresión neonatal y síntomas y signos de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico en el neonato como bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación, sobre el feto o sobre el neonato.

Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto (ver propranolol).

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1253. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52. • Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;223.

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo, se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto, con el objeto de limitar los efectos de los  $\beta$ -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo  $\beta$ -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación, vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

No se recomienda su utilización a largo plazo y sólo se ha propuesto para tratamientos de corta duración, ya que la actividad simpaticomimética intrínseca ocasiona vasodilatación periférica y puede mejorar el flujo útero-placentario.

Por otra parte, se recomienda utilizar los fármacos bloqueadores  $\beta$ -1-selectivos, con actividad simpaticomimética intrínseca o acción  $\alpha$ -bloqueante, ya que es menos probable que interfieran con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores  $\beta$ -2.

Fármaco	PENTOXIFILINA					
Sinónimos	Oxpentifilina					
Grupo farmacológico	Vasodilatador periférico y cerebral					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	B3	B3	B3	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a dosis 4,2 y 3,5 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basado en la superficie corporal respectivamente, no se asoció con efectos teratógenos aunque en ratas se observó aumento de las reabsorciones embrionarias.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos; no existen

estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 10 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 5 (14,7%) presentaron malformaciones congénitas mayores de 1 esperada incluyendo (encontradas/esperadas) 2/0 malformaciones cardiovasculares y 1/0 espina bífida. No se observaron anomalías en otras 4 categorías asignadas como labio leporino, polidactilia, hipospadias o defectos de reducción de miembros. Aunque el número de observaciones es pequeño, los datos sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas, aunque otros factores como la enfermedad materna, la exposición a otros fárma-

cos o el azar pudieron intervenir en este hecho.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos y como no existen estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización

durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1265-6. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents, 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:491.

Fármaco		PINDOLOL			
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, antihipertensivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
D	D	D	C	C	C

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un bloqueante  $\beta$ -adrenérgico no selectivo; no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cuza la placenta humana y los niveles en sangre fetal son menores que en sangre materna. El cociente de la concentración en sangre feto/materna a las 2 horas de la última dosis es 0,37 y a las 6 horas 0,67.

La administración a ratas y conejos a dosis 100 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano no tiene efectos teratógenos, embriotóxicos y/o fetotóxicos. El significado de este hecho no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

No se dispone de información sobre si tiene efectos adversos no teratógenos sobre el feto humano (ver propranolol).

La utilización de los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos durante el embarazo (ver propranolol) se puede asociar con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), cambios en la frecuencia cardíaca fetal, parto pretérmino, depresión neonatal y síntomas y signos de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico en el neonato como bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia.

La experiencia con la utilización durante el embarazo es muy limitada. Un estudio comparó el uso del fármaco con la alfametildopa en el tratamiento de la hipertensión arterial inducida por el embarazo. La incidencia de RCIU, depresión neonatal y morbilidad fetal fueron similares en ambos grupos. En el grupo tratado con pindolol se produjo un descenso estadísticamente significativo de la tensión arterial sistólica y diastólica a niveles menores que los observados con la metildopa. Además, se observó un descenso en la creatinina sérica y un aumento en el aclaramiento de creatinina, sugiriendo un efecto beneficioso sobre la función renal con el uso del fármaco.

Otros compararon al pindolol con el atenolol y labetalol durante el embarazo, indicando que todos los fármacos controlaron la tensión arterial, pero que el peso al nacer fue significativamente mayor en los grupos que recibieron pindolol y labetalol, lo que se relacionó, según los autores, con aumento del flujo sanguíneo útero-placentario.

Otro informe indicó que la exposición a recién nacidos cuyas madres fueron tratadas por hipertensión arterial durante el embarazo, el peso medio de éstos fue superior en los que utilizaron el fármaco cuando lo compararon con el acebutolol o el atenolol (3.375 gr vs 3.160 gr vs 2.745 gr). Sin embargo, es difícil afirmar si este hecho es debido a la acción del fármaco o a diferencias en la gravedad de la patología materna entre los grupos.

Un estudio prospectivo randomizado comparó 27

mujeres tratadas con el fármaco con 24 tratadas con atenolol a partir de la semana 33, no se observó ninguna diferencia en la duración de la gestación, peso al nacer, puntuación de Apgar, tasa de cesárea y glucemia en sangre del cordón umbilical. Solo objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el peso de la placenta, 533 gr vs 440 gr,  $p < 0,02$ .

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación, sobre el feto o sobre el neonato.

Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifique los posibles riesgos para el feto (ver propranolol).

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gesta-

ción, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto, con el objeto de limitar los efectos de los  $\beta$ -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo  $\beta$ -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación, vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

No se recomienda su utilización a largo plazo y sólo se ha propuesto para tratamientos de corta duración, ya que la actividad simpaticomimética intrínseca ocasiona vasodilatación periférica y puede mejorar el flujo útero-placentario.

Por otra parte, se recomienda utilizar los fármacos bloqueadores  $\beta$ -1-selectivos, con actividad simpaticomimética intrínseca o acción  $\alpha$ -bloqueante, ya que es menos probable que interfieran con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores  $\beta$ -2.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1313-5.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38.
- Dubois D, Peticolas J, et al. Treatment with atenolol of hypertension in pregnancy. *Drugs* 1983;25(Suppl 2):215-8.
- Dubois D, Petitcolas J, Temperville B, et al. Treatment of hypertension in pregnancy with B-adrenoceptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 1982;13(Suppl):375S-8S.
- Ellenbogen A, Jaschevatzky O, Davidson A, et al. Management of pregnancy-induced hypertension with pindolol-comparative study with methyldopa. *Int J Gynaecol Obstet* 1986;24:3.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. *Am Heart J* 1988;115:147-52.
- Grunstein S, Ellenbogen A, Anderman S, et al. Transfer of pindolol across the placenta in hypertensive pregnant women. *Curr Ther Res* 1985;37:587-91.
- Rabaseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;227.
- Tuimala R, Hartikainen-Sorri A-L. Randomized comparison of atenolol and pindolol for treatment of hypertension in pregnancy. *Curr Ther Res* 1988;44:579-84.

Fármaco		<b>POLITACIDA</b>					
Grupo farmacológico		Diurético tiazídico					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
C	C	C	C	C	C		
En la hipertensión gestacional: <b>D</b>							

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En general las tiazidas lo hacen y se identifican en sangre del cordón umbilical.

No se informó que la administración a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

Por otra parte se reportó que la administración de tiazidas durante el embarazo puede causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas; aumentar los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico; causar la aparición de trombocitope-

nia, anemia hemolítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazida).

## Recomendaciones

El fármaco que no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1324. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco			<b>PRAVASTATINA SÓDICA</b>		
Grupo farmacológico			Hipolipemiente		
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
X	X	X	D	D	D

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

### Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a dosis 240 veces y 20 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal respectivamente, no demostró efectos teratogénicos.

Se reportó el caso de una mujer de 39 años expuesta al fármaco a dosis de 80 mg/día más metformina a 2 g/día y nateglinida 360 mg/día hasta la semana 24 de gestación, luego de la cual toda la medicación fue reemplazada por insulina. Nació un niño sano de 2.400 gr, puntuación de Apgar de 8 y 9 al minuto y a los 5 minutos de vida respectivamente. A los 6 meses se encontraba con buen crecimiento y desarrollo.

### Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre

el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

El colesterol y otros productos de la vía de síntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal, incluyendo la síntesis de esteroides y la formación de las membranas celulares. Ante la capacidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, como es la pravastatina, de reducir la síntesis de colesterol, el fármaco puede ser peligroso para el feto. Por esta razón está contraindicada en la mujer embarazada.

La mujer en edad reproductiva que está siendo tratada con el fármaco debe utilizar un método contraceptivo eficaz. Si planifica un embarazo, interrumpir el tratamiento con el fármaco antes de la concepción.

Si se utiliza inadvertidamente durante el embarazo, o la paciente inicia la gestación cuando está siendo tratada con el fármaco, se debe evitar la administración además de informar a la mujer de los riesgos potenciales para el feto.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1331-2. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;43. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Teelucksingh S, El-Youssef J, et al. Prolonged inadvertent pravastatin use in pregnancy. Reprod Toxicol 2004;18:299-300.

Fármaco			<b>PRAZOSINA, hidrocloreuro de</b>		
Grupo farmacológico			Simpaticolítico, antihipertensivo		
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	B1	B1	B1

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

Durante el embarazo la absorción del fármaco es más lenta y su vida media más larga que en el estado no gestante. Por su bajo peso molecular, cruza la placenta humana, como lo demostraron en 3 gestantes en que luego de 8 a 15 horas de la última dosis, hallaron niveles de 9 a 23% en sangre del cordón umbilical.

La administración a ratas y conejos a dosis 225 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano (DMRH), así como a monos a 12 veces la DMRH, no se relacionó con malformaciones congénitas. Sin embargo, en ratas a la dosis máxima se asoció con reducción en el tamaño de la camada.

La experiencia con la utilización en el embarazo humano es muy limitada; en los casos informados no se comunicó aumento de malformaciones o de otros efectos adversos; no existen estudios adecuados.

Un estudio que documentó la combinación del fármaco con oxprenolol, eficaz para controlar la hipertensión arterial crónica, pero no frente a la hipertensión arterial inducida por el embarazo.

En otro, una madre con hipertensión secundaria a una nefritis crónica, fue tratada con minoxidil, metoprolol

y prazosina; existió una hipertricosis evidente en la madre y en el recién nacido (efecto atribuido al primero), aunque no presentó anomalías congénitas; el crecimiento excesivo del vello desapareció a los 2 meses. A los 2 años de edad el desarrollo fue normal.

Un informe comunicó su uso en 8 mujeres con hipertensión arterial que no respondían a bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos durante el 3º trimestre de la gestación; en 6 casos el fármaco descendió la tensión arterial y el resultado neonatal fue bueno en todos ellos.

Además se utilizó en el tratamiento de una gestante con feocromocitoma durante el 3º trimestre del embarazo; la tensión arterial fue bien controlada, pero la taquicardia materna requirió la asociación de un  $\beta$ -bloqueante.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación no indican efectos peligrosos directos o indirectos, en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

## Bibliografía

- Bourget P, Fernández H, Edouard D, Lesne-Hulin A, et al. Disposition of a new rate-controlled formulation of prazosin in the treatment of hypertension during pregnancy: transplacental passage of prazosin. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1995;20:233-41.
- Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1334-5.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;33.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Lubbe WF. More on beta-blockers in pregnancy. N Engl J Med 1982;307:753.
- Lubbe WF, Hodge JV. Combined alfa- and beta-adrenoceptor antagonism with prazosin and oxprenolol in control of severe hypertension in pregnancy. NZ Med J 1981;94:169-72.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;233.
- Rosa FW, Idanpaan-Heikkila J, Asanti R. Fetal minoxidil exposure. Pediatrics 1987;80:120.
- Rutsen PC. Clinical pharmacological studies with prazosin during pregnancy complicated by hypertension. Br J Clin Pharmacol 1983;16:543.
- Venuto R, Burstein P, Schneider R. Pheochromocytoma: antepartum diagnosis and management with tumor resection in the puerperium. Am J Obstet Gynecol 1984;150:431-2.

Fármaco	<b>PROBUCOL</b>					
Grupo farmacológico	Hipolipemiante					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
<b>B</b>	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>B1</b>	<b>B1</b>	<b>B1</b>	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

El fármaco, soluble en los lípidos se acumula lentamente en el tejido adiposo persistiendo en la grasa y en la sangre hasta 6 meses después de la última dosis.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada o en el feto humano. No hay datos disponibles, sobre si cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a dosis 50 veces superiores a la recomendada en el ser humano, no tiene efectos teratógenos ni efectos fetales adversos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 11 fueron expuestos durante el 1º trimestre y 2 en los trimestres posteriores. No se observaron malformaciones congénitas en ambos grupos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos no teratogénos; no existen estudios adecuados.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo no ha sido establecida; los estudios en el animal

de experimentación no indican efectos peligrosos directos o indirectos, en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

El fármaco sólo debe ser utilizado cuando sea necesario o los beneficios posibles superen a los riesgos potenciales.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;13143. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;237.

Fármaco		PROCAINAMIDA					
Grupo farmacológico		Antiarrítmico					
FDA			CERP (*)				
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim		
C	C	C	B2	B2	B2		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

La procainamida se metaboliza a N-acetilprocainamida (NAPA), metabolito con actividad antiarrítmica y toxicidad similar a la quinidina. En promedio, alrededor del 50% de los individuos de raza blanca y el 90% de los orientales son acetiladores rápidos y excretan más del 40% del fármaco en forma de NAPA.

Cruza la placenta humana y la relación de los niveles plasmáticos feto/madre varía desde 0,3 a 1,3 y la de N-acetilprocainamida de 0,9 a 1,2.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

No se informó de efectos teratogénos o de otros efectos fetales adversos, asociados con la exposición en el embarazo humano; no existen estudios adecuados.

Una publicación identificó 8 casos de taquiarritmia fetal tratados con el fármaco, tras fracasar la terapia con digoxina. En 3 se logró transformar la taquicardia en ritmo sinusal. En 1, aunque se logró disminuir la frecuencia ventricular fetal, los cambios ECG en la gestante (prolongación del QRS y QT) obligaron a interrumpir la administración del fármaco. En otro, la combinación de digoxina más procainamida fue

inicialmente eficaz, aunque posteriormente fue necesaria la administración directa de digital al feto. Finalmente en los 3 casos restantes, esta combinación no fue eficaz.

Se publicaron otros casos de uso del fármaco en las arritmias tanto maternas como fetales con resultados dispares.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

El tratamiento prolongado estimula los anticuerpos antinucleares en un 50-70% de los pacientes, y se desarrolla el síndrome eritematoso lúpico en un 20-30% de éstos. En la mayoría de los casos, la remisión completa sigue a la suspensión del tratamiento, aunque algunas pacientes permanecen sintomáticas y requieren tratamientos.

Aunque no se han documentado efectos en el ser humano, se recomienda reservar este fármaco para las pacientes refractarias a la quinidina, considerando su tendencia a aumentar los anticuerpos antinucleares y su asociación con el síndrome lúpico.

## Bibliografía

• Allen NM, Page RL. Procainamide administration during pregnancy. Clin Pharm 1993;12:58-60. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1344-5. • Dumesic DA, Silverman NH, et al. Transplacental cardioversion of fetal supraventricular tachycardia with procainamide. N Engl J Med 1982;307:1128-31. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • González AR, Phelps SJ, Cochran EB, et al. Digoxin-like immunoreactive

substance in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:660. • Hallak M, Neerhof MG, Perry R, et al. Fetal supraventricular tachycardia and hydrops fetalis: combined intensive, direct, and transplacental therapy. *Obstet Gynecol* 1991;78:523-5. • Ito S, Magee L, Smallhorn J. Farmacoterapia de las arritmias fetales. *Clin Perinatol* (ed esp) 1994;3:549-77. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;238. • Weiner CP, Thompson MIB. Direct treatment of fetal supraventricular tachycardia after failed transplacental therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:570-3.

Fármaco		<b>PROPAFENONA, hidrocloreuro de</b>					
Grupo farmacológico		Antiarrítmico					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
C	C	C	C	C	C		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

### Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana y la relación feto/madre es de 0,2.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos, aunque tiene efectos embriotóxicos aumentando la mortalidad materna y neonatal, disminuyendo la ganancia de peso tanto materna como fetal y causando alteraciones en el desarrollo fisiológico neonatal.

No se informó de efectos teratógenos ni de otros efectos adversos asociados con la administración a la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Se publicó el caso de una mujer de 22 años que recibió el fármaco entre las semanas 24 y 26 de gestación junto a metildigoxina para el tratamiento refractario

de taquicardia supraventricular fetal e hidrops, no se logró el objetivo por lo que se administró amiodarona en inyección directa a la vena umbilical.

Otro caso informado de exposición al fármaco fue durante el 3º trimestre sin que se objetiven efectos fetales adversos.

### Recomendaciones

Los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo pre y postnatal.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

### Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1355-6.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;30.
- Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Gembruch U, Hansman M, Bald R. Direct intrauterine fetal treatment of fetal tachyarrhythmia with severe hydrops fetalis by antiarrhythmic drugs. *Fetal Ther* 1988;3:210.
- Libardoni M, Piovano D, Busato E, et al. Transfer of propafenone and 5-OH, propafenone to foetal plasma and maternal milk. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:527-8.
- Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;242.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1255.

Fármaco		<b>PROPRANOLOL, hidrocloreuro de</b>					
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, antiarrítmico, antihipertensivo					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
C	D	D	C	C	C		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

El fármaco es un bloqueante  $\beta$ -adrenérgico no selectivo. La farmacocinética en la mujer durante el embarazo no se modifica, los niveles plasmáticos y la eliminación del fármaco son similares a los que existen fuera de la gestación. Cruza la placenta humana y el cociente de la concentración en sangre feto/materna es próximo a la unidad.

La administración a ratas y conejos a dosis 20 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano (DMRSH) no tiene efectos teratógenos. Por otro lado, la administración a ratas a 10 veces superiores la DMRSH tiene efectos fetales adversos como aumento de la reabsorción así como la reducción del tamaño de la camada.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 274 fueron expuestos durante el 1º trimestre; se observaron 11 (4,0%) anomalías congénitas de 12 esperadas incluyendo (encontradas/esperadas) 3/3 malformaciones cardiovasculares y 2/1 hipospadias. No se reportaron malformaciones en otras 4 categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, polidactilia o defectos de reducción de miembros. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

La utilización del propranolol se asoció con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU); un informe indicó que el uso del fármaco en el tratamiento de la hipertensión arterial crónica a partir del 1º trimestre de la gestación, se asoció con retraso en el crecimiento fetal, al observar cómo la mitad de los 12 nacidos de madres tratadas con el fármaco presentaron RCIU.

En contraste con esta observación, en 5 estudios prospectivos utilizando propranolol y oxprenolol, la incidencia de RCIU en 94 embarazos fue de alrededor del 4%, por lo que no parece apropiado concluir que el tratamiento con el fármaco se asoció con una muy alta frecuencia de RCIU.

Un estudio randomizado prospectivo realizado a lo largo de 3 años, comparando el propranolol con la alfametildopa en 28 mujeres con hipertensión inducida por el embarazo, no encontró diferencias en el peso de los recién nacidos de ambos grupos. En tanto que otro informe que analizó 23 estudios de todo tipo, incluyeron 167 nacidos vivos expuestos

de forma crónica durante el embarazo, indicó que 23 (14%) presentaron RCIU.

Estos datos son difíciles de interpretar ya que el RCIU es una constante dentro de los efectos adversos asociados con el tratamiento de larga duración durante el embarazo. En el animal de experimentación, los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos reducen el flujo sanguíneo uterino, pero la hipertensión arterial intensa, por sí misma también se relaciona con ella.

Por otra parte, se informó que estimula la actividad uterina, hecho que obligaría a utilizarlo con precaución en pacientes con riesgo de parto pretérmino. Sin embargo, la revisión de los informes clínicos publicados no indicó que la amenaza de parto pretérmino sea un problema importante en el manejo clínico de este fármaco.

La exposición en un feto sano disminuyó la frecuencia cardíaca fetal, en aproximadamente unos 10 lat/min ya que el fármaco bloquea la acción del estímulo simpático sobre el corazón. La actividad simpática es un mecanismo de reserva para mejorar la actividad de la bomba cardíaca durante situaciones de hipoxemia intermitentes; por esta razón existe la posibilidad teórica de que comprometa la capacidad de respuesta del feto a la hipoxia.

Se informó de 2 gestantes con hipertensión arterial esencial tratadas con el fármaco; éste pudo ser el responsable de la ausencia de reactividad fetal en el test basal. En ambos casos se observó un patrón no reactivo de forma repetida, con prueba a la oxitocina normal, y tras suspender el tratamiento el test, se tornó reactivo.

En un estudio, randomizado y doble ciego, realizado sobre 36 gestantes a término para analizar la respuesta de la frecuencia cardíaca fetal al estímulo acústico, se informó que una dosis de 80 mg por vía oral es suficiente para modificar la respuesta fetal hasta 3 horas después de la administración del fármaco.

Un estudio retrospectivo comparó 8 gestantes con hipertensión arterial grave tratadas con el fármaco y otras 15 gestantes con el mismo cuadro pero no tratadas; además se utilizaron otros fármacos hipotensores en ambos grupos. En el grupo tratado con propranolol ocurrieron 7 (78%) muertes fetales, mientras en el grupo control ocurrieron 5 (33%). Además, existen otros informes que relacionan la exposición con la muerte del feto.

Los estudios en el animal de experimentación sugie-

ren que los antagonistas adrenérgicos reducen la relajación uterina y pueden interferir con la evolución del parto. El fármaco aumenta la actividad uterina durante el trabajo de parto y bloquea el efecto inhibidor  $\beta$ -adrenérgico de los estimulantes como la isoxuprina.

Se utilizó en el tratamiento farmacológico de las taquiarritmias fetales, aunque su eficacia es limitada, posiblemente por la inmadurez de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos fetales o a que los niveles alcanzados en suero fueron inadecuados.

En un estudio randomizado y doble ciego sobre los efectos en el feto, se observó un retraso en el comienzo espontáneo de la respiración, que puede llegar a requerir intubación, cuando se administra 1 mg por vía intravenosa antes de la cesárea.

Por otra parte, se informó que luego de la exposición pueden aparecer bradicardia, hipoglucemia, policitemia, hiperbilirrubinemia e hipoperfusión periférica con oliguria.

Una revisión sobre el uso de los  $\beta$ -bloqueantes, incluyendo al propranolol durante el embarazo, concluyó afirmado que estos agentes son relativamente seguros

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato. Los fármacos incluidos en esta categoría sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar el propranolol durante el embarazo se recomienda evitarlo durante el 1º trimestre de la gestación, utilizar la dosis mínima eficaz, cuando sea posible interrumpir el tratamiento 2-3 días antes del parto, con el objeto de limitar los efectos de los  $\beta$ -bloqueantes sobre la con-

tractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo  $\beta$ -adrenérgico neonatal.

Si se utiliza cerca del término de la gestación, se debe vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida. Por otra parte, utilizar los fármacos bloqueadores  $\beta$ -1-selectivos, con actividad simpaticomimética intrínseca o acción  $\alpha$ -bloqueante, ya que es menos probable que interfieran con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores  $\beta$ -2.

El propranolol es uno de los primeros  $\beta$ -bloqueantes que fue utilizado durante el embarazo tanto por indicaciones maternas como fetales, entre ellas la hipertensión arterial, hipertiroidismo, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, taquicardia auricular paroxística, alteraciones de la actividad uterina, taquiarritmias fetales y feocromocitoma.

Desde otro punto de vista, otros autores no lo recomiendan en la hipertensión durante el embarazo, aconsejando su utilización sólo para antagonizar la taquicardia refleja aguda inducida por los vasodilatadores.

La mayor parte de los efectos adversos están relacionados con tratamientos de larga duración, a dosis altas y cuando el fármaco se administra hasta el nacimiento. Éstos posiblemente pueden ser evitados si se utilizan dosis bajas o cuando se suspende el tratamiento de forma gradual, para evitar el riesgo reducido de efectos de supresión en la madre, unos días antes de la fecha esperada del parto. La incapacidad para predecir la fecha del parto y el aumento de la presión arterial que sigue a la interrupción de la administración del fármaco probablemente limiten su utilización durante el embarazo.

## Bibliografía

- Amy JJ, Karim SM. Intrauterine administration of L-noradrenaline and propranolol during the second trimester of pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 1974;81:7583.
- Barden TP, Stander RW. Myometrial and cardiovascular effects of an adrenergic blocking drug in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968;101:91.
- Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1360-4.
- Buechler AA, Palmer SK. Intrapartum death associated with propranolol: case report and review of physiology. *Wisc Med J* 1982;81:23-5.
- Bullock JL, Harris RE, Young R. Treatment of thyrotoxicosis during pregnancy with propranolol. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:242-5.
- Cottrill CM, McAllister RG Jr, et al. Propranolol therapy during pregnancy, labor, and delivery: Evidence for transplacental drug transfer and impaired neonatal drug disposition. *J Pediatr* 1977;91:812-4.
- Datta S, Kitzmiller JL, Ostheimer GW. Propranolol and parturition 1978;51:577.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38.
- Doany W, Brikman CR. Antihypertensores y embarazo. *Clin Perinatol (ed esp)* 1987;4:817-41.
- Eliahou HE, Silverberg DS, Reisin E, et al. Propranolol for the treatment of hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:431-6.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. *Am Heart J* 1988;115:147-52.
- Gladstone GR, Hordof A, Gersony WM. Propranolol administration during pregnancy: Effects on the fetus. *J Pediatr* 1975;86:962-4.
- Habib A, McCarthy JS. Effects on the neonate of propranolol administered during pregnancy. *J Pediatr* 1977;91:808-11.
- Ito

S, Magee L, Smallhorn J. Farmacoterapia de las arritmias fetales. Clin Perinatol (ed esp) 1994;3:549-77. • Jensen OH. Fetal heart rate response to a controlled sound stimulus after propranolol administration to the mother. Acta Obstet Gynecol Scand 1984;63:199-202. • Leak D, Carroll JJ, Robinson DC, Ashworth EJ. Management of pheochromocytoma during pregnancy. Can Med Assoc J 1977; 116:371-5. • Lieberman BA, Stirrat GM, Cohen SL, et al. The possible adverse effect of propranolol on the fetus in pregnancies complicated by severe hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1978;85:678-83. • Livingstone L, Craswell PW, Bevan EB, et al. Propranolol in pregnancy: three year prospective study. Clin Exp Hypertens (B) 1983;2:341-50. • Margulis E, Binder D, Cohen AW. The effect of propranolol on the nonstress test. Am J Obstet Gynecol 1984;148:340-1. • Mitrani A, Oettinger M, Abinader EG, Sharf M, Klein A. Use of propranolol in dysfunctional labour. Br J Obstet Gynaecol 1975;82:651-5. • Pruyen SC, Phelan JP, Buchanan GC. Long-term propranolol therapy in pregnancy: maternal and fetal outcome. Am J Obstet Gynecol 1979;135:485-9. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;243. • Sabom MB, Curry C, Wise DE. Propranolol therapy during pregnancy in a patient with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: Is it safe? South Med J 1978;71:328. • Schroeder JS, Harrison DC. Repeated cardioversion during pregnancy. Am J Cardiol 1971;27:445-6. • Smith MT, Livingstone L, Eadie MJ, et al. Chronic propranolol administration during pregnancy: maternal pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 1983;25:481-90. • Speiser Z, Shver A, Gitter S. Effect of propranolol treatment in pregnant rats on motor activity and avoidance learning of the offspring. Psychopharmacology 1983;79:148. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1113. • Tcherdakoff P, Colliard M, Bervard E, et al. Propranolol in hypertension during pregnancy. Br Med J 1978;2:670. • Turner GM, Oakley CM, Dixon HG. Management of pregnancy complicated by hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Br Med J 1968;4:281-4. • Tunstall ME. The effect of propranolol on the onset of breathing at birth. Br J Anaesth 1969;51:792.

Fármaco		<b>QUINALAPRIL, hidrocloreuro de</b>				
Grupo farmacológico		Antihipertensivo, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)				
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
<b>C</b>	<b>D</b>	<b>D</b>	<b>B2</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. El fármaco comienza su acción hipotensora a los 60 minutos de la administración por vía oral, alcanzando su actividad máxima a las 2-4 horas.

No se dispone de información sobre si cruza la placenta humana o de la farmacocinética en el feto humano. Otros IECA la cruzan y alcanzan niveles en sangre fetal suficientes como para inhibir a la enzima convertidora de la angiotensina, ya que en neonatos de madres tratadas con estos fármacos, la actividad plasmática de esta enzima está completamente anulada al nacer, mientras que la actividad y la concentración de la renina en plasma están aumentadas.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no demostró efectos teratogénicos. Otros fármacos de este grupo, cuando se administran a dosis iguales o superiores a las recomendadas en el ser humano son embriotóxicos, causando anomalías en la osificación, disminución del flujo de sangre hacia la placenta y el aporte de oxígeno al feto, aumento del número de muertes fetales y disminución de la supervivencia neonatal.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o bien otros efectos adversos; no existen estudios adecuados.

Sin embargo, la exposición fetal a los IECA se aso-

ció con un aumento de la morbimortalidad fetal y neonatal. La información disponible indica que los efectos adversos no aparecen cuando la exposición intrauterina al fármaco está limitada al 1º trimestre del embarazo y los datos epidemiológicos indican que la tasa de morbilidad feto-neonatal asociada con la exposición a los IECA durante el 2º y 3º trimestres de la gestación puede ser de un 10-20%.

Los recién nacidos de madres tratadas con IECA durante este periodo de tiempo de la gestación pueden presentar hipotensión, insuficiencia renal aguda reversible o irreversible, anuria, hipoplasia de la calota craneal y/o muerte. La anuria fetal causa oligohidramnios, que puede causar contractura de las extremidades, deformidades craneofaciales e hipoplasia pulmonar; también se observó restricción del crecimiento intrauterino y prematuridad.

## Recomendaciones

Cuando se utiliza en el 1º trimestre de la gestación, la seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos por lo que sólo debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto. Pero las mujeres tratadas con IECA, sólo durante este periodo del embarazo deben ser informadas de que la exposición fetal no parece estar asociada con un riesgo significativo.

Se sospecha que puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo

humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato, cuando se utiliza en el 2º o 3º trimestre del embarazo. La exposición fetal en estas etapas de la gestación se asocia con complicaciones fetales y/o neonatales, incluyendo la muerte.

Todas las mujeres en edad reproductiva que están siendo tratadas con IECA deben ser informadas de acudir a su médico tan pronto como conozcan que están embarazadas.

Si una mujer comienza una gestación estando tratada con IECA, debe interrumpir su administración tan pronto como sea posible, sea cual sea el periodo del embarazo en que se encuentre. La mayoría de las mujeres pueden realizar un tratamiento hipotensor alternativo eficaz con fármacos más seguros durante el resto de la gestación.

En muy raras ocasiones, posiblemente en menos

de 1 caso por 1.000 pacientes, no se puede realizar un tratamiento alternativo eficaz. En estos casos la mujer debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto. Se deben realizar exploraciones ecográficas frecuentes para identificar un posible oligohidramnios y, si se diagnóstica, interrumpir la administración del fármaco, salvo que sea imprescindible para mantener la vida de la mujer. Ella debe conocer que el oligohidramnios puede no ser aparente hasta que ya haya ocurrido una lesión fetal irreversible.

Los recién nacidos expuestos intraútero a IECA deben ser controlados durante el periodo neonatal para diagnosticar precozmente la aparición de hipotensión, oliguria e hipopotasemia. Si ocurre oliguria, utilizar medidas para mantener la tensión arterial y la perfusión renal como administración de líquidos y sustancias presoras.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1390-1. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;41. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		QUINETAZONA						
Grupo farmacológico		Diurético						
FDA			CERP (*)					
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim			
C	C	C	C	C	C			
En la hipertensión gestacional: D								

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En general las tiazidas lo hacen y se identifican en sangre del cordón umbilical.

No hay evidencias de que la administración de tiazidas a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas; pero se informó que pueden causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas, aumentar los niveles de creatinina

y ácido úrico en el líquido amniótico o causar la aparición de trombocitopenia, anemia hemolítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazida).

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

Sólo debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1391. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

<b>Fármaco</b>	<b>QUINIDINA</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Antiarrítmico					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	C	C	C	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana y puede alcanzar niveles similares en sangre fetal que los observadas en sangre materna, oscilando el cociente feto/materno entre 0,24 y 0,94. Es posible que la fracción libre del fármaco sea mayor en el feto, razón por la cual los datos sobre la quinidina total en sangre se deben interpretar con precaución.

Por otra parte, alcanza una concentración el líquido amniótico similar o superior a la que existe en sangre fetal.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o bien otros efectos adversos.

No se informó de efectos teratogénos asociados con la exposición durante el embarazo humano; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 17 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 1 (5,9%) nacido presentó malformaciones mayores de 1 esperada. No se reportaron malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

En general se acepta que no tiene efectos adversos fetales no teratogénos significativos y la amplia experiencia clínica con el uso del fármaco a dosis terapéuticas, indicó que es relativamente seguro para el feto.

## Bibliografía

- Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1391-4.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;29.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Hill LM, Malkasian GD Jr. The use of quinidine sulfate throughout pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979;54:366-8.
- Ito S, Magee L, Smallhorn J. Farmacoterapia de las arritmias fetales. *Clin Perinatol (ed esp)* 1994;3:549-77.
- Killeen AA, Bowers LD. Fetal supraventricular tachycardia treated with high-dose quinidine: Toxicity associated with marked elevation of the metabolite, 3(S)-3-hydroxyquinidine. *Obstet Gynecol* 1987;70:445-9.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;244.
- Rotmensch HH, Eikayam U, Frishman W. Antiarrhythmic drug therapy during pregnancy. *Ann Intern Med* 1983;98:487-97.
- Rotmensch HH, Rotmensch S, Eikayam U. Management of cardiac arrhythmias during pregnancy: current concepts. *Drugs* 1987;33:623-33.
- Spinnato JA, Shaver OC, Flinn GS, Sibai BM, Watson DL, Marin-Garcia J. Fetal supraventricular tachycardia: in utero therapy with digoxin and quinidine. *Obstet Gynecol* 1984;64:730-5.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1259.

Una revisión describió 7 casos de tratamiento trasplacentario de las arritmias fetales como fármaco único o en combinación con otros antiarrítmicos. La monoterapia fue eficaz en un caso de flúter auricular que alternó con taquicardia supraventricular; en otro caso, el tratamiento fue suspendido por la aparición de chinchonismo materno con tinnitus, cefalea, náuseas y alteraciones visuales, además de prolongación del QRS y QT, a pesar de que los niveles séricos del fármaco estaban dentro de la normalidad. En 5 casos restantes se utilizó la combinación con digoxina, lográndose la conversión a ritmo sinusal en 4.

Se informó de casos aislados de trombocitopenia y lesión del VIII par craneal en recién nacidos de madres tratadas con dosis mayores de las utilizadas en el tratamiento antiarrítmico, pero sobretudoo con un isómero del fármaco, la quinina.

Además, puede aumentar la aparición de contracciones uterinas espontáneas, pero a las dosis terapéuticas no se informó de efectos clínicos significativos, ni de riesgo de parto pretérmino. A dosis tóxicas puede causar abortos.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No existen estudios adecuados en el ser humano, pero con base en la alta frecuencia de uso o en las características farmacológicas del producto, puede suponerse razonablemente que no es teratogéno.

<b>Fármaco</b>	<b>RAMIPRIL</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Antihipertensivo, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim <b>C</b>	2º trim <b>D</b>	3º trim <b>D</b>	1º trim <b>B3</b>	2º trim <b>X</b>	3º trim <b>X</b>	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

Comienza su acción hipotensora entre 1 y 2 horas después de la administración, alcanzando su actividad máxima a las 3-6 horas; sus efectos persisten durante 24 horas. El ramiprilato, metabolito activo del fármaco, tiene una actividad IECA 6 veces mayor. No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si cruza la placenta humana o la farmacocinética en el feto humano.

Otros IECA lo hacen y alcanzan niveles en sangre fetal suficientes como para inhibir a la enzima convertidora de la angiotensina, ya que en neonatos de madres tratadas con estos fármacos, la actividad plasmática de esta enzima está completamente anulada al nacer, mientras que la actividad y la concentración de la renina en plasma están aumentadas.

La administración a conejos a dosis 2 veces superiores la recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DRHSC), así como a ratas y monos a 400 veces superiores la DRHSC respectivamente, no tiene efectos teratógenos pero aumenta la incidencia de dilatación de la pelvis renal en el feto de rata, retarda el crecimiento fetal en ratones y es tóxico para las conejas y monas gestantes.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos o efectos adversos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

La exposición fetal a los IECA se asoció con aumento de la morbimortalidad fetal y neonatal. La información disponible indica que los efectos adversos no aparecen cuando la exposición intrauterina al fármaco está limitada al 1º trimestre del embarazo. Los datos epidemiológicos demostraron que la tasa de morbilidad feto-neonatal asociada con la exposición a los IECA durante el 2º y 3º trimestres puede ser del 10-20%.

Los recién nacidos de madres tratadas con IECA durante este período de gestación pueden presentar hipotensión, insuficiencia renal aguda reversible o irreversible, anuria, hipoplasia de la calota craneal y/o muerte. La anuria fetal causa oligohidramnios, que puede llevar a contractura de las extremidades, deformidades craneofaciales e hipoplasia pulmonar;

también se observó crecimiento intrauterino retardado y prematuridad (ver captopril).

## Recomendaciones

Cuando se utiliza en el 1º trimestre de la gestación, la seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos por lo que sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto. Pero las mujeres tratadas con IECA sólo durante este periodo del embarazo deben ser informadas de que la exposición fetal no parece estar asociada con un riesgo significativo.

Se sospecha que puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato, cuando se utiliza durante el 2º o 3º trimestre del embarazo. La exposición fetal en estas etapas de la gestación se asocia con complicaciones fetales y/o neonatales, incluyendo la muerte.

Todas las mujeres en edad reproductiva que están siendo tratadas con IECA deben ser informadas de acudir a su médico tan pronto como conozcan que están embarazadas.

Si una mujer comienza una gestación estando tratada con IECA, debe interrumpir su administración tan pronto como sea posible, sea cual sea el periodo del embarazo en que se encuentre. La mayoría de las mujeres pueden realizar un tratamiento hipotensor alternativo eficaz con fármacos más seguros durante el resto de la gestación.

En muy raras ocasiones, posiblemente en menos de 1 caso por 1.000 pacientes, no se puede realizar un tratamiento alternativo eficaz. En estos casos la mujer debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto. Se deben realizar exploraciones ecográficas frecuentes para identificar un posible oligohidramnios y si se diagnostica, interrumpir la administración del fármaco, salvo que sea imprescindible para mantener la vida de la mujer. Ella debe conocer que el oligohidramnios puede no ser aparente hasta que ya haya ocurrido una lesión fetal irreversible.

Los recién nacidos expuestos intraútero a IECA

deben ser controlados durante el periodo neonatal para diagnosticar precozmente la aparición de hipotensión, oliguria e hipopotasemia. Si ocurre oliguria,

utilizar medidas para mantener la tensión arterial y la perfusión renal como administración de líquidos y sustancias presoras.

## Bibliografía

• Barr M Jr, Cohen MM Jr. ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria: the kidney-skull connection. *Teratology* 1991;44:485-95. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1399. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;41. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hanssens M, Keirse MJ, et al. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:128-35. • Mehta N, Modi N. ACE inhibitors in pregnancy. *Lancet* 1989;2:96. • Piper JM, Ray WA, Rosa FW. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Obstet Gynecol* 1992;80:429-32.

Fármaco			RESERPINA		
Grupo farmacológico			Antihipertensivo		
FDA			CERP (*)		
1° trim C	2° trim C	3° trim C	1° trim B2	2° trim B2	3° trim B2

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un alcaloide de la rauwolfia; no se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada pero cruza la placenta humana.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos o bien otros efectos adversos.

No se informó que la administración a la mujer embarazada se asocie con efectos teratógenos sobre el feto; no existen estudios adecuados. Por otra parte, el aumento de la incidencia de neoplasias mamarias observadas en el animal de experimentación expuesto a (fibroadenoma de mama en ratones hembras), puede estar relacionado con el efecto activador sobre la prolactina. Se desconoce hasta qué punto este hecho indica un riesgo en el ser humano, aunque algunos estudios epidemiológicos sugieren una asociación entre el tratamiento con reserpina y el cáncer de mama.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 15 fueron expuestos durante el 1° trimestre; no se observaron malformaciones congénitas en los nacidos de 1 esperada. Estos datos no sugieren asociación entre la exposición durante el 1° trimestre de la gestación y las anomalías fetales.

Entre las 50.282 gestaciones incluidas en el Estudio

Colaborativo Perinatal, en 48 hubo exposición durante el 1° trimestre de la gestación, y 4 (8,1%) recién nacidos presentaron malformaciones fetales; aunque esta incidencia es mayor de la esperada, no se observó relación con una malformación específica.

La administración a la madre cerca del término de la gestación se puede asociar con dificultad respiratoria neonatal secundaria a la congestión nasal, letargia y anorexia en el recién nacido.

La posibilidad de aumento en el riesgo de cáncer de mama en pacientes tratadas con el fármaco fue ampliamente estudiada; sin embargo una conclusión firme no existe. Algunas observaciones epidemiológicas sugieren un pequeño aumento del riesgo (menos de dos veces en todos los estudios excepto en uno), pero otros estudios con un diseño experimental similar no confirman estos hallazgos.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. *Drug Information* 1993. Monographs for Rauwolfia alkaloids. Section 24:08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1085. • Budnick S, Leikin S, Hoeck LE. Effect in the newborn infant to reserpine administration ante partum. *Am*

J Dis Child 1955;90:286-9. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1406-7. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;32. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;376. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;247.

Fármaco		<b>SIMVASTATINA</b>					
Grupo farmacológico		Hipolipemiente					
FDA			CERP (*)				
1º trim <b>X</b>	2º trim <b>X</b>	3º trim <b>X</b>	1º trim <b>D</b>	2º trim <b>D</b>	3º trim <b>D</b>		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana.

No hay evidencias sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o efectos no teratogénos. La lovastatina, otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa sí los tiene.

No se dispone de información suficiente sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos; no existen estudios adecuados (ver lovastatina).

Los registros de farmacovigilancia detectaron 134 casos de exposición involuntaria al fármaco durante el embarazo que se conocen el resultado perinatal, en 9 notificaron malformaciones congénitas, aunque fueron variadas y sin relación alguna, con una incidencia no superior a la esperada en la población general.

## Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumen-

to de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

El colesterol y otros productos de la vía de síntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal, incluyendo la síntesis de esteroides y la formación de las membranas celulares. Ante la capacidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, de reducir la síntesis de colesterol, el fármaco puede ser peligroso para el feto. Por esta razón está contraindicada en la mujer embarazada.

La mujer en edad reproductiva que está siendo tratada con el fármaco debe utilizar un método contraceptivo eficaz. Si planifica un embarazo debe interrumpir el tratamiento antes de la concepción.

Si se utiliza inadvertidamente durante el embarazo, o la paciente inicia la gestación cuando está siendo tratada con el fármaco, se debe interrumpir la administración y debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1469-71. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;48. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Manson JM, Freyssinges C, et al. Postmarketing surveillance of lovastatin and simvastatin exposure during pregnancy. Reprod Toxicol 1996;10:439-46. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1265.

Fármaco		<b>SOTALOL, hidrocloreuro de</b>					
Grupo farmacológico		Antiarrítmico					
FDA			CERP (*)				
1º trim <b>B</b>	2º trim <b>D</b>	3º trim <b>D</b>	1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>C</b>		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un bloqueante  $\beta$ -adrenérgico no selectivo. El aclaramiento sistémico en 6 mujeres sanas luego de una dosis por vía intravenosa fue significativamente mayor durante el embarazo que durante el puerperio, y la semivida de eliminación media fue más breve, de 6,6 vs 9,3 horas, aunque ésta última diferencia no fue significativa.

Por otra parte, el aclaramiento tras la administración por vía oral también fue mayor durante el embarazo que en el periodo puerperal, pero las semividas de eliminación, de 10,9 vs 10,3 y la biodisponibilidad media fueron similares. Los autores sostienen que probablemente los cambios se debieron a alteraciones de la función renal en el periodo prenatal.

Cruza la placenta humana fácilmente y por completo; tras la administración de 200-800 mg/día a la gestante a término, se asoció con un nivel en plasma materno de  $1,8 \pm 0,3 \mu\text{g/ml}$ , similar a lo observado en sangre del cordón umbilical  $1,7 \pm 0,3 \mu\text{g/ml}$ ; los niveles en líquido amniótico fueron de  $7,0 \pm 2,7 \mu\text{g/ml}$ . Otros investigadores informaron que el fármaco se acumula en el líquido amniótico pero no en el feto humano.

La administración a ratas a dosis 9 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) y a conejos a dosis 7 veces superiores a la DMRHSC durante el periodo de organogénesis, no demostró efectos teratogénicos. Sin embargo, en ratas a dosis 18 veces superiores a la DMRHSC pero no a 2,5 veces, demostró aumento de las reabsorciones embrionarias.

De igual manera la administración a conejos a 16 veces superiores la DMRHSC demostró un ligero au-

mento de muertes fetales intrauterinas, pero estos hechos no fueron reportados cuando fueron de 8 veces superiores la DMRHSC.

No se informó de efectos teratogénicos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

No se dispone de información sobre si tiene efectos adversos no teratogénicos sobre el feto humano. La experiencia clínica con el uso durante el embarazo es muy limitada. Se informó su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial en 12 gestantes sin que demuestren efectos fetales adversos atribuibles al fármaco, salvo bradicardia fetal en 5 de 6 fetos que fueron monitorizados.

Se informó además de la utilización de 480 mg/día del fármaco junto con digoxina en el tratamiento de un feto hidrópico con taquicardia supraventricular a partir de la semana 31. Tras 12 días de tratamiento, sin mejoría, se cambió el sotalol por amiodarona, normalizándose la frecuencia cardíaca fetal y desapareciendo el edema fetal, obteniéndose un feto normal al término del embarazo.

Otros autores informaron que la utilización de los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos durante el embarazo se asoció con parto pretérmino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, crecimiento intrauterino retardado, depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato. Los fármacos incluidos en esta categoría sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

- Arnoux P, Llurens M, Djiane P, et al. Amiodarone and digoxine for refractory fetal tachycardia. Am J Cardiol 1987;59:166-7.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1474-7.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52.
- O'Hare MF, Leahey WJ, et al. Pharmacokinetics of sotalol during pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 1983;24:521-4.
- O'Hare MF, Murnaghan GA, Russell CJ, et al. Sotalol as a hypotensive agent in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1980;87:814-20.
- Oudijk MA, Ruskamp JM, Ververs FF, et al. Treatment of fetal tachycardia with sotalol: transplacental pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Am Coll Cardiol 2003;42:765-70.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1268.
- Wagner X, Jouglard J, Moulin M, et al. Coadministration of flecainide acetate and sotalol during pregnancy: lack of teratogenic effects, passage across the placenta, and excretion in human breast milk. Am Heart J 1990;119:700-2.

Fármaco		TELMISARTAN			
Grupo farmacológico		Antihipertensivo			
FDA			CERP (*)		
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim
C	D	D	s/d	s/d	s/d

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un agonista de los receptores de la angiotensina II. No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, sin embargo por el bajo peso molecular cabría esperar que lo haga, además se demostró que cruza la placenta en la rata.

La administración por vía oral a ratas a dosis 6,3 veces superiores a la máxima recomendada en el humano en base a la superficie corporal (DMRHSC) y en conejos a 6,4 veces superiores a la DMRHSC no produce efectos teratogénicos. Sin embargo, la administración a ratas por vía oral a 1,9 veces superiores a la DMRHSC al final de la gestación o durante la lactancia, se asoció con bajo peso al nacer, retraso en la maduración y disminución de la ganancia de peso.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Sin embargo, como el fármaco es un agonista de los

receptores de la angiotensina II, este grupo de antihipertensivos administrados durante el 2º o 3º trimestre de la gestación podrían causar toxicidad fetal y neonatal, como anuria, oligohidramnios, restricción del crecimiento intrauterino o prematuridad.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo durante el 1º trimestre, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

No debe utilizarse en la mujer embarazada durante el 2º o 3º trimestre, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer y no existe otro fármaco eficaz y más seguro. Si el fármaco se utiliza durante este periodo de tiempo, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1531-2. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;42.

Fármaco		TETRANITRATO DE ERITRITOLO			
Grupo farmacológico		Vasodilatador			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni sobre si el fármaco cruza la placenta humana.

No hay datos disponibles sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos ni otros efectos adversos sobre el feto (ver nitroglicerina).

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en

el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

La experiencia con la utilización de los nitritos y nitratos orgánicos durante el embarazo es muy pequeña, ya que la enfermedad en que están indicados, la angina de pecho, es poco frecuente en las mujeres en edad reproductiva.

En la mujer embarazada con este diagnóstico se debe iniciar el tratamiento con reposo en cama; la administración de los nitratos se recomienda sólo en la crisis aguda y utilizando la dosis mínima eficaz.

## Bibliografía

- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

<b>Fármaco</b>	<b>TETRANITRATO DE PENTAERITROL</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Vasodilatador					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim <b>B2</b>	2º trim <b>B2</b>	3º trim <b>B2</b>	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni sobre si el fármaco cruza la placenta humana.

No hay datos disponibles sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos sobre el feto (ver nitroglicerina).

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación son insuficientes

para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

La experiencia con la utilización de los nitritos y nitratos orgánicos durante el embarazo es muy pequeña, ya que la enfermedad en que están indicados, la angina de pecho, es poco frecuente en las mujeres en edad reproductiva.

En la mujer embarazada con este diagnóstico se debe iniciar el tratamiento con reposo en cama; la administración de los nitratos se recomienda sólo en la crisis aguda y utilizando la dosis mínima eficaz.

## Bibliografía

- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

<b>Fármaco</b>	<b>TIMOLOL, maleato de</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Simpaticolítico, antihipertensivo, antiglaucomatoso					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim <b>C</b>	2º trim <b>D</b>	3º trim <b>D</b>	1º trim <b>C</b>	2º trim <b>C</b>	3º trim <b>C</b>	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un bloqueante  $\beta$ -adrenérgico no selectivo. No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; un estudio de perfusión placentaria "in vitro" demostró que cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a dosis 50 veces superiores que la máxima recomendada en el ser humano (DMRH) no se asoció con efectos teratógenos, pero se relacionó con osificación fetal retrasada en las ratas, este hecho no tiene repercusión sobre el desarrollo postnatal.

Por otra parte, en la administración a ratones a 1.000 veces superiores a la DMRH, tóxica para la madre, se observó aumento en el número de reabsorciones fetales. Este hecho también fue observado en cone-

jos a dosis 100 veces superiores a la DMRH, sin que existiese toxicidad materna.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

No se dispone de información sobre si el fármaco tiene efectos adversos no teratógenos sobre el feto humano y la experiencia se limita a casos aislados.

La utilización de los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos durante el embarazo se puede asociar con crecimiento intrauterino retardado, cambios en la frecuencia cardíaca fetal (FCF), parto pretérmino, depresión neonatal y síntomas y signos de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico en el neonato con bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia.

Se describió el caso de una mujer de 37 años en la

que se consta a la semana 21 de gestación bradicardia transitoria (74 latidos/minuto), sin evidenciar anomalías estructurales ni hidrops fetal. Como antecedente la madre manifestó la exposición al fármaco en gotas al 0,5%, una en cada ojo diariamente por glaucoma durante 3 años. Como no existían otras causas que podrían justificar la bradicardia, se redujo el fármaco a 0,25% diariamente en cada ojo hasta la semana 25. A los 3 días se constató una FCF de 96 latidos/minuto y a la semana de 120 latidos/minuto. Posteriormente con autorización del oftalmólogo se suspendió la medicación a la semana 30 y se constató 3 días después una FCF alrededor de 130 latidos/minuto. Nació una niña de término 3.025 gr con puntuación de Apgar de 8 - 10 al minuto y los 5 minutos de vida respectivamente. Posterior al nacimiento presentó arritmias cardíacas diagnosticada como taquicardia ventricular izquierda (200 latidos/minuto) con extrasístole atrial por lo que requiere digitalización. Al cabo de 2 meses el recién nacido se encontraba en buenas condiciones de vida.

Los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos tras su aplicación ocular tópica pueden ser absorbidos sistémicamente. Las mismas reacciones adversas observadas tras la administración sistémica se pueden evidenciar luego de la aplicación tópica.

Una mujer con glaucoma fue tratada con timolol tópico a lo largo de la gestación (2 gotas de la solución al 0,5% en cada ojo), junto con pilocarpina y acetazolamida oral. El neonato desarrolló hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, hipomagnesemia y acidosis metabólica, que se resolvieron tras el tratamiento adecuado; estos efectos fueron atribuidos a la acción de la acetazolamida. En el seguimiento posterior del

recién nacido, a los 8 meses de edad presentó hipertensión ocular moderada en

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación, sobre el feto o sobre el neonato. Los fármacos incluidos en esta categoría sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto con el objeto de limitar los efectos de los  $\beta$ -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo  $\beta$ -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación, vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

No se recomienda su utilización a largo plazo y sólo se ha propuesto para tratamientos de corta duración, ya que la actividad simpaticomimética intrínseca ocasiona vasodilatación periférica y puede mejorar el flujo útero-placentario.

Por otra parte, se recomienda utilizar los fármacos bloqueadores  $\beta$ -I-selectivos, con actividad simpaticomimética intrínseca o acción  $\alpha$ -bloqueante, ya que es menos probable que interfieran con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores  $\beta$ -2.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1584-6.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38,162.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52.
- Merlob P, Litwin A, Mor N. Possible association between acetazolamide administration during pregnancy and metabolic disorders in the newborn. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990;35:85-8.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;263.
- Schneider H, Proegler M. Placental transfer of B-adrenergic antagonists studied in an in vitro perfusion system of human placental tissue. Am J Obstet Gynecol 1988;159:42-7.
- Wagenvoort AM, van Vugt JM, et al. Topical timolol therapy in pregnancy: is it safe for the fetus? Teratology 1998;58:258-62.

Fármaco		TOCAINIDA			
Grupo farmacológico		Antiarrítmico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	B3	B3	B3

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En el animal de experimentación como el ratón, tanto el fármaco como sus metabolitos cruzan la placenta.

La administración a ratas y conejos a dosis 4 y 12 veces superiores a la recomendada en el ser humano respectivamente, no tiene efectos teratógenos. Sin embargo, en las primeras a 8-12 veces superiores (tóxicas para la madre), causó aumento en la incidencia de abortos, muertes fetales, retraso en el parto y aumento de la mortalidad de las crías durante la primera semana de vida.

No se dispone de información sobre si la adminis-

tración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos o otros efectos adversos; no existen estudios adecuados.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1589-90. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	TOLAZOLINA, <i>hidrocloruro de</i>					
Grupo farmacológico	Vasodilatador					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	B2	B2	B2	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No hay evidencias sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos o efectos adversos fetales.

La información sobre la utilización en el embarazo humano es muy limitada como para obtener la con-

clusión de que el fármaco tiene efectos teratógenos o bien otros efectos fetales adversos; no existen estudios adecuados.

## Recomendaciones

Ante la ausencia de información sobre el uso del fármaco en la mujer embarazada, sólo se debe utilizar cuando sea claramente necesario, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1591-2. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

<b>Fármaco</b>	<b>TRIAMTERENO</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Diurético					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>B1</b>	<b>B1</b>	<b>B1</b>	
En la hipertensión arterial del embarazo: <b>D</b>						

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

En condiciones normales, el potasio es secretado por los túbulos colectores renales bajo el control de la aldosterona y en relación con la cantidad de sodio que aparece en la luz tubular a este nivel. Los niveles de aldosterona aumentan cuando existe una pérdida neta de sodio o disminuye el volumen de sangre circulante. La mayoría de los diuréticos aumentan la excreción de potasio, ya que ofrecen más sodio a los túbulos colectores y aumentan los niveles de aldosterona circulantes. Los diuréticos ahorradores de potasio disminuyen la reabsorción de sodio en esta parte de los túbulos y en consecuencia reducen la excreción de potasio.

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga, además se demostró que la cruza en ovejas gestantes.

La administración a ratas a dosis 6 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basado en la superficie corporal, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos. El significado de este hecho no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó que la administración a la mujer embarazada se asocie con defectos congénitos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 318 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 15 (4,7%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 13 esperadas, entre ellos 3 malformaciones cardiovasculares de 3 esperadas y 1 polidactilia de 1 esperada. No se reportaron malformaciones en otras 4 categorías como labio leporino, espina bífida, defectos de reducción de miembros o bien hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 5 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 271 en cualquier etapa de la gestación. No se observó relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición a

este grupo de fármacos.

Los efectos de los antagonistas del ácido fólico (AAF), cuando son expuestos durante el 2º o 3º trimestre, fueron evaluados en un estudio multicéntrico de casos y controles del "Slone Epidemiology Unit Birth Defects Study". Los AAF se clasificaron en grupo I formado por los inhibidores de la dihidrofolato reductasa como la aminopterina, metotrexato, sulfasalazina, pirimetamina, triantereno y trimetoprima, en tanto que el grupo II, aquellos fármacos que afectaban a otras enzimas en el metabolismo de los folatos, alteran la absorción o aumentan su metabolismo como la carbamazepina, fenitoína, primidona y fenobarbital. El grupo de casos incluyó 3.870 niños con malformaciones cardiovasculares, 1.962 con labio leporino y 1.100 con malformaciones urinarias, además algunos con defectos de reducción de miembros; sin embargo no incluyeron niños con síndromes asociados así como tampoco aquellos con defectos del tubo neural (DTN) conocidos por déficit de ingesta de ácido fólico de la madre. En tanto que los controles fueron 8.387 niños con otras malformaciones además de alteraciones cromosómicas y genéticas. El riesgo de malformaciones congénitas no fue reducido por la suplementación tanto de ácido fólico como de vitaminas y ninguno de ellos recibió antagonistas de los folatos.

Para el grupo I, el RR de malformaciones cardiovasculares fue de 3,4 (IC 95% 1,8-6,4) y de labio leporino de 2,6 (IC 95% 1,1-6,1). La suplementación materna con ácido fólico (generalmente 0,4 mg) redujo el riesgo en este grupo; así para las malformaciones cardiovasculares sin la suplementación resultó un RR 7,7 (IC 95% 2,8-21,7) en tanto que cuando hubo suplementación el RR fue de 1,5 (IC 95% 0,6-3,8). La misma comparación se intentó para el labio leporino pero no pudo realizarse porque sólo 3 madres recibieron folatos durante el 2º o 3º mes de gestación. Sin embargo, hallaron 6 (0,3%) niños con labio leporino sin suplementación con folatos y 3 (0,2%) con ella.

Por otra parte, el grupo II el RR de malformaciones cardiovasculares fue de 2,2 (IC 95% 1,4-3,5), malformaciones urinarias de 2,5 (IC 95% 1,2-5,0) y para el labio leporino de 2,5 (IC 95% 1,5-4,2). En con-

traste, la suplementación con ácido fólico no logró la reducción del riesgo para dichas malformaciones como sí ocurrió con el grupo I.

### Recomendaciones

Los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desa-

rrollo pre y postnatal.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

### Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1621-2.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;36.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;372.
- Hernandez-Diaz S, Werler MM, et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med 2000;343:1608-14.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;273.

Fármaco		TRICLORMETIAZIDA						
Grupo farmacológico		Diurético tiazidico						
FDA			CERP (*)					
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim			
<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>B3</b>	<b>B3</b>	<b>B3</b>			
En la hipertensión arterial durante el embarazo: <b>D</b>								

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

### Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En general las tiazidas lo hacen y se identifican en sangre del cordón umbilical.

No se informó que la administración de tiazidas a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

Sin embargo, se comunicó que la administración de tiazidas durante el embarazo puede causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas; aumentar los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido

amniótico, o bien causar la aparición de trombocitopenia, anemia hemolítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazida).

### Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

### Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1624.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;274.

<b>Fármaco</b>	<b>TRIMETAFÁN, <i>cansilato de</i></b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Antihipertensivo					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	C	C	C	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; los bloqueantes ganglionares cruzan la placenta humana.

No hay datos disponibles que demuestren si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratogénicos sobre el feto humano; no existen estudios adecuados.

La administración durante el embarazo se asoció con efectos secundarios del bloqueo ganglionar, como hipotensión ortostática, íleo intestinal, retención urinaria y visión borrosa.

La hipotensión materna puede ser peligrosa para el feto al disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario.

## Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Trimethapan camsylate. Section 24:08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;1092-3.
- Assali NS. Hemodynamic effects of hypotensive drugs used in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1954;9:776-94.
- Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1631.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;277.

<b>Fármaco</b>	<b>TROXERUTINA</b>					
<b>Sinónimos</b>	Hidroxietilrutósido, trihidoxietilrutina					
<b>Grupo farmacológico</b>	Flebotrófico					
<b>FDA</b>			<b>CERP (*)</b>			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	s/d	s/d	s/d	

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. No se dispone de información sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

## Recomendaciones

La seguridad del uso fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles, ni en mujeres ni en animales, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1825.

<b>Fármaco</b>	<b>UREA</b>					
<b>Sinónimos</b>	Carbamida					
<b>Grupo farmacológico</b>	Diurético osmótico					
	FDA			CERP (*)		
	1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
	C	C	C	B2	B2	B2

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

### Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, cruza la placenta humana.

No se conoce si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos o efectos fetales adversos.

No se dispone de información sobre si la administración por vía intravenosa, oral o tópica a la mujer embarazada tiene efectos adversos sobre el feto o sobre el curso de la gestación.

Se reportaron dos informes de uso intraamniótico para la inducción al aborto en los que se produjo coagulopatías.

### Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1644. • Burkman RT, Bell WR, et al. Coagulopathy with midtrimester induced abortion: association with hyperosmolar urea administration. Am J Obstet Gynecol 1977;127:533-6. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Grundy MF, Craven ER. Consumption coagulopathy after intra-amniotic urea. Br Med J 1976;2:677-8. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1324.

### Recomendaciones

La seguridad del uso fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en animales y aquellos realizados en mujeres son escasos, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

<b>Fármaco</b>	<b>VALSARTÁN</b>					
<b>Grupo farmacológico</b>	Antihipertensivo					
	FDA			CERP (*)		
	1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
	D	D	D	s/d	s/d	s/d

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

### Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas a dosis 18 veces a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC), a ratones a 9 veces

la DMRHSC y a conejos a 0,5 veces la DMRHSC, no demostró efectos teratogénicos.

La experiencia con el uso durante el embarazo es muy escasa limitándose a casos aislados; no existen estudios adecuados.

Una mujer de 40 años con hipertensión arterial y diabetes mellitus, ambos bien controlados, recibió

80 mg/día del fármaco y 75 mg/día de atenolol hasta la semana 24, en que se observó por ecografía anhidramnios, atribuidos al fármaco, pero con buen crecimiento fetal al momento del estudio, por lo que se decide suspender el valsartan y continuar con atenolol. A las 2 semanas se constata que los niveles de líquido amniótico se recuperaron. Tanto la hipertensión como la diabetes se mantuvieron estables, pero a la semana 31 se constata la muerte fetal. La autopsia reveló pulmones hipoplásicos, riñón con mayor peso a lo esperado para la edad gestacional pero sin otras anomalías. Se constató también una placenta muy pequeña que fue atribuida al atenolol. Los autores sugirieron que la muerte se produjo por insuficiencia placentaria debido a la combinación de los fármacos.

Se reportaron 3 casos de exposición al fármaco en gestantes con hipertensión arterial que al momento de la concepción fueron expuestos a 80 mg/día del fármaco hasta la semana 7, 10 y 18 respectivamente en que fueron interrumpidos. No se evidenciaron malformaciones congénitas ni alteraciones renales en los recién nacidos. En uno de ellos se constató restricción del crecimiento intrauterino atribuido a la patología materna. Otros casos clínicos informaron de 3 gestaciones ex-

puestas al fármaco, en todas se produjo anhidramnios, en 2 con alteraciones faciales y de los miembros así como hipoplasia de los huesos de la calota craneal y riñones aumentados, pero ninguno hipoplasia pulmonar. En todos los casos el líquido amniótico se recuperó al suspender el fármaco.

### Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida cuando se utiliza en el 1º trimestre de la gestación; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos, por lo que sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Se sospecha que puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato cuando se utiliza durante el 2º o 3º trimestre del embarazo.

La exposición fetal en estas etapas de la gestación se asocia con complicaciones fetales y/o neonatales, incluyendo la muerte.

### Bibliografía

- Berkane N, Carlier P, Verstraete L, et al. Fetal toxicity of valsartan and possible reversible adverse side effects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004;70:547-9.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1699-700.
- Briggs GG, Nageotte MP. Fatal fetal outcome with the combined use of valsartan and atenolol. Ann Pharmacother 2001;35:859-61.
- Chung NA, Lip GY, et al. Angiotensin-II-receptor inhibitors in pregnancy. Lancet 2001;357:1620-1.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;42.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Martinovic J, Benachi A, Laurent N, et al. Fetal toxic effects and angiotensin-II-receptor antagonists. Lancet 2001;358:241-2.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1210.

Fármaco		VERAPAMILO					
Grupo farmacológico		Bloqueante de los canales del calcio					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
C	C	C	B3	B3	B3		

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

### Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, cruza la placenta humana, y cuando se administró a las dosis habituales, los niveles en sangre fetal fueron un 10-20% de los observados en sangre materna.

La administración a conejos a dosis 1,5 veces superiores por vía oral en el ser humano (DOH) y a ratas a 6 veces superior a la DOH, no tiene efectos tera-

tógenos. Sin embargo, en las últimas tiene efectos embriocidas y causó crecimiento intrauterino retardado, probablemente como consecuencia de los efectos adversos en la madre que se traducen por ausencia del aumento de peso; con las dosis utilizadas produjo hipotensión materna.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 76 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 1 (1,3%) se constataron anomalías congénitas mayores de 3 esperadas, correspondiente a una malformación cardiovascular. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías fetales.

Un estudio multicéntrico de cohortes analizó 78 mujeres (3 gemelos) que recibieron durante el 1º trimestre bloqueantes de los canales de calcio, entre ellos el fármaco en el 41% de los casos. Al compararlos con los controles no se evidenció aumento del riesgo de malformaciones congénitas.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos fetales no teratogénicos; no existen estudios adecuados.

Tras la administración intravenosa rápida se puede observar un brusco descenso de la tensión arterial sistólica y diastólica, que puede causar un descenso del flujo sanguíneo útero-placentario e hipoxia fetal. Por otra parte, existen informes aislados que describen que puede causar bradicardia fetal intensa, anomalías de la función ventricular y muerte fetal.

El fármaco se utilizó en el tratamiento de las arritmias cardíacas maternas, aunque la experiencia es muy limitada.

Aunque puede relajar el miometrio "in vitro", sus efectos sobre el corazón, como inhibición de la conducción aurículo-ventricular, limitan la dosis tolerable y se demostró que no es eficaz en la amenaza de parto pretérmino.

Se reportaron diversos casos que utilizaron el fármaco en el tratamiento de las arritmias fetales, en general combinado con digoxina, con resultados en su mayoría favorables.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos. El fármaco sólo debe utilizar cuando los beneficios justifiquen los posibles riesgos fetales.

No se recomienda la utilización en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino, ya que ocasiona cambios cardiovasculares importantes con efectos importantes sobre la conducción aurículo-ventricular.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1708-10.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;40.
- Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Ferguson JE II, Siukola LV, Albright GA. The use of verapamil for paroxysmal supraventricular tachycardia during epidural anesthesia for cesarean section. *Am J Perinatol* 1988;5:128-30.
- Ito S, Magee L, Smallhorn J. *Farmacoterapia de las arritmias fetales*. *Clin Perinatol* (ed esp) 1993;3:549-77.
- Klein V, Repke JT. Supraventricular tachycardia in pregnancy: cardioversion with verapamil. *Obstet Gynecol* 1984;63:16S-8S.
- Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:823-8.
- Maxell DJ, Crawford DC, Curry PVM, et al. Obstetric importance, diagnosis, and management of fetal tachycardias. *Br Med J* 1988;297:107-10.
- Owen J, Colvin EV, Davis RO. Fetal death after successful conversion of fetal supraventricular tachycardia with digoxin and verapamil. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1169-70.
- Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;283.
- Rey E, Duperron L, Gauthier R, et al. Transplacental treatment of tachycardia-induced fetal heart failure with verapamil and amiodarone: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:311-2.
- Rotmensch HH, Rotmensch S, Elkayam U. Management of cardiac arrhythmias during pregnancy: current concepts. *Drugs* 1987;33:623-33.
- Strigl R, Pfeiffer U, Erhardt W, et al. Does the administration of the calcium-antagonist verapamil in tocolysis with beta-sympathomimetics still make sense? *J Perinat Med* 1981;9:235-47.
- Weiner CP, Thompson MI. Direct treatment of fetal supraventricular tachycardia after failed transplacental therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:570-3.