

INDICE

I. INTRODUCCION

II. GENERALIDADES

III. TERATOGENIA: CLASIFICACIÓN

IV. TRASTORNOS HABITUALES DURANTE EL EMBARAZO

Nauseas, vómitos e hiperemesis gravídica

Pirosis o ardor epigástrico

Estreñimiento

Hemorroides

Anemia y otros estados carenciales

Melasma

Calambres nocturnos

Tos y resfriado

Dolor y fiebre

Insomnio, ansiedad y depresión

V. ALGUNAS ENFERMEDADES A TRATAR DURANTE LA GESTACION

Hipertensión

Diabetes mellitus

VI. CONCLUSIONES

VII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. ANEXO. CLASIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS INDICANDO SU TERATOGENIA POTENCIAL SEGÚN LAS CATEGORÍAS DE LA FDA

MEDICAMENTOS Y EMBARAZO

I. INTRODUCCIÓN

En esta monografía se ha realizado una revisión actualizada de la literatura internacional sobre la utilización de medicamentos durante el embarazo. Conviene establecer previamente algunos criterios y limitaciones, para considerar correctamente esta información.

La mayoría de la literatura disponible sobre este tema está enfocada hacia la capacidad teratogénica de los medicamentos, si bien en muchos casos es desconocida y constituye una estimación relativa, aunque sin duda de enorme interés. Los estudios disponibles son revisiones, ya que por razones éticas no se realizan ensayos clínicos en embarazadas.

El objetivo fundamental de esta monografía, es aportar información que permita evaluar la seguridad de la utilización de los medicamentos indicados para tratar los trastornos menores más frecuentes durante el embarazo, con un enfoque práctico, de especial interés en atención primaria. No obstante, también se ha considerado brevemente el tratamiento de procesos más graves (hipertensión y diabetes) porque según nuestra experiencia generan una considerable demanda de información. Han quedado deliberadamente excluidas otras situaciones clínicas, fundamentalmente por razones de espacio.

II. GENERALIDADES

Un elevado porcentaje de embarazadas (hasta un 80%) están expuestas a algún medicamento durante la gestación, aunque se estima que sólo un 2-3% de los neonatos presentan anomalías congénitas, y sólo un 2-5% de éstas se atribuyen al consumo de fármacos, aunque muchas de ellas pueden prevenirse (1-3).

Es necesario considerar que los cambios fisiológicos propios de la gestación (aumento de volumen plasmático, incremento del aclaramiento renal, etc.) pueden afectar los parámetros farmacocinéticos de los medicamentos, alterando su eficacia y su toxicidad, tanto para la madre como para el feto. Por otro lado, aparecen otros compartimentos (placenta y órganos fetales) que también pueden modificar la respuesta farmacológica (1,4).

La teratogénesis, o dismorfogénesis, puede definirse como aquella alteración morfológica, bioquímica o funcional inducida durante el embarazo que es detectada durante la gestación, en el nacimiento, o con posterioridad. Estas alteraciones pueden clasificarse en mayores (focomelia) o menores (retraso en el desarrollo del comportamiento). Puede ser teratógeno cualquier agente (radiaciones, medicamentos) o factor (enfermedad genética) que causa anormalidades del desarrollo físico y/o mental, en el feto o el embrión (2,4).

Los medicamentos pueden dañar al feto en cualquier momento del embarazo, aunque el período de mayor riesgo es el primer trimestre, ya que durante la fase embrionaria (desde el día 20 hasta el 55) tiene lugar la formación de la mayoría de los órganos, por lo que existe más posibilidad de que un medicamento induzca anomalías estructurales sobre el feto, que son las malformaciones morfológicas más importantes. Durante la etapa fetal, desde la 8ª semana hasta el parto, los fármacos pueden afectar el crecimiento y desarrollo funcional del feto, originar anomalías morfológicas de menor gravedad, e inducir complicaciones en el parto (3,4). Hay que tener en cuenta que los distintos órganos o sistemas en formación poseen distinta sensibilidad a sufrir teratogénesis (4).

Para disminuir la aparición de efectos teratogénos el prescriptor ha de decidir si es imprescindible tratar la enfermedad, conocer en profundidad los medicamentos más seguros, su dosis eficaz y la mejor vía de administración, teniendo en cuenta además la edad gestacional. Es importante advertir a la paciente sobre los riesgos de la automedicación, por muy inocua que pueda parecer (2-4).

III. TERATOGENIA: CLASIFICACIÓN

La Food and Drug Administration (FDA) de EEUU clasifica los fármacos en cinco categorías, en función de los riesgos potenciales de teratogénesis (1,2,4,5). Estas categorías se asignan en función del tipo de estudios realizados y de la información disponible para evaluar el posible riesgo (5) (ver Anexo):

Categoría A: los estudios controlados realizados no han demostrado un riesgo para el feto durante el primer trimestre, y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores, por lo que la posibilidad de teratogénesis parece remota.

Categoría B: se distinguen dos supuestos:

1. cuando los estudios en animales no han mostrado riesgo teratogénico aunque no se dispone de estudios controlados en embarazos humanos, o
2. cuando los estudios en animales han mostrado un efecto teratogénico que no fue confirmado en estudios en embarazadas durante el primer trimestre de gestación, y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores.

Categoría C: Se asigna a aquellos fármacos para los que se considera que sólo han de administrarse si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto. Pueden existir dos posibilidades:

1. que los estudios en animales hayan revelado efectos teratogénos sobre el feto y no existan estudios en mujeres, o
2. que no existan estudios disponibles, ni en mujeres ni en animales.

Categoría D: Serían aquellos fármacos para los que existe una clara evidencia de riesgo teratogénico, aunque los beneficios pueden hacerlos aceptables a pesar de los riesgos que comporta su uso durante el embarazo; por ejemplo cuando el medicamento es necesario para tratar una enfermedad grave o una situación límite y no existen alternativas más seguras.

Categoría X: Los medicamentos con esta categoría están contraindicados en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Los estudios, en animales o en humanos, han mostrado la aparición de anomalías fetales, y/o existen evidencias de riesgo teratogénico basado en la experiencia humana; por lo que el riesgo de su empleo en embarazadas claramente supera el posible beneficio.

Para realizar una prescripción basándose en esta clasificación hay que tener en cuenta que los estudios en animales son orientativos, pero no totalmente extrapolables a la especie humana. Como ejemplo, la talidomida no demostró ser un agente teratogénico en los ensayos realizados en roedores, y actualmente está totalmente contraindicada en el embarazo (categoría X). Adicionalmente los estudios en embarazadas suelen ser retrospectivos, ya que éticamente no es

posible realizar ensayos clínicos de nuevos fármacos; por ello se dispone de más experiencia clínica con los fármacos más antiguos (2-5).

Algunos autores proponen clasificaciones adicionales de importancia (teratógeno probado, probable, posible, improbable y no teratógeno) y de frecuencia (teratógeno frecuente, ocasional, infrecuente y no teratógeno). Por ejemplo, diazepam y furosemida poseen categoría D de la FDA; pero el diazepam se considera un teratógeno humano improbable y que raramente produce efectos, y la furosemida se clasifica como teratógeno humano posible o probable, y sus efectos se manifiestan con mayor frecuencia que los del diazepam (2).

En esta monografía se ha optado por utilizar la clasificación de la FDA ya que es un sistema ampliamente establecido en todo el mundo, de hecho numerosos países han adoptado clasificaciones prácticamente idénticas, pero con menos repercusión que la elaborada por las autoridades de EEUU. Adicionalmente es una clasificación que se renueva periódicamente y los profesionales sanitarios de nuestro medio están más familiarizados con ella.

IV. TRASTORNOS HABITUALES DURANTE EL EMBARAZO.

En este apartado se incluyen las situaciones clínicas más frecuentes durante la gestación, que en muchos casos derivan de los cambios fisiológicos que conlleva el embarazo. Se aporta un breve comentario sobre medidas preventivas, y tratamiento con medicamentos, teniendo en cuenta las repercusiones para la madre y para el feto.

* Náuseas, vómitos e hiperemesis gravídica

Los trastornos gastrointestinales son los más frecuentes durante los embarazos normales, siendo las **náuseas y vómitos** los síntomas más comunes (50-90%). Suelen iniciarse a las 8 semanas de gestación o muy poco después de la primera falta, alcanzando su máxima gravedad durante el 3º mes y desapareciendo sobre el 4º mes. Aunque son autolimitados, y exentos de riesgo para la madre y el feto, en casos graves puede ser necesario instaurar un tratamiento con antieméticos, si bien esto no implica que se deban utilizar rutinariamente (6-8).

La **hiperemesis gravídica** es la variante más grave de las náuseas y vómitos gestacionales. Los síntomas suelen iniciarse entre la 4-10ª semana de gestación y suelen cesar en la 20ª semana en la mayoría de los casos; aunque esta situación puede recurrir o persistir. Su frecuencia es mucho menor (0,35%), pero si no se trata adecuadamente puede provocar pérdidas considerables de peso y deshidratación, retraso del crecimiento intrauterino y/o parto prematuro. A menudo requiere hospitalización, para sustituir y monitorizar la pérdida de fluidos y electrolitos e instaurar nutrición parenteral (6,8). También pueden administrarse antieméticos por vía intravenosa (7,8).

En general, los antieméticos de primera elección durante la gestación tienen categoría B, de la FDA y han sido muy utilizados durante años. Aunque en ocasiones se les han atribuido efectos teratógenos, estudios posteriores han demostrado que las diferencias en la incidencia de las posibles malformaciones, no eran estadísticamente significativas.

Entre los fármacos más seguros podemos citar la *meclozina* (o meclizina) y la *ciclizina*, ambos son **antihistamínicos piperazínicos** que han sido ampliamente utilizados durante la gestación y que aparentemente no han demostrado ser teratógenos en humanos, a pesar de que en un principio se le atribuyeron efectos teratógenos (labio y paladar hendidos) (5-7,9,10). El *dimenhidrinato* (derivado de la difenhidramina) parece una alternativa bastante segura, aunque no

debe utilizarse al final de la gestación ya que puede producir un efecto oxitócico y originar hiperestimulación fetal (bradicardia) y posible ruptura uterina (5,8,10).

La *doxilamina* y *dicicloerina* se han utilizado en asociación triple junto a *piridoxina* (Bendectin®, Debendox®) durante mucho tiempo como antiemético en embarazadas. Algunos años más tarde se retiró, en algunos países, la dicicloerina (también llamada diciclomina) por no aumentar la eficacia de la combinación antiemética. Posteriormente, en 1983, esta asociación se retiró del mercado al atribuírsele malformaciones congénitas de extremidades y estenosis pilórica. Estudios posteriores demostraron que la frecuencia de defectos congénitos en niños expuestos al Bendectin® es igual o quizá algo superior, a la observada en no expuestos. Aunque la asociación de estos tres principios activos no se comercializa en la actualidad, siguen disponibles por separado. La asociación *doxilamina* + *piridoxina* es considerada una alternativa relativamente segura durante la gestación (5,8,10), y algunos autores incluso proponen la doxilamina como antiemético de elección (1).

Los *antihistamínicos* con estructura *fenotiazínica* poseen categoría C, y usualmente constituyen la alternativa a los citados con anterioridad. Entre ellos, la *prometazina* es considerada la más segura, e incluso algunos autores la proponen como de primera elección, ya que las evidencias de que pueda inducir efectos teratógenos parecen mínimas (7,9,10). La *proclorperazina*, y también la *tietilperazina*, se suelen reservar para casos resistentes a la prometazina, ya que queda por dilucidar su posible asociación con alteraciones cardiovasculares (5-8,10).

La *metoclopramida*, aun siendo considerado un medicamento seguro para utilizar durante la gestación (categoría B), constituye la última alternativa de tratamiento, porque se ha empleado menos que los antieméticos antihistamínicos, y no existe evidencia de su seguridad basada en estudios controlados. Además, debido al riesgo de que provoque reacciones extrapiramidales en mujeres jóvenes, debería reservarse sólo para casos refractarios al tratamiento con los fármacos anteriormente mencionados (5,7-9).

Se ha propuesto el uso de *piridoxina* o vitamina B₆, a dosis de 50-200 mg/día. Aunque existe escasa evidencia sobre su utilidad (7,10), se ha publicado que parece ser más eficaz para el tratamiento de las náuseas graves que en las moderadas (8).

* **Pirosis o ardor epigástrico**

La mayoría de las embarazadas (66-70%) sufren de ardores epigástricos. Los síntomas suelen iniciarse entre el 1º y 2º trimestre de gestación, y se agudizan durante el 2º y 3º. Aunque son muchos los factores que pueden influir en su etiología, parece que como consecuencia de los cambios hormonales disminuye la presión del esfínter esofágico produciendo un **reflujo gastroesofágico** de ácido; aunque también puede ocurrir un **reflujo de contenido alcalino duodenal** (incluso bilis) durante la gestación (6,11,12).

El tratamiento de la pirosis es sintomático. Como primera medida se recomienda excluir alimentos y hábitos que empeoren los síntomas (grasas, chocolate, alcohol, café, té y cigarrillos), realizar comidas ligeras y frecuentes, y no comer 4 horas antes de acostarse (6,8,9,11,12).

En los casos de sintomatología aguda la mayoría de los médicos prescriben *antiácidos*. Aunque existen muy pocos ensayos clínicos en gestantes, y los datos sobre su seguridad son escasos, los antiácidos no parecen peligrosos para el feto, pero se recomienda iniciar el tratamiento después del primer trimestre. El *ácido algínico* no se absorbe y el *hidróxido de aluminio* y el

trisilicato de magnesio también pueden emplearse ya que se absorben muy poco. En pacientes con tendencia al estreñimiento se suele preferir la administración de preparados con magnesio (1,6,8,11,12). Se desaconseja el uso de *bicarbonato sódico* por la posibilidad de que induzca alcalosis metabólica y retención de líquido, tanto en la madre como en el feto (8).

El *sucralfato* (categoría B) es igualmente seguro, ya que por su elevada solubilidad en ácidos fuertes, se absorbe escasamente en el tracto gastrointestinal (5,6,8). Aunque la toxicidad por aluminio está bien documentada, no existen evidencias de que el aluminio contenido en los medicamentos (p. ej., *sucralfato*) origine efectos teratógenos cuando se administran a dosis habituales; además, el aluminio no se absorbe activamente en el tracto gastrointestinal (5).

En general, los *antiulcerosos* se consideran menos seguros que los antiácidos y el *sucralfato*; y dentro de ellos el *omeprazol* (categoría C) parece menos seguro que los antihistamínicos H₂ para su uso durante el embarazo (5,8,11).

* Estreñimiento

El estreñimiento es muy común entre las embarazadas, especialmente al final de la gestación, como consecuencia de la reducida motilidad gastrointestinal y del retraso de vaciado intestinal que produce la presión del útero. Se aconseja a estas pacientes que aumenten la ingesta de líquidos, fruta fresca, vegetales y alimentos ricos en fibra. También es de gran ayuda eliminar medicamentos que pueden causar estreñimiento (p. ej., antiácidos con aluminio) (9,12).

Los laxantes se administrarán solamente si las medidas dietéticas son insuficientes, y su uso ha de ser consultado ya que algunos de estos fármacos están contraindicados durante el embarazo (6,9).

Los *formadores de bolo* (*psyllium o ispagula o Plantago ovata, salvado, esterculia y metilcelulosa*) son los laxantes de primera elección durante la gestación, ya que prácticamente no se absorben (1,8,9,12-16). Durante su administración ha de ingerirse suficiente cantidad de líquido para evitar una posible obstrucción (14).

Algunos *laxantes estimulantes* pueden ser más eficaces cuando el estreñimiento está causado por los efectos relajantes de los altos niveles de progesterona sobre el músculo liso intestinal (14,16). Por ello, en casos refractarios a otros tratamientos más inocuos, se utilizan *sen* o *senósidos* ya que su absorción gastrointestinal es mínima, y no se han observado efectos teratógenos ni en animales ni en humanos (a pesar de tener categoría C). No obstante han de utilizarse en períodos limitados y bajo supervisión médica, ya que su uso continuado puede causar desequilibrios electrolíticos (8,12,14-16). El *bisacodilo* y los supositorios de *glicerina* también se absorben en escasa proporción (13), y aunque no han demostrado ser teratógenos en animales los datos de su utilización en gestantes son limitados (8). El *aceite de ricino* está absolutamente contraindicado ya que puede inducir contracciones prematuras y causar rotura de los tejidos uterinos distendidos provocando la muerte materna y fetal (6,8).

Se desaconseja el uso de agentes *lubricantes* (*parafina líquida o aceite mineral*) ya que su uso prolongado puede disminuir la absorción materna de vitaminas liposolubles provocando hipoprotrombinemia y hemorragia neonatal (6,8,13,14,16).

Los *osmóticos salinos* (*sales de magnesio o sodio*) se citan como tratamiento alternativo por algunos autores (1) pero, aunque no existen evidencias de que causen toxicidad fetal, pueden

inducir trastornos electrolíticos, ya que si el tránsito intestinal se prolonga se pueden absorber pequeñas cantidades provocando hipernatremia e hipermagnesemia y depresión del SNC (8,12-16). Debido a esto, se aconseja que se administren con una adecuada ingesta de líquidos y en tratamientos cortos (16).

El *docusato sódico*, laxante emoliente y estimulante, y la *lactulosa* se han utilizado durante el embarazo sin evidencia de teratogenia, aunque los datos sobre su seguridad parecen insuficientes para recomendar su utilización de manera rutinaria (8,12,14-16).

* Hemorroides

Aproximadamente un tercio de las embarazadas sufren hemorroides, debido a la compresión de los vasos mayores en el área anorectal durante la gestación (6). El tratamiento inicial consiste en establecer una serie de medidas dietéticas (similares a las descritas para el estreñimiento) e higiénicas (baños de asiento en agua tibia 2 ó 3 veces al día, lavarse con agua fría y jabón después de cada defecación). La prevención y tratamiento del estreñimiento con laxantes formadores de bolo suele mejorar también las hemorroides (17-19).

Los agentes *antihemorroidales* constituyen un grupo heterogéneo de medicamentos (protectores de la mucosa anal, vasoconstrictores, anestésicos locales, etc.) que suelen contener varios principios activos asociados. Usualmente se administran por vía tópica o intrarectal, y se encuentran disponibles como especialidades publicitarias (17,19,20).

Los *antihemorroidales tópicos* se consideran medicamentos seguros, ya que sólo pasan al torrente circulatorio en pequeñas cantidades, por absorción en el área perianal; pero han de elegirse con precaución ya que la absorción de algunos principios activos puede ser perjudicial para el feto (6,21). A la mayoría de estos principios activos (p. ej., calamina) no se les ha asignado categoría de la FDA; y si la tienen, se ha otorgado en función de su administración sistémica (p. ej., aceite mineral, epinefrina) (5). Adicionalmente es difícil establecer el riesgo teratógeno potencial de principios activos asociados.

Los *anestésicos locales* alivian temporalmente los síntomas de las hemorroides (dolor, quemazón, irritación y picor). Estos agentes deben administrarse sobre la piel del área perianal, que es donde se localizan las terminaciones nerviosas sensoriales, ya que son ineficaces sobre los síntomas que se originan en áreas rectales, y además pueden absorberse rápidamente en la mucosa rectal provocando efectos tóxicos sistémicos y locales, de tipo alérgico, que pueden ocasionar picor y sensación de quemazón no distinguibles de los síntomas de las hemorroides que están siendo tratadas (17,19). Su uso prolongado puede dañar la mucosa anal, por lo que se aconseja utilizarlos solamente si son estrictamente necesarios y durante el menor tiempo posible (22).

Los *vasoconstrictores* para uso externo (p. ej., *sulfato de efedrina*, *clorhidrato de epinefrina*) se administran en forma de solución acuosa, y pueden absorberse a través de las membranas mucosas originando efectos tales como nerviosismo, náuseas, pérdida de apetito, hipertensión, etc., por lo que no se aconseja utilizarlos durante el embarazo (17). Los *protectores* (*calamina*, *aceite de hígado de bacalao*, *glicerina en solución acuosa*, *aceite mineral*, *óxido de zinc*, etc.) forman una fina capa que evita la pérdida de agua del estrato córneo y previene la irritación y el picor que causan las heces. Muchos de ellos son excipientes (*manteca de cacao*, *caolin*, etc.) y se consideran seguros porque apenas se absorben, a excepción de las *sales de bismuto* que pueden inducir reacciones adversas, y además su eficacia no está demostrada (17,19). Los *corticoesteroides tópicos* pueden absorberse y causar daño fetal, especialmente los más

potentes, por lo que se aconseja no utilizarlos de forma continuada en embarazadas (13).

También se desaconseja el *ácido tánico* ya que se absorbe en el área anorectal y puede ocasionar hepatotoxicidad. Ni los compuestos con *boro*, ni la *atropina*, se consideran seguros por la posibilidad de toxicidad, especialmente en administraciones intrarectales (17). El *resorcinol*, que actúa como antiprurítico y posee propiedades antisépticas, exfoliativas y queratolíticas, puede absorberse a través de la piel lesionada y su uso prolongado puede ocasionar mixedema por su efecto antitiroideo (18).

En embarazadas, no deberían administrarse ni supositorios ni otros preparados intrarectales, considerándose más segura la administración de cremas o pomadas de aplicación externa. Los medicamentos de elección, por su eficacia y seguridad, son los agentes *protectores*, tanto para uso externo como interno (6,21). Según otros autores, también puede emplearse una crema suavizante que contenga un *astringente* moderado (p. ej., extracto de *Hammamelis*), pero que no contenga anestésico local (12). Si existen tumoraciones dolorosas, se recomienda reposo en posición horizontal y aplicar compresas frías o hielo para aliviar la zona afectada (12,17).

* **Anemia y otros estados carenciales.**

Se considera que una gestante presenta anemia cuando, pasado el primer trimestre de embarazo, la hemoglobina es inferior a 11 g/100 ml, con un hematocrito inferior al 35% (23). Normalmente la anemia es ferropénica (90% de los casos), ya que los requerimientos diarios de hierro aumentan desde 2 mg (mujeres no embarazadas) hasta 6 mg, en el tercer trimestre (24). Sólo las concentraciones inferiores a 6 g/100 ml de hemoglobina se asocian a una mayor morbimortalidad fetal; y únicamente está indicado su estudio si no responden al tratamiento (23).

Al detectarse la anemia se administrarán suplementos de hierro a partir del segundo trimestre. Existen muchos preparados de hierro disponibles, entre los que el *sulfato ferroso* se considera de elección por su eficacia y bajo coste; pero puede elegirse otro producto atendiendo al perfil de efectos adversos. Las distintas sales de hierro difieren en el contenido de hierro elemental, por ello las dosis recomendadas por la OMS se expresan en términos de hierro elemental (30-120 mg/día) (25). Los productos de liberación sostenida no ofrecen ninguna ventaja, ya que pueden transportar el hierro más allá de la zona intestinal donde mejor se absorbe, y por tanto no deberían utilizarse (23,24,26).

Existe el hábito de prescribir suplementos de hierro rutinariamente a todas las embarazadas. Si bien es cierto que dichos suplementos no son necesarios en pacientes adecuadamente nutridas, tampoco existe evidencia de que sean perjudiciales ni para la madre ni para el feto. Se aconseja no administrar suplementos de hierro durante el primer trimestre del embarazo, porque se desconoce su seguridad durante este período (24).

Los suplementos de hierro pueden originar pirosis, náuseas, estreñimiento o diarrea. Ocasionalmente pueden dar lugar a macrocitosis, aunque la causa más probable de que aparezca es debida a una deficiencia de folato no diagnosticada (26).

Rutinariamente también se suele prescribir *ácido fólico* (0.8-1 mg/día) a partir del segundo trimestre (23). La deficiencia de ácido fólico provoca defectos medulares fetales, por ello las mujeres con antecedentes de este problema deberían recibir 4-5 mg/día, incluso antes de la concepción (27). No debe administrarse ácido fólico para tratar la anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B₁₂, ya que produce remisión hematológica, pero no impide el desarrollo de

manifestaciones neurológicas (13,28).

Respecto a la utilización del *ácido folínico* (leucovorin) en el tratamiento de la anemia megaloblástica asociada al embarazo, la FDA lo recomienda como alternativa al ácido fólico cuando éste no pueda utilizarse (p. ej., déficit de tetrahidrofolato reductasa); en el resto de los casos el ácido folínico no aporta ventajas sobre el ácido fólico, ya que en este tipo de anemias no se ha perdido la capacidad de conversión de ácido fólico a tetrahidrofolato (13,28).

Si bien es cierto que la gestación incrementa el metabolismo y los requerimientos de *vitaminas y minerales* se elevan, parece que una dieta equilibrada puede suplir estas necesidades. Algunas autoridades sanitarias de EEUU sugieren que varios grupos de mujeres de alto riesgo pueden beneficiarse de los suplementos polivitamínicos con minerales durante el embarazo: adolescentes, vegetarianas estrictas, intolerantes a la lactosa, fumadoras, consumidoras de sustancias de abuso y en casos de embarazos múltiples (29).

En cuanto a la necesidad de la administración rutinaria de estos suplementos a todas las embarazadas, en la actualidad no se ha demostrado que su utilización reduzca el riesgo de las complicaciones del embarazo; y en todo caso, tampoco se ha establecido que grupos de mujeres podrían beneficiarse de su empleo. Aunque algunos estudios indican que los polivitamínicos podrían proteger contra la posible aparición de labio y paladar hendidos, y que los suplementos de ciertos minerales (zinc, magnesio, calcio, etc.) pueden reducir las complicaciones durante la gestación (sobre la madre y/o el feto); también es cierto que pueden ocasionar problemas, ya que la ingesta excesiva de algunas vitaminas (vitamina A y D) puede inducir anomalías fetales graves, y muchos de los preparados disponibles en el mercado sobrepasan las dosis diarias recomendadas para algunos de sus componentes (29,30). La FDA, en 1976, estableció que la cantidad dietética diaria recomendada o RDA ("Recommended Daily Allowance) de vitamina A durante el embarazo es de 8000 UI (1 UI de vitamina A = 0,3 mcg de trans retinol ó 0,6 mcg de trans betacaroteno). Posteriormente (en 1980) esta cifra se redujo a 3300 UI (si proviene de un suplemento de retinol) ó a 5000 UI (si se obtiene de la dieta). Actualmente, y a la vista de los graves efectos teratógenos que poseen las dosis elevadas de vitamina A, algunos autores, basándose en estudios más recientes, proponen suplementos de 2000 UI o menores para embarazadas sanas (5).

De momento, el único derivado vitamínico que ha demostrado prevenir la aparición de malformaciones teratógenas es el ácido fólico, aunque algunos autores opinan que la administración de otros suplementos como la vitamina B₆, B₁₂, C, y zinc están muy interrelacionados en numerosos procesos metabólicos y que pueden contribuir a la prevención de defectos de la médula espinal y otras anomalías congénitas (malformaciones cardiovasculares y urinarias), que hasta ahora solamente se han atribuido a la deficiencia de ácido fólico durante la gestación (31).

* **Melasma**

El melasma o cloasma es una hiperpigmentación muy común en las embarazadas, que aparece por lo general en cara, cuello y antebrazos (6).

El tratamiento actual del melasma consiste en la administración de cremas de hidroquinona (al 2-4%), y de tretinoína (0.025-0.1%) asociadas a fotoprotectores opacos o de elevado factor de protección (>30). La mayoría de los autores no aconsejan tratar esta situación durante el embarazo (32), quizás porque normalmente desaparece pocos meses después del parto, y es una situación benigna, y no una señal de una patología subyacente (6).

Otros autores consideran que esta situación clínica puede ser tratada durante la gestación con *hidroquinona al 2%*, y si al cabo de tres meses no mejora, interrumpir el tratamiento (6). Sin embargo, se desconoce si este medicamento puede causar daño fetal cuando se administra tópicamente a embarazadas, y no se han realizado estudios en animales a este respecto (28).

La *tretinoína* (ácido trans retinoico) es un potente teratógeno por vía sistémica, aunque como sólo se emplea en administración tópica posee categoría B. No debe confundirse con la isotretinoína (ácido 13-cis retinoico) que posee categoría X (5).

* Calambres nocturnos

Los calambres nocturnos de las extremidades inferiores son muy comunes en embarazadas, especialmente durante el tercer trimestre de gestación. La causa es desconocida y, como prevención, se recomienda dar una masaje en la zona afectada (12), o realizar ejercicios de estiramiento varias veces al día (13).

El medicamento habitualmente utilizado para tratar esta situación ha sido el *sulfato de quinina*, actualmente en desuso por las reacciones adversas que puede ocasionar (33,34). Además, en embarazadas puede inducir aborto espontáneo o parto prematuro debido a sus efectos estimulantes sobre el útero, por lo que está contraindicado (5,12).

También se ha estudiado la eficacia en el tratamiento de esta situación de otros fármacos, la mayoría de los cuales tienen categoría C de la FDA (p. ej. *cloroquina* y *difenhidramina*) ya que no se ha podido establecer su seguridad en embarazos humanos (5); siendo dichos estudios aislados y metodológicamente discutibles en algunos casos (p. ej. *verapamilo*, *vitamina E*) (34), mientras que en otros, conviene considerar las reacciones adversas asociadas a su uso en la población general (p. ej., vértigo, ataxia, insomnio por *carisoprodol*; o trastornos visuales y retención urinaria por *orfenadrina*) (33,34). Además, en líneas generales no existen evidencias de que los tratamientos farmacológicos sean eficaces, por lo que se aconseja no utilizarlos durante la gestación (12).

* Tos y resfriado

Es muy común que durante un embarazo se presenten episodios de tos y/o resfriado, y que la paciente solicite alguna medicación para aliviar los síntomas. La mayoría de los preparados destinados a mejorar los síntomas de los **resfriados** contienen un **simpaticomimético descongestionante** (p. ej., fenilefrina, fenilpropanolamina) y/o un **antihistamínico** (p. ej., clorfenamina) asociados a un **analgésico** (p. ej., ácido acetilsalicílico) u otras sustancias: **expectorantes** (mentol), **mucolíticos** (bromhexina), etc. (12,20).

Aunque no existen evidencias de que estos preparados sean teratógenos, tampoco se ha demostrado claramente su seguridad (la mayoría tienen categoría C). Además, hay que tener en cuenta las reacciones adversas que pueden originar (p. ej., xerostomía y estreñimiento por antihistamínicos). Ya que son de dudosa eficacia, y a la vista de lo anteriormente expuesto, se recomienda evitar su uso durante la gestación (5,12,35).

En general, para el tratamiento de esta situación clínica durante el embarazo, se recomienda no administrar asociaciones de medicamentos, tomar paracetamol si es necesario aliviar los síntomas, y utilizar preferentemente preparados tópicos en vez de sistémicos, especialmente durante el inicio de la gestación (12). El uso tópico de descongestionantes nasales produce escasos efectos sistémicos ya que la vasoconstricción local reduce la absorción del medicamento en el lugar de

aplicación; sin embargo, no deben utilizarse durante períodos prolongados (más de 3-4 días) porque pueden provocar rinitis medicamentosa como efecto rebote (35), y además su abuso puede provocar la absorción sistémica y la aparición de reacciones adversas cardiovasculares (p. ej., hipertensión), razón por la cual se aconseja utilizarlos con precaución en pacientes con alteraciones del sistema cardiovascular (28).

Análogamente existe escasa información sobre la seguridad de los **antitusígenos** durante el embarazo (la mayoría tienen categoría C o no se les ha asignado). Los derivados opiáceos pueden, potencialmente, afectar al feto en desarrollo, y la mayoría de los expectorantes se consideran ineficaces (12). Adicionalmente la mayoría de los preparados comerciales presentan varios principios asociados, y en ocasiones estas combinaciones son irracionales (p. ej., antihistamínico + antitusígeno de acción central + expectorante) (36). Por la naturaleza autolimitante de la tos y la controvertida eficacia de los medicamentos empleados para paliar esta situación, en embarazadas se aconseja administrar un jarabe simple (64 partes de azúcar + 36 de agua) o miel. Es poco probable que las pastillas para la tos tengan efectos sistémicos, por lo que se puede recomendar su uso (12,36); usualmente producen un efecto suavizante porque estimulan el flujo de saliva, la cual actúa como demulcente y alivia la garganta (35).

* **Dolor y fiebre**

La mayoría de las molestias y dolores que surgen durante el embarazo no justifican instaurar un tratamiento medicamentoso. Sin embargo, algunas situaciones, como la migraña, la cefalea tensional o los dolores odontológicos pueden necesitar tratamiento (12). Hay que tener en cuenta que el potencial teratógeno de un medicamento está relacionado con la dosis y el tiempo de administración (37), por lo que la utilización de los analgésicos, durante períodos no prolongados y a dosis terapéuticas, no suele causar complicaciones, si bien es necesario informar a la gestante sobre los riesgos de la automedicación.

El analgésico y antipirético de elección durante el embarazo es el *paracetamol*, del que se dispone de una amplia experiencia de uso en gestantes sin que se hayan observado efectos teratógenos (5,9,12,37). Sin embargo, el paracetamol está exento de propiedades antiinflamatorias, ya que ejerce su acción suprimiendo la síntesis de prostaglandinas preferentemente en el sistema nervioso central, mientras que el ácido acetil salicílico (y demás antiinflamatorios) inhibe la síntesis de prostaglandinas en la misma proporción en todas las áreas corporales (37).

El *ácido acetilsalicílico* (AAS o aspirina) ha sido ampliamente utilizado durante el embarazo y, aunque no se han observado malformaciones fetales a dosis terapéuticas, se desaconseja su utilización por los efectos adversos que puede inducir sobre la función plaquetaria y la hemostasis, lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragias, tanto en la madre como en el feto (9,12). La administración de AAS, especialmente en las últimas semanas de la gestación disminuye la contractibilidad uterina, de modo que puede prolongar la gestación, aumentar la duración del parto y originar cierre prematuro del ductus arterioso. A dosis elevadas puede aumentar el riesgo de mortalidad perinatal, producir retraso del crecimiento intrauterino y efectos teratógenos (5,9,12). La administración de AAS a bajas dosis (40-150 mg/día) puede ser beneficiosa en embarazadas con riesgo de desarrollar hipertensión y preeclampsia durante la gestación y en fetos con retraso del crecimiento intrauterino, aunque son necesarios más estudios que establezcan la relación beneficio/riesgo en esta indicación (5).

Con respecto a los restantes analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) existe menor experiencia clínica. Se conoce que pueden causar cierre prematuro del ductus arterioso, y los riesgos aumentan al elevar la dosis, si son medicamentos potentes (p. ej., *indometacina*, *naproxeno*), especialmente si se administran al final del embarazo (después de la 32ª semana de gestación), por lo que durante esta etapa del embarazo la categoría de la FDA pasa de B a D (5,12,15).

No se han notificado efectos teratógenos asociados al uso de *ibuprofeno* durante el primer y segundo trimestres (categoría B), pero tampoco se dispone de suficiente evidencia sobre su seguridad como para recomendarlo rutinariamente durante la gestación (5,12). Aunque para algunos autores constituye una alternativa al paracetamol para el tratamiento del dolor agudo (1), hay que tener en cuenta que durante el último trimestre su categoría pasa a ser D (5).

Las pirazonas, que tienen actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria, fueron muy utilizadas en el pasado, sin que se notificasen efectos teratógenos. La retirada de la aminofenazona (o antipirina) y del metamizol en numerosos países desde hace años, debido a la posibilidad de producir agranulocitosis, en ocasiones fatal, ha hecho que su utilización disminuya considerablemente (37), y en consecuencia, la información disponible sobre estos medicamentos en la actualidad es prácticamente anecdótica.

El *metamizol sódico* es la denominación más reciente de una pirazona que ha tenido múltiples nombres: dipirona, noramidopirina metansulfonato sódico, sulpirina, etc. Ya que está retirado en numerosos países, existe escasa información sobre sus efectos adversos, terapéuticos y teratógenos; aunque se siguen detectando casos mortales de agranulocitosis y efectos adversos perinatales (38). En España, además de la sal sódica, también está disponible la sal magnésica (20), y no existe bibliografía comparativa relevante que aborde las diferencias o similitudes de ambas sales en cuanto a eficacia, indicaciones, etc.

Actualmente sólo la *oxifenbutazona* y la *fenilbutazona* tienen otorgada categoría de la FDA (C/D). La fenilbutazona no ha demostrado ser teratógena en animales; y en embarazos humanos se han notificado muy pocos casos de malformaciones, en ninguno de los cuales se ha podido establecer una relación causal (5).

En general, las pirazonas presentan los mismos riesgos teóricos que el resto de los antiinflamatorios inhibidores de la síntesis de prostaglandinas: cierre prematuro del ductus arterioso, retraso del parto, etc. (5). Además, pueden causar reacciones alérgicas y choque anafiláctico en mayor proporción que el paracetamol o el AAS, por lo tanto no suponen ninguna ventaja sobre estos medicamentos, y se desaconseja su utilización en el embarazo (37).

Aunque es probable que los AINES tópicos originen menos efectos sistémicos que la medicación oral, éstos también pueden manifestarse, por lo que se desaconseja la automedicación con estos preparados (12).

* **Insomnio, ansiedad y depresión**

El **insomnio** puede ser una situación usual en un embarazo normal, aunque en ocasiones también puede ser un síntoma de ansiedad o depresión, por lo que la necesidad de tratamiento deberá ser evaluada por el médico.

Se estima que más del 10% de las embarazadas sufren **ansiedad**, siendo más frecuente en

mujeres con antecedentes de trastornos psicológicos o de abortos (39).

Las *benzodiazepinas* han sido los medicamentos más utilizados, tanto para tratar el insomnio como la ansiedad, siendo el *diazepam* del que más experiencia clínica se tiene. Aunque las evaluaciones posteriores no pudieron establecer claramente una asociación causal, su seguridad durante la gestación ha sido un tema controvertido, ya que a las benzodiazepinas en general, y al diazepam en particular, se les atribuyeron diversos efectos teratógenos, especialmente cuando se administraban durante el primer y segundo trimestres del embarazo (labio y paladar hendidos, hernia inguinal y alteraciones cardiovasculares) (5,15,39-41).

Sin embargo, la administración regular de benzodiazepinas durante la gestación (especialmente en el último trimestre) puede desencadenar un síndrome de abstinencia neonatal. También puede manifestarse el síndrome del "bebé flácido" cuando se utilizan benzodiazepinas a dosis elevadas poco antes del parto (5,15,39-41).

Se ha propuesto el empleo de benzodiazepinas de acción corta para tratar el insomnio (p. ej., *oxazepam*, *temazepam*) (39,42), como alternativas más seguras que el diazepam, pero tampoco están exentas de posibles efectos adversos perinatales y teratógenos (5,42).

Se desconocen los efectos de los nuevos hipnóticos (p. ej., *zopiclona*, *zolpidem*) sobre el feto humano (39) y por ello está contraindicada su utilización en embarazadas (20). La FDA ha otorgado categoría B al zolpidem, quizás basándose en que se ha demostrado un cierto potencial teratógeno en animales, pero que no se ha confirmado en mujeres (5,13). La *bupiriona*, agente ansiolítico no benzodiazepínico, también tiene categoría B, y aunque los estudios en animales no han demostrado teratogenicidad, no existen estudios bien controlados en humanos, por lo que también se desaconseja su administración durante la gestación (13,15,39).

La **depresión** es la enfermedad psiquiátrica más frecuente durante el embarazo y puerperio. Muchos episodios pueden ser satisfactoriamente tratados con psicoterapia, pero cuando los síntomas son tan graves que pueden comprometer el bienestar de la madre y la salud del feto, se instaurará un tratamiento antidepressivo (39).

Los *antidepresivos tricíclicos* son fármacos muy utilizados para tratar la depresión durante el embarazo, debido a su seguridad y amplia experiencia clínica. En líneas generales, muchos de los efectos teratógenos que se le han atribuido no se han corroborado en estudios epidemiológicos posteriores, aunque sí pueden manifestarse síntomas de abstinencia cuando el feto ha estado expuesto a estos medicamentos, especialmente al final de la gestación (39,41).

La *amitriptilina* y la *imipramina* han sido los tricíclicos más usados durante el embarazo. Algunos autores recomiendan el uso de *nortriptilina*, monitorizando los niveles plasmáticos para así minimizar la aparición de efectos anticolinérgicos dosis-dependientes; lo que no implica que estos antidepresivos sean menos lesivos para el feto que los anteriores (39). Se ha notificado retención urinaria neonatal asociada al uso de nortriptilina durante el embarazo (5,39). La *lofepramina* está contraindicada, ya que existen escasos datos sobre sus efectos durante la gestación (20,39).

Aunque los *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina* cuentan con una escasa experiencia clínica, se han realizado diversos estudios sobre los efectos de la *fluoxetina* durante el embarazo. A excepción de algunos casos, en los que se han observado síntomas de abstinencia neonatal, la fluoxetina no se ha asociado a efectos teratógenos graves, ni en embarazos humanos ni

en animales. Si bien estos datos se consideran aun insuficientes para asumir su total seguridad, supone una alternativa frente a los antidepresivos tricíclicos para el tratamiento de embarazadas con tendencias suicidas (5,39).

Se aconseja no utilizar *inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)* por varias razones. En primer lugar han demostrado ser teratógenos en animales, y la información sobre sus posibles efectos durante el embarazo humano es extremadamente limitada. Además, los IMAO pueden originar una reacción hipertensiva que desemboque en alteraciones vasculares graves, tanto para la madre como para el feto (5,39,41). La *moclobemida* es un IMAO reversible que posee mucho menor riesgo de originar crisis hipertensivas que los IMAO convencionales (43), sin embargo no existe información de su utilización durante la gestación, por lo que habitualmente se contraindica en embarazadas (20).

En líneas generales no está indicado el uso rutinario de hipnóticos, ansiolíticos o antidepresivos, pero si es absolutamente necesario se instaurará un tratamiento con fármacos de los que se disponga de una mayor experiencia, a las dosis terapéuticas más bajas y durante el menor tiempo posible; sopesando cuidadosamente los beneficios que se esperan obtener frente a los posibles riesgos para la madre y el feto (39).

V. ALGUNAS ENFERMEDADES A TRATAR DURANTE LA GESTACION.

Aunque son numerosas las situaciones clínicas que pueden manifestarse durante el transcurso de la gestación y suelen necesitar tratamiento farmacológico, como ya hemos comentado en la introducción solamente consideraremos dos situaciones clínicas, fundamentalmente por la demanda de información generada desde el ámbito de la atención primaria.

* Hipertensión

La hipertensión arterial (HTA) es una de las principales causas de morbimortalidad materna y fetal. Se considera que una HTA preexistente o que se manifiesta antes de la vigésima semana de embarazo es una **HTA crónica**. Sin embargo la **HTA inducida por el embarazo (HIPE)** suele manifestarse después de la 20ª semana, y puede cursar sin proteinuria (**HTA transitoria o gestacional**) o con edema y proteinuria superior a 300 mg/24 horas (**pre-eclampsia**). Adicionalmente también existen cuadros mixtos como la **HTA crónica con HIPE sobreañadida**, de frecuencia muy baja aunque de carácter grave (23,44-48).

La HTA moderada (140/90 - 159/109 mm Hg), sea crónica o HIPE sin proteinuria, entraña poco riesgo tanto para la madre como para el feto; su importancia radica en que puede progresar a hipertensión grave (>160/110 mm Hg) con el consiguiente riesgo de accidente cerebrovascular para la madre, o ser el primer signo de una pre-eclampsia grave.

La pre-eclampsia conlleva riesgos para la madre tales como: hemorragia cerebral, convulsiones eclámpicas, edema pulmonar, insuficiencia renal y hepática, coagulación intravascular diseminada y muerte. Los riesgos para el feto son aquellos derivados de la insuficiencia placentaria (retraso del crecimiento intrauterino, asfixia y desprendimiento de la placenta) (44-46,48).

El **tratamiento de la HTA** durante la gestación (tabla 1) tiene como finalidad mantener controlada la presión arterial, protegiendo a la madre y al feto de los efectos perjudiciales de una HTA grave, de la pre-

eclampsia y de la eclampsia (44,46). Aunque ninguno de los antihipertensivos comúnmente utilizados son teratógenos probados, si que pueden comportar algún riesgo durante el embarazo, por lo que algunos autores recomiendan evitar su uso durante el primer trimestre, manteniendo a la paciente con HTA moderada bajo estrecha supervisión médica (45). Los antihipertensivos disminuyen la tensión arterial, pero no protegen ni a la madre ni al feto de la pre-eclampsia ni de sus crisis resultantes (44).

La *metildopa* (a dosis de 0,5-2 g/día) se considera el medicamento de elección para tratar la HTA moderada durante el embarazo, no habiéndose detectado teratogenia tras su administración (23,44-47,49). Se han citado casos de neonatos con un perímetro craneal menor de lo normal, pero no se ha podido establecer una relación causal con la administración de metildopa durante la gestación, y además se demostró que el intelecto y el desarrollo cerebral no fueron afectados (45). Aunque puede ser un medicamento eficaz para el tratamiento de las crisis hipertensivas graves, presenta el inconveniente de que el comienzo de su acción es lento (4 horas) (44,45).

TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DE LA HTA CRÓNICA DURANTE EL EMBARAZO

MECANISMO DE ACCIÓN Medicamento	DOSIS ORAL (mg/día)	PROBLEMAS POTENCIALES
ACCIÓN CENTRAL		
Metildopa	250-2000	Depresión, somnolencia
Clonidina	0,1-0,6	Hipertensión de rebote
β-BLOQUEANTES		
Atenolol	25-100	Asma, ¿diabetes mellitus?
Metoprolol	50-200	Asma, ¿diabetes mellitus?
α/β-BLOQUEANTES		
Labetalol	50-600	Asma, ¿diabetes mellitus?
α-BLOQUEANTES		
Prazosina	1-20	Hipotensión, incontinencia urinaria
CALCIOANTAGONISTAS		
Nifedipino	20-40	Rubefacción, cefalea, ¿evitar al principio del embarazo?
Verapamil	80-360	Estreñimiento, rubefacción, cefalea
VASODILATADORES		
Hidralazina	25-200	Rubefacción, cefalea

Las dosis especificadas en esta tabla son orientativas, ya que existen diferencias según las distintas fuentes consultadas.

Tabla 1. Tomada y modificada de 23,47,48,49.

Los *betabloqueantes* se consideran los fármacos de segunda elección (especialmente *atenolol* y *metoprolol*) para tratar la HTA crónica moderada durante la gestación (23,44,45,49). Aunque no existen evidencias de que sean teratógenos cuando se administran durante el primer trimestre, se dispone de datos limitados sobre su seguridad (45), por lo que algunos autores recomiendan que se administren sólo durante el tercer trimestre

(23,44,48).

Su uso durante el último trimestre del embarazo se ha asociado con hipoglucemia y bradicardia neonatales y retraso del crecimiento intrauterino. Aunque estos efectos pueden deberse a la propia HTA, la hipoglucemia y la bradicardia pueden ser el resultado del bloqueo beta, si bien ambos síntomas desaparecen pocos días después del nacimiento. Siempre que sea posible, se recomienda interrumpir la administración de betabloqueantes unos días antes del parto, para reducir la incidencia de bradicardia fetal y los posibles efectos adversos sobre la contracción uterina debidos al bloqueo adrenérgico β_2 (45-47,50).

Se ha citado en la literatura que el *labetalol* (antagonista de los receptores α y β adrenérgicos) ofrece ventajas teóricas sobre los agentes betabloqueantes en el tratamiento de la HTA pre-eclámpsica, ya que al poseer también actividad α -bloqueante produce vasodilatación placentaria; sin embargo, en la práctica, no se ha puesto de manifiesto tal superioridad (44,45).

Todos los betabloqueantes, al igual que la metildopa, reducen el riesgo de desarrollo de una HTA grave, pero no de la aparición de pre-eclampsia (44,45). Adicionalmente el labetalol por vía intravenosa se ha empleado como tratamiento de la HTA grave, notificándose casos de hipotensión, oliguria y bradicardia neonatales cuando se ha administrado el medicamento en presencia de hipoxia o sufrimiento fetal (44).

La experiencia disponible en relación con el uso de los *antagonistas del calcio* durante el primer trimestre es extremadamente limitada; durante el tercer trimestre pueden inhibir o retrasar el parto, por reducir las contracciones uterinas (45). Como norma general se desaconseja utilizarlos rutinariamente. El *nifedipino* está contraindicado en embarazo (V,e) ya que, aunque se ha administrado a embarazadas que no respondían a la metildopa ni a los betabloqueantes, no debe emplearse para el tratamiento de la HTA moderada, porque puede inducir una disminución demasiado rápida de la presión sanguínea (44-45).

El nifedipino si está indicado en las emergencias hipertensivas graves (superior a 178/110 mm Hg) ya que comportan un gran riesgo en estos casos, por lo que se recomienda su administración vía sublingual (a dosis de 10-20 mg) y derivar a la enferma a un centro hospitalario (23,49,50).

Los *inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)* (*captopril*, *enalapril*) están totalmente contraindicados durante el embarazo ya que pueden causar graves daños renales sobre el feto (oligohidramnios, anuria neonatal y muerte fetal por insuficiencia renal), deformaciones craneofaciales, retraso del crecimiento intrauterino, hipotensión neonatal grave e hipoplasia pulmonar (5,44-50).

Los *diuréticos* no han demostrado claramente ser beneficiosos ni disminuir la mortalidad perinatal por lo que, en general, también están contraindicados, tanto en la prevención como en el tratamiento de la HTA en el embarazo, especialmente en casos de pre-eclampsia y de retraso del crecimiento intrauterino. Su uso agrava la disminución del volumen plasmático, lo cual puede comprometer aún más la ya reducida perfusión útero-placentaria (23,44-50). Según algunos autores, sólo estarían indicados para tratar la hipertensión en las que se asocia una insuficiencia ventricular izquierda o a un edema pulmonar (44,47); y además pueden ser útiles instaurados antes del embarazo como tratamiento complementario de una HTA crónica (44,45,48).

La *hidralazina* por vía parenteral ha sido el medicamento más empleado en el tratamiento de las crisis hipertensivas graves y la pre-eclampsia, sin que se hayan detectado efectos teratógenos, aunque no debería utilizarse antes del tercer trimestre (44,45,47,48). Su uso durante el embarazo presenta dos inconvenientes: en primer lugar, sus efectos adversos pueden confundirse con una eclampsia inminente; y, en segundo lugar, puede acumularse causando hipotensión (44,46).

El *diazóxido* constituye la última alternativa en el tratamiento de las crisis hipertensivas graves y la pre-eclampsia, después de la metildopa, la hidralazina, los betabloqueantes o el nifedipino (44,45). Se usa con mucha menos frecuencia dado que puede causar un descenso muy brusco de la tensión arterial, con el consiguiente riesgo fetal, por lo que habrá de administrarse incrementando la dosis poco a poco hasta conseguir disminuir la tensión diastólica en torno a los 90 mm Hg (47,49).

Ya que las mujeres con pre-eclampsia grave tienen el volumen plasmático circulante reducido, se ha sugerido que los *expansores del plasma* podrían ser útiles. Sin embargo, la expansión del volumen intravascular puede entrañar graves riesgos de sobrecarga de líquido, desencadenando edema pulmonar y cerebral, por lo que son necesarios más estudios que establezcan la utilidad de estos compuestos en esta situación. Adicionalmente el *dextrano* puede originar reacciones alérgicas en la madre (45,47).

Para la **prevención de la pre-eclampsia**, además de los *diuréticos*, (cuya problemática se ha comentado al hablar del tratamiento de la HTA) se han propuesto numerosas alternativas. Así la administración de *suplementos de calcio* parece reducir la incidencia de pre-eclampsia, pero de momento no existen datos suficientes para recomendar rutinariamente la administración de estos suplementos. Si bien es cierto que el *ácido acetilsalicílico* (AAS) a dosis bajas (60-100 mg/día) puede prevenir la aparición de pre-eclampsia, no parece tener efecto sobre otros aspectos (p. ej., la mortalidad perinatal), por lo que actualmente no parece razonable recomendar el uso preventivo rutinario de AAS (23,44,45,49); aunque para algunos autores podría estar justificada su administración a partir del 2º trimestre, sólo en mujeres con riesgo inmediato de sufrir pre-eclampsia (45). Los estudios realizados con *anticoagulantes* (*warfarina*, *heparina*) no han demostrado ningún beneficio, y además se ha asociado a efectos adversos fetales graves (44,45).

La **prevención y tratamiento de las convulsiones eclámpsicas** es un tema controvertido, no forma parte del tratamiento rutinario de la HTA durante el embarazo, y ha de realizarse en unidades especializadas. La prevención (en EEUU) se realiza habitualmente con *sulfato magnésico*; y con *diazepam* o *fenitoína* en Europa (45,47,49). El tratamiento deberá mantenerse durante las siguientes 12-24 horas postparto, siendo el diazepam el medicamento de elección (45).

* **Diabetes mellitus**

La incidencia de diabetes, estimada por distintos autores, es de un 0,5-4% de todos los embarazos. La gestación dificulta el control de los niveles de glucosa en sangre (p. ej., enzimas placentarias que destruyen insulina) que una gestante sana compensa segregando mayor cantidad de insulina. Sin embargo, la diabetes no tratada durante el embarazo comporta riesgos, tanto para la madre, como para el neonato (23,46).

Las gestantes diabéticas tienen un índice de mortalidad 20 veces superior a la media general, mayor riesgo de abortos, mayor riesgo en el parto si existe macrosomía (tamaño corporal exagerado), mayor frecuencia de infecciones urinarias y mayor riesgo de sufrir pre-eclampsia y cetoacidosis (23,46,51).

La mortalidad perinatal en hijos de madres diabéticas convenientemente tratadas es comparable a la de la población general, mientras que si el control de la gestación ha sido inadecuado puede llegar a ser de un 30-40% superior a la del embarazo normal. Los riesgos que, la diabetes materna inadecuadamente controlada, puede comportar para el neonato son: hiperinsulinismo fetal con tendencia a la hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirubinemia, macrosomía, aumento de la hemoglobina glucosilada que puede disminuir el transporte de oxígeno, retraso en la maduración pulmonar, riesgo de distrés respiratorio, muerte fetal tardía, hipertensión y malformaciones fetales: sobre todo cardíacas, óseas, y del sistema nervioso (23,46,51).

Pueden distinguirse dos tipos de diabetes durante el embarazo: la diagnosticada con anterioridad al embarazo, y la diabetes gestacional, que suele manifestarse a partir del 2º trimestre y desaparece una vez

finalizada la gestación. Es importante diagnosticar la diabetes mellitus (tipo I o II) antes de la trigésima semana de gestación; y una vez instaurado el tratamiento deberán realizarse controles mensuales de glucemia y hemoglobina glucosilada (23).

Durante el embarazo sólo está indicado el uso de insulina (categoría B de la FDA) (5,23,46), por lo que si la paciente padece una diabetes diagnosticada antes del embarazo caben varias posibilidades:

*) Si la paciente estaba siendo controlada sólo con **dieta**, y si las medidas dietéticas son insuficientes, se iniciará la administración de insulina (en un principio de acción prolongada) a dosis de 10-12 UI/día, realizando un ajuste de la dosis cada semana en función de la glucemia.

La dieta aconsejada a una diabética debe contener un 40-45% de hidratos de carbono, 20% de proteínas y el resto de grasas (de las cuales menos del 10% serán saturadas); y aportar 30-40 Kcal/Kg/día (23,51).

*) Si estaba siendo controlada con **antidiabéticos orales (ADO)** antes del embarazo, se iniciará la administración de insulina a dosis de 0,3-0,5 UI/Kg/día (23).

Los ADO (tanto biguanidas como sulfonilureas) han mostrado ser teratógenos en animales, y además ya que se administran de forma crónica pueden afectar la embriogénesis (52). Las sulfonilureas están contraindicadas en el embarazo ya que pueden acentuar el efecto de la hiperinsulinemia fetal e incrementar el riesgo de hipoglucemia prolongada tras el nacimiento. Dicha hipoglucemia prolongada supone una complicación fetal y neonatal grave, ya que el desarrollo del sistema nervioso central del niño es muy sensible a las concentraciones sanguíneas de glucosa. Además, algunos recién nacidos han requerido transfusiones después del nacimiento para eliminar la clorpropamida acumulada. En cualquier caso, no se ha establecido una relación causal entre la aparición de embriopatía fetal y las anomalías metabólicas neonatales inducidas por ADO, y aunque es posible que exista un efecto sinérgico entre la exposición al medicamento y las anomalías metabólicas maternas existentes, su uso está contraindicado durante el embarazo (46,52,53).

*) Si la paciente estaba en tratamiento con *insulina*, se mantendrá, teniendo en cuenta que en el primer trimestre los requerimientos de insulina pueden disminuir por el consumo fetal de glucosa. Durante los trimestres posteriores las necesidades de insulina aumentarán progresivamente (tabla II). Se aconseja utilizar insulina humana para evitar la formación de anticuerpos, que pueden causar morbilidad en el niño (46,53).

Existen varios regímenes de administración de insulina durante el embarazo. Una sola inyección al día de insulina puede ser suficiente para embarazadas con diabetes gestacional moderada, ya que estas pacientes producen suficiente cantidad de insulina para mantener las concentraciones normales de glucosa en sangre durante el ayuno, y por tanto sólo requieren insulina durante 15 horas al día. Usualmente esta inyección, que se administra antes del desayuno, es de una insulina de duración intermedia que a veces puede ir asociada a una insulina rápida (23,46).

RECOMENDACIONES GENERALES DE DOSIFICACIÓN DE INSULINA DURANTE EL EMBARAZO	
Edad gestacional (Semanas)	Dosis de Insulina (UI/kg)
6-18	0.7
18-26	0.8
26-36	0.9
> 36	1.0

Tabla 2. Tomado y modificado de 46.

En la mayoría de los casos la administración de insulina ha de dividirse en dos o más dosis con distintos tipos de insulina igual que se realiza para pacientes no embarazadas (23,46). Por ejemplo, la dosis matinal será 2/3 de la dosis diaria total, y el 1/3 restante se administrará por la tarde. De la dosis matinal un 70% será una insulina de duración intermedia (NPH o lenta) y el 30% restante sería una de corta duración (regular o semilenta) (20,46,53).

A veces es más útil la administración de una dosis diaria de insulina de acción prolongada y varias inyecciones al día de insulina rápida, en función de la ingesta de alimentos. Este método es más fácil de entender por la paciente, sobre todo si se utilizan plumas inyectoras; y permite variar la dosis de un día a otro dependiendo de la actividad física y la dieta (20,53).

V. RECOMENDACIONES GENERALES.

La gestación es un período relativamente largo y en ocasiones puede ser necesario instaurar un tratamiento con medicamentos. Si bien es cierto que la administración de algunos fármacos pueden comportar riesgos, tanto para la madre como para el feto, también puede ser igualmente lesivo dejar sin tratamiento algunas enfermedades. En cualquier caso, conviene evitar la administración indiscriminada de medicamentos para situaciones banales y la automedicación. Por todo ello, durante la gestación se aconseja:

- valorar la relación beneficio/riesgo estableciendo claramente la necesidad de tratar la enfermedad, ya que algunas enfermedades no tratadas (p. ej., diabetes) pueden ser tan peligrosas para el feto como la administración de ciertos medicamentos.
- utilizar preferentemente aquellos medicamentos sobre los que se disponga de mayor experiencia clínica, evitando los teratógenos e intentando evitar en lo posible los fármacos de reciente comercialización.
- prescribir la mínima dosis terapéutica eficaz y durante el menor tiempo posible, teniendo en cuenta las variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas inherentes a la gestación, a la hora de ajustar la dosis.
- evitar la prescripción de preparados con múltiples principios activos en su composición, ya que es difícil valorar la posible potenciación de efectos teratógenos.
- considerar que en principio ningún medicamento es totalmente inocuo, ni siquiera los preparados tópicos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Rubio Barbón S et al. *Utilización de fármacos durante el embarazo y la lactancia*. Farm Hosp 1993; 17:3-24.
- 2- Hays DP et al. *Human Teratogens*. In: Pagliaro LA et al. *Problems in Pediatric Drug Therapy*. 2nd ed. Hamilton: Drug Intelligence, 1987:51-69.
- 3- Aizpuru K et al. *Medicamentos y Embarazo*. Inf Farmacoter Vasca 1989; 2:49-51.
- 4- Estivill i Palleja E. *Tratamiento farmacológico en la mujer gestante*. Farm Clin 1993; 10:206-14.
- 5- Briggs GG et al. *Drugs in pregnancy and lactation*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
- 6- Pray WS. *Health problems during pregnancy*. US Pharm 1994; 19(9):22-9.
- 7- Lee A et al. *Common medical problems in pregnancy*. Pharm J 1994; 253:57-60.
- 8- Baron TH et al. *Gastrointestinal motility disorders during pregnancy*. Ann Intern Med 1993; 118:366-75.
- 9- Howden CW. *Treatment of common minor ailments*. Br Med J 1986; 293:1549-50.
- 10-Leathem AM. *Safety and efficacy of antiemetics to treat nausea and vomiting in pregnancy*. Clin Pharm 1986; 5:660-8.
- 11-*Heartburn in pregnancy*. Drug Ther Bull 1990; 28:11-2.
- 12-Lee A. General principles. Pharm J 1994; 253:27-30.
- 13-The United States Pharmacopeial Convention. USP DI 1995. 15th ed. Volume I: Drug Information for the Health Care Professional. Rockville: The Convention, 1995.
- 14-*The treatment of constipation*. Molec Bull 1994; 5:21-4.
- 15-Karboski JA. *Medication selection for pregnant women*. Drug Ther 1992; 22:53-61.
- 16-Wynne HA et al. *Laxatives*. Pharm J 1992; 248:17-9.
- 17-Hodes B. Hemorrhoidal Products. In: Feldman EG, managing editor et al. *Handbook of Nonprescription Drugs*. 9th ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 1990: 725-42.
- 18-Morley A et al. *Treating haemorrhoids*. Pharm J 1986; 237:50-1.
- 19-Sause RB. *Self-treatment of hemorrhoids*. US Pharm 1995; 20(6):32-40.
- 20-Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*. Madrid: El Consejo, 1995.
- 21-Zimmerman DR. *Zimmerman's Complete Guide to Nonprescription Drugs*. 2nd ed. Detroit: Gale Research, 1993: 486.

- 22-Cocchiara JL. *Hemorrhoids: a practical approach to an aggravating problem*. Postgrad Med 1991; 89:149-52.
- 23-Pérez López JA. *Las enfermedades más comunes en gestantes. Actuación desde la Atención Primaria*. Med Integr 1994; 23:391-7.
- 24-Lee A et al. *Cardiovascular and blood disorders during pregnancy: part 2*. Pharm J 1995; 254:56-7.
- 25-Kelton JG et al. *Hematologic Disorders of Pregnancy*. In: Burrow GN et al. *Medical Complications during Pregnancy*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1988:65-94.
- 26-Routine iron supplements in pregnancy are unnecessary. Drug Ther Bull 1994; 32:30-1.
- 27-Folic acid to prevent neural tube defects. Drug Ther Bull 1994; 32:31-2.
- 28-McEvoy GK, editor. AHFS 95: Drug Information. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1995.
- 29-Keen CL et al. *Should vitamin-mineral supplements be recommended for all women with childbearing potential?*. Am J Clin Nutr 1994; 59(suppl): 532S-9S.
- 30-Ivey M et al. *Nutritional Supplement, Mineral, and Vitamin Products*. In: Feldman EG, managing editor et al. *Handbook of Nonprescription Drugs*. 9th ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 1990:447-527.
- 31-Czeizel AE. *Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation*. BMJ 1993; 306:1645-8.
- 32-Mosher DB et al. *Disorders of Pigmentation*. In: Fitzpatrick TB et al. *Dermatology in General Medicine*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1993: 903-95.
- 33-Walton T et al. *Treatment of nocturnal leg cramps and restless leg syndrome*. Clin Pharm 1991; 10:427-8.
- 34-Mallows V. *Management of nocturnal leg cramps*. Can J Hosp Pharm 1993; 46:220-1.
- 35-Edwards C et al. *Sore throats and colds*. Pharm J 1993; 250:731-4.
- 36-Edwards C et al. *Cough*. Pharm J 1993; 250:607-11.
- 37-Niederhoff H et al. *Analgesics during pregnancy*. Am J Med 1983; 75:117-20.
- 38-Rectificación: seguridad del metamizol (dipirona). Butll Groc 1994; 7:9-10.
- 39-Lee A et al. *Psychiatric and neurological disorders: Part 1*. Pharm J 1995; 254:87-90.
- 40-Loudon JB. *Psychotropic drugs*. Br Med J 1987; 294:168-9.
- 41-Guze BH et al. *Psychotropic Medication Use During Pregnancy*. West J Med 1989; 151: 296-8.

- 42-Laegreld L et al. *Teratogenic effects of benzodiazepine use during pregnancy*. J Pediatr 1989; 114:126-31.
- 43-Fitton A et al. *Moclobemide. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in depressive illness*. Drugs 1992; 43:561-96.
- 44-*Managing high blood pressure in pregnancy*. Drug Ther Bull 1993; 31:53-6.
- 45-Lee A et al. *Cardiovascular and blood disorders during pregnancy: part 1*. Pharm J 1995; 254:24-7.
- 46-Lourwood DL. *Treatment of chronic diseases during pregnancy*. Am Pharm 1995; 35(6):16-24.
- 47-Dafnis E et al. *The effect of pregnancy on renal function: physiology and pathophysiology*. Am J Med Sci 1992; 303:184-205.
- 48-Gifford RW et al. *The Fifth Report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC V)*. Arch Intern Med 1993; 153:154-83.
- 49-Gallery EDM. *Hypertension in Pregnancy. Practical Management Recommendations*. Drugs 1995; 49:555-62.
- 50-Pipkin FB. *The hypertensive disorders of pregnancy*. BMJ 1995; 311:609-13.
- 51-Garner P. *Type I diabetes mellitus and pregnancy*. Lancet 1995; 346: 157-61.
- 52-Piacquadio K et al. *Effects of in-utero exposure to oral hypoglycaemic drugs*. Lancet 1991; 338:866-9.
- 53-Vaughan NJA. *Treatment of diabetes in pregnancy*. Br Med J 1987; 294:558-60.

ANEXO. CLASIFICACION DE MEDICAMENTOS INDICANDO SU TERATOGENIA POTENCIAL SEGUN LAS CATEGORIAS DE LA F.D.A. (Tomado y modificado de 5,13)

AGENTES DE DIAGNOSTICO

Adipiodona (o Iodipamida) (D)
Amidotrizoato (o Diatrizoato) (D)
Azul de Evans (C)
Azul de Metileno (C_M/D^s)
Etiodado, Aceite (D)
Gadopentético, Acido (o Gadopentotato Dimeglumina) (C_M)
Indigo Carmín (B)
Iocetámico, Acido (D)
Iodamida (D)
Iodopato (o Ipodato) (D)
Iodoxámico, Acido (o Iodoxamato) (D)
Ioduro sódico I¹²⁵ (X)
Ioduro sódico I¹³¹ (X)
Iopanoico, Acido (D)
Iotalamato (D)
Metrizamida (D)
Metrizoato (D)
Tiropanoato (D)

ANESTESICOS LOCALES

Lidocaina (C)

ANTAGONISTAS DE METALES PESADOS

Deferoxamina (C_M)
Penicilamina (D)
Trientina (C_M)

ANTIISTAMINICOS

Alimemazina (o Trimeprazina) (C)
Antazolina (C)
Azatadina (B_M)
Bromazina (o Bromodifenhidramina) (C)
Bromfeniramina (C_M)
Buclizina (C)
Carbinoxamina (C)
Ciclizina (B)
Cinarizina (C)
Ciproheptadina (B_M)
Clemastina (C)
Clorciclizina (C)
Clorfenamina (o Clorfeniramina) (B)
Dexbromfeniramina (C)
Dexclorfeniramina (B_M)
Dimenhidrinato (B_M)
Dimetindeno (C)

Dimetotiazina (C)
Difenhidramina (C)
Doxilamina (B)
Feniltoloxamina (C)
Feniramina (C)
Hidroxizina (C)
Meclozina (o Meclizina) (B_M)
Mepiramina (o Pirilamina) (C)
Metodilazina (C)
Prometazina (C)
Terfenadina (C_M)
Tripelenamina (B)
Triprolidina (C_M)

ANTIINFECCIOSOS

AMEBICIDAS

Carbarsona (D)
Diiodohidroxiquinoleina (o Iodoquinol) (C)
Paromomicina (C)

ANTIHELMINTICOS

Mebendazol (C_M)
Piperazina (B)
Pirantel (C)
Pirvinio (C)
Tiabendazol (C_M)
Violeta de Genciana (C)

ANTIBIOTICOS AMINOGLUCOSIDOS

Amikacina (C)
Estreptomicina (D)
Gentamicina (C)
Kanamicina (D)
Neomicina (C)
Tobramicina (D_M)

ANTIBIOTICOS ANTIFUNGICOS

Amfotericina B (B)
Butoconazol (C_M)
Ciclopirox (B_M)
Clotrimazol (B)
Flucitosina (C)
Fluconazol (C_M)
Griseofulvina (C)
Ketoconazol (C_M)
Miconazol (C_M)
Nistatina (B)

Terconazol (C_M)

ANTIBIOTICOS CEFALOSPORINAS

Cefaclor (B_M)
Cefadroxilo (B_M)
Cefalexina (B_M)
Cefalotina (B_M)
Cefamandol (B_M)
Cefapirina (B_M)
Cefatrizina (B)
Cefazolina (B_M)
Cefonicida (B_M)
Cefoperazona (B_M)
Ceforanida (B_M)
Cefotaxima (B_M)
Cefotetan (B_M)
Cefoxitina (B)
Cefpodoxima-Proxetil (B)
Cefprozilo (B)
Cefradina (B_M)
Ceftazidima (B_M)
Ceftizoxima (B_M)
Ceftriaxona (B_M)
Cefuroxima (B)
Latamoxef (o Moxalactam) (C_M)

ANTIBIOTICOS PENICILINAS

Amoxicilina (B)
Amoxicilina-Clavulanato (B)
Ampicilina (B)
Ampicilina-Sulbactam (B)
Bacampicilina (B_M)
Bencilpenicilina (o Penicilina G) (B)
Bencilpenicilina Benzatina (B)
Bencilpenicilina Procaina (B)
Carbenicilina (B)
Cloxacilina (B_M)
Ciclacilina (B_M)
Dicloxacilina (B_M)
Fenoximetilpenicilina (o Pencilina V) (B)
Hetacilina (B)
Meticilina (B_M)
Nafcilina (B)
Oxacilina (B_M)
Piperacilina (B_M)
Piperacilina-Tazobactam (B_M)
Ticarcilina (B)
Ticarcilina-Clavulanato (B)

ANTIBIOTICOS QUINOLONAS

Cinoxacino (B_M)
Ciprofloxacino (C_M)
Enoxacino (C)
Nalidíxico, Acido (B)
Norfloxacino (C)

ANTIBIOTICOS SULFAMIDAS

Sulfamidas (B/D[#])

ANTIBIOTICOS TETRACICLINAS

Clortetraciclina (D)
Clomociclina (D)
Demeclociclina (D)
Doxiciclina (D)
Metaciclina (D)
Minociclina (D)
Oxitetraciclina (D)
Tetraciclina (D)

ANTIPALUDICOS

Cloroquina (C)
Hidroxicloroquina (C)
Mefloquina (C_M)
Mepacrina (o Quinacrina) (C)
Primaquina (C)
Primetamina (C)
Quinidina (C)
Quinina (D/X^{*})

ANTISEPTICOS URINARIOS

Azul de Metileno (C_M/D[§])
Mandélico, Acido (C)
Metenammina (C_M)
Nitrofurantoina (B)

ANTITUBERCULOSOS

p-Aminosalicílico, Acido (C)
Cicloserina (C)
Etambutol (B)
Isoniazida (C)
Pirazinamida (C)
Rifampicina (C)

ANTIVIRALES

Aciclovir (C_M)
Amantadina (C_M)
Idoxuridina (C)
Ribavirina (X_M)
Vidarabina (C_M)
Zidovudina (C_M)

ESCABICIDAS / PEDICULICIDAS

Lindano (B_M)
Piretrinas con Piperonil Butóxido (C)

OTROS ANTIBIOTICOS Y ANTIINFECCIOSOS

Azitromicina (B)
Aztreonam (B)
Bacitracina (C)
Claritromicina (C)
Cloramfenicol (C)
Clavulánico, Acido (B_M)
Clindamicina (B)
Clofazimina (C_M)
Colistimetato Sódico (B)
Eritromicina (B)
Espectinomicina (B)
Espiramicina (C)
Furazolidona (C)
Hexaclorofeno (C_M)
Imipenem-Cilastatina (C)
Iodo (D)
Lincomicina (B)
Novobiocina (C)
Oleandomicina (C)
Pentamidina (C_M)
Polimixina B (B)
Polividona iodada (D)
Trimetoprima (C_M)
Troleandomicina (C)
Vancomicina (C_M)

ANTINEOPLASICOS

Amigdalín (o Laetril) (C)
Aminopterina (X)
Asparaginasa (C_M)
Azatioprina (D)
Bleomicina (D)
Busulfano (D)
Cisplatino (D)
Ciclofosfamida (D)
Citarabina (D_M)
Clorambucilo (D_M)
Clormetina (o Mecloretamina) (D)
Dacarbazina (C_M)
Dactinomicina (C_M)
Daunorubicina (D_M)
Doxorubicina (D)
Fluorouracilo (D)

Hidroxicarbamida (o Hidroxiurea) (D)
Leuprorelina (o Leuprolida) (X_M)
Melfalan (D_M)
Mercaptopurina (D)
Metotrexato (D)
Plicamicina (o Mitramicina) (D)
Procarbazina (D)
Tenipósido (D)
Tioguanina (D_M)
Tiotepa (D)
Vinblastina (D)
Vincristina (D)

ANTITUSIGENOS Y EXPECTORANTES

Codeína (C/D^{#§})
Glicerol Iodado (X_M)
Guaifenesina (C)
Hidriodico, Acido (D)
Ioduro Potásico (D)
Ioduro Sódico (D)

CARDIOVASCULARES

MEDICAMENTOS CARDIACOS

Acetildigitoxina (C)
Adenosina (C_M)
Amiodarona (C)
Amrinona (C_M)
Bretilio (C)
Deslanósido (C)
Digitálicos (C)
Digitoxina (C_M)
Digoxina (C_M)
Disopiramida (C)
Encainida (B_M)
Flecainida (C_M)
Gitalina (C)
Lanatósido C (C)
Lidocaina (C)
Mexiletina (C_M)
Milrinona (C_M)
Moracizina (B_M)
Ouabaina (B)
Procainamida (C_M)
Propafenona (C_M)
Quinidina (C)
Tocainida (C_M)

HIPOLIPEMIANTES

Clofibrato (C)
Colestiramina (C)

Dextrotiroxina (C)
Lovastatina (X_M)

ANTIHIPERTENSIVOS

Acebutolol (B_M)
Atenolol (C_M)
Clonidina (C)
Diazóxido (C_M)
Esmolol (C_M)
Fenoxibenzamina (C)
Fentolamina (C)
Guanfacina (B_M)
Hexametonio (C)
Hidralazina (C_M)
Labetalol (C_M)
Mepindolol (C)
Metildopa (C)
Metoprolol (B_M)
Minoxidil (C_M)
Nadolol (C_M)
Nitroprusiato Sódico (C)
Oxprenolol (C)
Pargilina (C_M)
Pindolol (B_M)
Prazosina (C)
Propranolol (C_M)
Reserpina (D)
Timolol (C_M)
Trimetafan (C)

ANTIHIPERTENSIVOS IECA

Benazepril (D_M)
Captopril (D_M)
Enalapril (D_M)
Fosinopril (D_M)
Lisinopril (D_M)
Quinapril (D_M)
Ramipril (D_M)

VASODILATADORES

Amilo, Nitrito (C)
Bufenina (o Nilidrina) (C_M)
Ciclandelato (C)
Dioxilina (C)
Dipiridamol (C)
Eritritilo, Tetranitrato (C)
Flosequinan (C_M)
Isosorbida, Dinitrato (C)
Isosorbida, Mononitrato (C_M)
Isoxsuprina (C)

Nicotinil Alcohol (C)
Nitroglicerina (o Gliceriltrinitrato) (C_M)
Pentaeritritilo, Tetranitrato (C)
Pentoxifilina (C_M)
Tolazolina (C)

VASODILATADORES BLOQUEANTES DEL CALCIO

Amlodipino (C_M)
Bepridil (C_M)
Diltiazem (C_M)
Felodipino (C_M)
Isradipino (C_M)
Nicardipino (C_M)
Nifedipino (C_M)
Nimodipino (C_M)
Verapamilo (C_M)

COAGULANTES Y ANTICOAGULANTES

ANTICOAGULANTES

Acenocumarol (o Nicumalona) (D)
Anisindiona (D)
Cumarínicos, Derivados (D/X_M*)
Dicumarol (D)
Difenadiona (D)
Enoxaparina (B_M)
Etilo, Biscumacetato (D)
Fenindiona (D)
Fenprocumon (D)
Heparina (C)
Warfarina (D)

ANTIHEPARINICOS

Protamina (C)

HEMOSTATICOS

Aminocaproico, Acido (C)
Aprotinina (C)

TROMBOLITICOS

Estreptoquinasa (C)
Uroquinasa (B_M)

DIURETICOS

Acetazolamida (C)
Amilorida (B_M)
Bendroflumetiazida (D/C*)
Benzotiazida (D)
Bumetanida (D/C_M*)
Clorotiazida (D)

Clortalidona (D)
Ciclopentiazida (D)
Ciclotiazida (D)
Diclofenamida (C_M)
Espironolactona (D)
Etacrínico, Acido (D)
Furosemida (C_M)
Glicerol (o Glicerina) (C)
Hidroclorotiazida (D)
Hidroflumetiazida (D)
Indapamida (D)
Isosorbida (C)
Manitol (C)
Metazolamida (C)
Meticlotiazida (D)
Metolazona (D)
Polítiazida (D)
Quinetazona (D)
Triamtereno (D)
Triclormetiazida (D)
Urea (C)

ESPASMOLITICOS

Aminofilina (C)
Diprofilina (o Difilina) (C_M)
Teofilina (C)
Teofilinato de Colina (o Oxtrifilina) (C)

FLUIDOTERAPIA

Amonio, Cloruro (B)
Hiperalimentación Parenteral (C)
Lípidos (C)
Lisina (C)
Potasio, Citrato (A)
Potasio, Cloruro (A)
Potasio, Gluconato (A)

GASTROINTESTINALES

ANTIDIARREICOS

Bismuto, Subsalicilato (C)
Caolin/Pectina (C)
Difenoxilato (C_M)
Loperamida (B_M)
Paregórico (o Tintura de Opio Alcanforada)
(B/D^{#§})

ANTIEMETICOS

Buclicina (C)
Ciclicina (B)
Dimenhidrinato (B)

Doxilamina (B)
Droperidol (C_M)
Meclozina (o Meclizina) (B_M)
Metoclopramida (B_M)
Ondansetron (B_M)
Proclorperazina (C)
Trimetobenzamida (C)

ANTIFLATULENTOS

Simeticona (C)

MEDICAMENTOS DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Mesalazina (o Mesalamina) (B_M)
Olsalazina (C_M)
Sulfasalazina (B/D[#])

ANTIULCEROSOS

Cimetidina (B_M)
Famotidina (B_M)
Misoprostol (X_M)
Nizatidina (C_M)
Omeprazol (C_M)
Rantidina (B_M)
Sucralfato (B_M)

COLELITIASICOS

Chenodeoxicólico, Acido (o Chenodiol) (X_M)
Ursulcólico, Acido (o Ursodiol) (B_M)

LAXANTES

Casantranol (C)
Cáscara Sagrada (C)
Dantron (C)
Docusato (C)
Fenofaleína (C)
Lactulosa (C)
Parafina Líquida (o Aceite Mineral) (C)
Sen (C)

HORMONAS

ADRENERGICOS (CORTICOESTEROIDES)

Beclometasona (C)
Betametasona (C)
Cortisona (D)
Dexametasona (C)
Prednisolona (B)
Prednisona (B)

ANTIDIABETICOS

Acetohexamida (D)
Clorpropamida (D/C*)
Glibenclamida (o Gliburida) (D/B_M*)
Insulina (B)
Tolazamida (D/C*)
Tolbutamida (D/C*)

HORMONAS TIROIDEAS

Calcitonina (B)
Levotiroxina (A_M)
Liotironina (A_M)
Liotrix (A)
Protirelina (C)
Tiroglobulina (A)
Tiroides (A)
Tirotrófina (C_M)

ANTITIROIDEOS

Carbimazol (D)
Propiltiouracilo (D)
Tiamazol (o Metimazol) (D)

ANDROGENOS

Danazol (X)

ESTROGENOS

Anticonceptivos Orales (X)
Clomifeno (X_M)
Clorotrianiseno (X_M)
Dienestrol (X)
Dietilestilbestrol (X_M)
Estradiol (X)
Estrógenos Conjugados (X_M)
Estrona (X)
Etinilestradiol (X)
Mestranol (X)

PROGESTAGENOS

Anticonceptivos Orales (X)
Etisterona (D)
Etinodiol (D)
Hidroxiprogesterona (D)
Linestrenol (D)
Medroxiprogesterona (D)
Noretinodrel (X_M)
Noretisterona (o Noretindrona) (X_M)
Norgestrel (X_M)

HORMONAS PITUITARIAS

Corticotrofina (C)

Desmopresina (B_M)
Leuprorelina (o Leuprolida) (X_M)
Lipresina (C_M)
Somatostatina (B)
Tetracosáctida (o Cosintropin) (C)
Vasopresina (B)

SALES DE ORO

Aurotioglucosa (C)
Aurotiomalato Sódico (C)

SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO

PARASIMPATICOMIMETICOS (COLINERGICOS)

Acetilcolina (C)
Ambenonio (C)
Betanecol (C_M)
Carbacol (C)
Demecario (C)
Ecotiopato (C)
Edrofonio (C)
Fisostigmina (C)
Isoflurofato (o Fluostigmina) (C)
Neostigmina (C_M)
Pilocarpina (C)
Piridostigmina (C)

PARASIMPATICOLITICOS (ANTICOLINERGICOS)

Atropina (C)
Belladona (C)
Benzatropina (C)
Biperideno (C_M)
Cicrimina (C)
Clidinio (C)
Dicicloverina (o Diciclomina) (B)
Difemanilo (C)
Escopolamina (C)
Glicopirronio (o Glicopirrolato) (B_M)
Hexociclo (C)
Hiosciamina (C)
Homatropina (C)
Isopropamida (C)
Mepenzolato (C)
Metantelinio (C)
Metil Escopolamina (o Metescopolamina) (C)
Metixeno (C)
Octatropina (o Anisotropina) (C)
Orfenadrina (C)
Oxifenciclimina (C)

Oxifenonio (C)
Piperidolato (C)
Prociclidina (C)
Profenamina (o Etopropazina) (C)
Propantelina (C_M)
Tifenamilo (C)
Tridihexetilo (C)
Trihexifenidilo (C)

SIMPATICOMIMETICOS (ADRENERGICOS)

Cocaina (C)
Dobutamina (C)
Dopamina (C)
Efedrina (C)
Epinefrina (o Adrenalina) (C)
Fenilefrina (C)
Fenilpropanolamina (C)
Fenoterol (B)
Isoetarina (C)
Isoprenalina (o Isoproterenol) (C)
Isoxsuprina (C)
Mefentermina (C)
Metaraminol (D)
Metoxamina (C_M)
Norepinefrina (o Levarterenol) (D)
Orciprenalina (o Metaproterenol) (C_M)
Oximetazolina (C)
Pseudoefedrina (C)
Ritodrina (B_M/X)
Salbutamol (o Albuterol) (C_M)
Terbutalina (B)

SIMPATICOLITICOS

Acebutolol (B_M)
Atenolol (C_M)
Betaxolol (C_M)
Bisoprolol (C_M)
Carteolol (C_M)
Doxazosina (B_M)
Ergotamina (D)
Esmolol (C_M)
Guanabenzol (C_M)
Guanadrel (B_M)
Labetalol (C_M)
Mepindolol (C)
Metoprolol (B_M)
Nadolol (C_M)
Oxprenolol (C)
Penbutolol (C_M)

Pindolol (B_M)
Prazosina (C)
Propranolol (C_M)
Sotalol (B_M)
Terazosina (C_M)
Timolol (C_M)

RELAJANTES DEL MUSCULO ESQUELETICO

Baclofeno (C)
Ciclobenzaprina (B_M)
Clorzoxazona (C)
Dantroleno (C_M)
Decametonio (C)
Metocarbamol (C)
Orfenadrina (C)

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL ANALGESICOS Y ANTIPIRETTICOS

Acetilsalicílico, Acido (o Aspirina) (C/D[#])
Etoheptazina (C)
Fenacetina (B)
Dextropropoxifeno (o Propoxifeno) (C/D[§])
Paracetamol (o Acetaminofeno) (B)

AINES

Diflunisal (C_M/D[#])
Fenilbutazona (C/D[#])
Fenoprofeno (B/D[#])
Ibuprofeno (B/D[#])
Indometacina (B/D^{#§})
Ketoprofeno (B_M/D[#])
Meclofenámico, Acido (B/D[#])
Nabumetona (C)
Naproxeno (B_M/D[#])
Oxifenbutazona (D)
Piroxicam (B/D[#])
Sulindaco (B/D[#])
Tolmetina (C_M/D[#])

ANALGESICOS NARCOTICOS

Alfaprodina (C_M/D^{#§})
Alfentanilo (C_M)
Anileridina (B/D^{#§})
Butorfanol (B/D^{#§})
Diacetilmorfina (o Heroína) (B/D^{#§})
Dihidrocodeína (B/D^{#§})
Fenazocina (B/D^{#§})
Fentanilo (B/D^{#§})
Hidrocodona (B/D^{#§})

Hidromorfona (B/D^{#§})
Levorfanol (B/D^{#§})
Metadona (B/D^{#§})
Morfina (B/D^{#§})
Nalbufina (B/D^{#§})
Opio (B/D^{#§})
Oxicodona (B/D^{#§})
Oximorfona (B/D^{#§})
Pentazocina (B/D^{#§})
Petidina (o Meperidina) (B/D^{#§})

ALUCINOGENOS

Fenciclidina (X)
Lisergida (C)
Marihuana (C)

ANTAGONISTAS NARCOTICOS

Ciclazocina (D)
Levalorfano (D)
Nalorfina (D)
Naloxona (B_M)

ANTICONVULSIVANTES

Aminoglutetimida (D_M)
Bromuros (D)
Carbamazepina (C_M)
Clonazepam (C)
Etosuximida (C)
Etotoina (D)
Fenitoina (D)
Fenobarbital (D)
Fensuximida (D)
Gabapentina (C)
Lamotrigina (C)
Magnesio, Sulfato (B)
Mefenitoína (C)
Mesuximida (o Metosuccimida) (C)
Metarbital (B)
Metilfenobarbital (o Mefobarbital) (D)
Parametadiona (D_M)
Primidona (D)
Trimetadiona (D)
Valproico, Acido (D)

ANTIDEPRESIVOS

Amitriptilina (D)
Amoxapina (C_M)
Anfebutamona (o Bupropion) (B_M)
Clomipramina (D)
Desipramina (C)

Dibencepina (D)
Dosulepina (o Dotiepina) (D)
Doxepina (C)
Fenelzina (C)
Fluoxetina (B_M)
Imipramina (D)
Iprindol (D)
Iproniazida (C)
Isocarboxazida (C)
Maprotilina (B_M)
Mebanazina (C)
Nialamida (C)
Nortriptilina (D)
Opipramol (D)
Protriptilina (C)
Sertralina (B_M)
Tranilcipromina (C)
Trazodona (C_M)

TRANQUILIZANTES

Acetofenazina (C)
Butaperazina (C)
Carfenazina (C)
Clorpromazina (C)
Clorprotixeno (C)
Droperidol (C_M)
Flupentixol (C)
Flufenazina (C)
Haloperidol (C)
Hidroxizina (C)
Levomepromazina (o Metotrimeprazina) (C)
Litio (D)
Loxapina (C)
Mesoridazina (C)
Molindona (C)
Perfenazina (C)
Piperacetazina (C)
Proclorperazina (C)
Promazina (C)
Tetrabenazina (C)
Tiopropazato (C)
Tioridazina (C)
Tiotixeno (C)
Trifluoperazina (C)
Triflupromazina (C)
Zuclopentixol (C)

SEDANTES E HIPNOTICOS

Alprazolam (D_M)
Amobarbital (D/B^{*})

Aprobarbital (C)
Butalbital (C/D^{#§})
Clorazepato Dipotásico (D)
Clordiazepóxido (D)
Diazepam (D)
Etanol (D/X[§])
Etclorvinol (C_M)
Etinamato (C_M)
Fenobarbital (D)
Flunitrazepam (D)
Flurazepam (X_M)
Hidrato de Cloral (C_M)
Lorazepam (D_M)
Meprobamato (D)
Metacualona (D)
Metarbital (D)
Metilfenobarbital (o Mefobarbital) (D)
Midazolam (D_M)
Oxazepam (D)
Pentobarbital (D_M)
Propofol (B_M)
Secobarbital (D_M)
Temazepam (X_M)
Triazolam (X_M)

ESTIMULANTES

Anfepramona (o Dietilpropion) (B)
Anfetamina (C_M)
Cafeína (B)
Dexanfetamina (o Dextroanfetamina) (C_M)
Fendimetrazina (C)
Fenfluramina (C)
Fentermina (C)
Mazindol (C)
Metanfetamina (C_M)
Metilfenidato (C)

SUEROS, TOXOIDES Y VACUNAS

SUEROS

Inmunoglobulina Intramuscular (C_M)
Inmunoglobulina Intravenosa (C_M)
Inmunoglobulina Anti-Hepatitis B (C_M)
Inmunoglobulina Anti-Rábica (C_M)
Inmunoglobulina Anti-Tetánica (C_M)
Inmunoglobulina Humana Anti-Varicela Zoster (C)

TOXOIDES

Toxoide Difteria/Tetanos (Adultos) (C)

VACUNAS

BCG (C_M)
Cólera (C_M)
Escherichia coli (C)
Estreptococos Grupo B (C)
Fiebre Tifoidea (C)
Fiebre Amarilla (D)
Gripe (C_M)
Haemophilus b (Conjugada) (C_M)
Hepatitis B (C_M)
Meningococos (C)
Parotiditis (X_M)
Peste (C_M)
Pneumocócica Polivalente (C_M)
Poliovirus (Inactivada) (C_M)
Poliovirus (Vivos) (C_M)
Rabia (Humana) (C)
Rubeola (X/C_M^{*})
Sarampión (X/C_M^{*})
Tularemia (C)

VITAMINAS

Ascórbico, Acido (A/C[§])
Betacaroteno (C)
Calcifediol (A/D[§])
Calcitriol (A/D[§])
Colecalciferol (A/D[§])
Dihidrotaquisterol (A/D[§])
Ergocalciferol (A/D[§])
Eretinato (X_M)
Fitomenadiona (o Fitonadiona) (C)
Fólico, Acido (A/C[§])
Folinato Cálcico (o Leucovorin) (C_M)
Isotretinoína (X_M)
Menadiona (C_M/X[#])
Nicotinamida (o Niacinamida) (A/C[§])
Nicotínico, Acido (o Niacina) (A/C[§])
Pantoténico, Acido (A/C[§])
Piridoxina (A/C[§])
Polivitamínicos (A)
Riboflavina (A/C[§])
Tiamina (A/C[§])
Tretinoína (B_M)
Vitamina A (A/X[§])
Vitamina B₁₂ (A/C[§])
Vitamina D (A/D[§])
Vitamina E (A/C[§])

MISCELANEA

Alcanfor (C)

Alopurinol (C)
Aspartamo (B)
Bromocriptina (C_M)
Ciclamatos (C)
Ciclosporina (C_M)
Colchicina (C_M)
Cromoglicico, Acido (o Cromolin Sódico) (B_M)
Disulfiram (C)
Epoetina Alfa (C_M)
Fenazopiridina (B_M)
Nonoxinol (C)
Octoxinol (C)
Probenecida (B)
Sacarina (C)

(_M): el laboratorio valora el uso del producto durante el embarazo, en su literatura profesional.

(^{*}): categoría otorgada por el laboratorio.

([#]): categoría en el tercer trimestre de gestación, o en embarazo a término

([§]): categoría otorgada por otras causas (vía de administración, dosis elevadas o tratamiento prolongado).