

Prescripción de fármacos durante el embarazo: ¿Cuáles son los “teratógenos” que siempre se deben evitar?

María Luisa Martínez-Frías

Profa. Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Directora del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), y del ECEMC. Instituto de Salud Carlos III.

Ministerio de Economía y Competitividad.

IP del Grupo U724 del CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid

Corresponsal: mlmartinez.frias@isciii.es

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 2): 112-122 (2012)

Summary

Title: Prescription of drugs during pregnancy: Which are the “teratogens” that should always be avoided?

The next article in this Bulletin is the English translation of the present article.

Palabras clave/Keywords: Fármaco, embarazo, teratógeno, prescripción / Drug, pregnancy, teratogen, prescription

INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

Aún con el gran desarrollo que ha alcanzado el conocimiento sobre los tratamientos farmacológicos en mujeres embarazadas, esta situación sigue provocando una gran preocupación en los profesionales sanitarios que deben tratar a estas pacientes, y también en las propias pacientes y su entorno. Posiblemente, porque ese avance del conocimiento ha transformado la valoración del potencial efecto de los fármacos durante el embarazo, en un proceso multidisciplinar muy complejo. De hecho, ha convertido en obsoleta e insuficiente la información que ofrecen las categorizaciones de los medicamentos según su potencial riesgo teratogénico (como la de la FDA, la Australiana y otras)¹⁻⁴. Una complejidad que está ya muy alejada de ser parte obligada del conocimiento de los diferentes profesionales sanitarios. Además, con el desarrollo científico, tecnológico y social, también se ha alargado la edad reproductiva de las mujeres, lo que ha dado lugar a un incremento conjunto de enfermedades crónicas durante el embarazo, y esto ha ampliado los tipos de especialistas médicos que han empezado a tratar a mujeres embarazadas. Sin embargo, la lógica ausencia de **información actualizada** disponible a nivel general sobre la valoración teratogénica, mantiene la creencia de que **durante el embarazo no se deben utilizar medicamentos**. Dos aspectos que provocan en el facultativo una gran inseguridad y temor cuando se enfrenta a una mujer gestante que necesita un tratamiento farmacológico. Esta situación también supone para la mujer embarazada un riesgo que puede ser equivalente (y a veces mayor) a la exposición a los más potentes teratógenos. De ahí que en la actualidad podamos considerar que esas dos situaciones: **la ausencia** de información adecuada, y **sus consecuencias**, sean los “teratógenos” que **siempre** se deben **evitar**, dando lugar al título de este artículo.

En consecuencia, el objetivo es resumir cuáles son las dificultades de esa evaluación, porque documentan por qué a los médicos no se les puede presuponer, o exigir, que dispongan de la información adecuada y clara, o la experiencia necesaria, para la evaluación de los potenciales teratógenos. Además, se describen brevemente los sistemas que existen en todos los países desarrollados, para apoyar a los profesionales sanitarios en el adecuado control farmacológico de las enfermedades durante el embarazo. Un apoyo que, además, evita la inseguridad y el temor de los distintos profesionales que tienen que atender y tratar a las mujeres embarazadas, con el consiguiente beneficio para ellas y sus hijos.

¿POR QUÉ ES TAN DIFÍCIL LA EVALUACIÓN DEL EFECTO TERATOGÉNICO?

La identificación de fármacos (o cualquier otra exposición durante el embarazo) que causan alteraciones en el desarrollo embrionario-fetal humano, es un proceso muy complicado porque, como ya se ha comentado, requiere una aproximación multidisciplinar. Esta incluye conocimientos de, al menos, embriología, dismorfología, genética, teratología y estadística, entre otros. Un resumen de las principales dificultades se incluye en los siguientes puntos:

- 1. La obvia imposibilidad de realizar ensayos clínicos con seres humanos para determinar la teratogenicidad de un medicamento.** Esto supone que cuando se comercializa un nuevo fármaco no se puede saber si tiene un efecto teratogénico en los seres humanos hasta que lo produzca. Por consiguiente, lo más importante es que existan sistemas de vigilancia sobre productos que puedan ser teratógenos, para identificar sus efectos lo antes posible. Esta detección rápida permite establecer normas de utilización seguras y reducir el número de niños que puedan ser afectados. En nuestro país, el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) viene realizando esta vigilancia multidisciplinar desde sus inicios en el año 1976, y su sistema detallado se publicó en el año 2007⁵; además, viene participando en la vigilancia que se hace a nivel internacional, al ser miembro, desde el año 1979, del *International*

Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR)⁶, y del *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT) desde 1980⁷.

2. **Exposición concomitante a otros agentes que también son teratógenos.** En la actualidad ya se han identificado muchos otros agentes no farmacológicos que también alteran el desarrollo embrionario y fetal. Entre ellos podemos destacar los siguientes: las diferentes enfermedades maternas *per se* (tanto crónicas como agudas), o sus efectos (como la fiebre alta), drogas incluyendo el alcohol y tabaco, diferentes sustancias químicas y factores físicos (tanto en el medio laboral como en el doméstico), entre otros. Por tanto, en la evaluación de los riesgos durante el embarazo, es también importante considerar esos otros agentes junto con los fármacos (como se expone más adelante).
3. **La constitución genética individual de los seres humanos.** Ésta condiciona la susceptibilidad de cada persona en su respuesta, resistente o susceptible, para desarrollar distintos procesos patológicos o efectos adversos, tras la exposición a diferentes agentes ambientales, incluidos los fármacos. Un ejemplo bien conocido es la gran variabilidad que existe en cuanto a la susceptibilidad de las personas para padecer efectos adversos al tomar el mismo medicamento, y también la susceptibilidad para desarrollar algunos tipos de cáncer ante ciertas exposiciones, como el de pulmón por la exposición al tabaco.
4. **En los seres humanos, todas las parejas tienen, en cada embarazo, un riesgo para defectos congénitos que se considera como el riesgo basal o poblacional.** Éste se cuantifica entre el 3 y el 6% en cada embarazo, de que el hijo nazca con defectos de cualquier tipo (físicos y/o sensoriales, psíquicos, funcionales...); un riesgo que varía para cada tipo de defecto, y que refleja el promedio de la susceptibilidad genética de la población. Ésta va desde los individuos que son resistentes genéticamente, seguidos de los que tienen una menor resistencia, hasta llegar a los que son muy susceptibles. En consecuencia, entre un grupo de mujeres expuestas al mismo tratamiento, también nacerán niños con defectos que no son debidos al efecto del fármaco, sino al riesgo poblacional.
5. **Ningún factor ambiental afecta al 100% de los individuos expuestos.** Lo indicado en el punto anterior implica que no existe exposición alguna (incluyendo los fármacos) que pueda considerarse 100% segura, o 100% nociva, para todos los individuos de la población, incluyendo la mujer embarazada y el embrión/feto. De hecho, las evidencias que existen sobre los teratógenos muestran que, incluso los que implican mayores riesgos (como la talidomida y los retinoides sintéticos)⁸⁻¹¹, afectan al 25-30% de los recién nacidos que estuvieron expuestos prenatalmente. No obstante, como estos datos también indican que en el 70-75% de los embarazos expuestos a esos teratógenos nacieron niños sanos, alguien podría considerar, erróneamente, que no es un riesgo tan alto. Sin embargo, para poder contextualizar la gran magnitud de esos valores de riesgo, vamos a compararlos con un ejemplo conocido por todos: que las mujeres mayores de 35 años tienen un riesgo alto para que su hijo tenga síndrome de Down (SD, trisomía 21). Ese riesgo de tener un hijo con SD, es mayor a medida que aumenta la edad materna; así en las mujeres de 35 años adquiere un valor del 0,28%, mientras que en las mujeres con 42 años es del 1,7-2%. Estos incrementos del riesgo (que son mucho menores que el de los teratógenos comentados) se han considerado lo suficientemente importantes, para haberse establecido (en la mayoría de los países desarrollados) programas de diagnóstico prenatal específicos para el grupo de mujeres con edades a partir de los 35-37 años de edad.
6. **La inexistencia de especificidad causa-efecto.** Es decir, que un mismo defecto congénito (sea físico, psíquico, sensorial o funcional) puede ser producido por una gran variedad de causas genéticas y ambientales. Por ejemplo, las malformaciones producidas por la exposición prenatal a talidomida, son idénticas a las observadas en múltiples síndromes genéticos (síndrome de Roberts,

Trombocitopenia con aplasia de radio (TAR), DK-focomelia, Hipoglosia-hipodactilia, Holt-Oram, Okihiro y Brachmann-de Lange, entre otros)⁸. Pero también *a sensu contrario*, un mismo agente (sea genético o ambiental) produce diferentes tipos de malformaciones en distintas personas. Por ejemplo, la misma talidomida, la isotretinoína, y todos los teratógenos conocidos, han dado lugar a variaciones de expresión en distintos pacientes; igualmente ocurre en las causas genéticas, en las que un mismo gen puede dar lugar a distintos cuadros o síndromes clínicos. Por ejemplo, mutaciones del gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 3 (*FGFR3*) causan síndromes clínicamente diferentes como la Acondroplasia, Hipocondroplasia, Displasias tanatofórica I y II y Crouzon, entre otros¹²⁻¹⁵. Esto supone que para atribuir los defectos congénitos de un recién nacido a un fármaco al que estuvo expuesto prenatalmente, es necesario descartar con la máxima verosimilitud que los defectos que presente hubieran sido producidos por otras causas, incluyendo síndromes genéticos. Además, esta situación es fundamental para procurar un adecuado asesoramiento genético.

7. La identificación de teratógenos humanos, es un proceso difícil que requiere estudios estadísticos complejos. Esta complejidad se deriva de todo lo expuesto en los seis puntos anteriores, empezando porque no se pueden hacer ensayos clínicos, y siguiendo por la existencia del riesgo basal o poblacional, y la falta de especificidad causa-efecto. Por tanto, para considerar que un fármaco (u otro agente ambiental) es un teratógeno humano, es necesario **demostrar** que entre los hijos de las mujeres expuestas a ese fármaco, la frecuencia del defecto (o defectos) que se considera que podría(n) estar causado(s) por esa exposición, es significativamente **mayor** que la frecuencia de ese defecto en los hijos de la población de mujeres no expuestas. Aunque este análisis es complejo, la esencia básica de la cuantificación del riesgo la podemos entender con la simplificación de un ejemplo teórico como el siguiente:

- Se pretende analizar si el tratamiento con el fármaco **A** durante los primeros meses del embarazo, está relacionado con la aparición de tetralogía de Fallot en los hijos. Bajo esta hipótesis, se evalúan los recién nacidos de 10.000 madres expuestas a ese fármaco durante las primeras 6 semanas de gestación (que son 8 semanas de amenorrea), y se observa que 12 de las madres tuvieron un hijo afectado por esa cardiopatía. Por otro lado, entre los recién nacidos de 10.000 madres **NO** expuestas a ese fármaco **A**, 2 de los niños presentaron esa cardiopatía. Dividiendo esos dos resultados: 12 niños afectados entre las madres expuestas, por 2 niños afectados en las no expuestas, se obtiene un valor de 6. Este valor indica que la frecuencia de niños afectados entre las madres expuestas, es **6 veces mayor** que la del grupo de madres no expuestas (que tienen el riesgo poblacional). Si el fármaco no estuviera relacionado con la tetralogía de Fallot, se deberían haber observado 2 niños afectados entre los hijos de las madres expuestas. Por tanto, la conclusión de este análisis es que si una mujer embarazada toma el fármaco **A**, multiplica (incrementa) por 6 su riesgo basal (que en este ejemplo es el de las madres no expuestas, que es de 2 por 10.000) para que su hijo padezca tetralogía de Fallot.
- En consecuencia, nunca se debe decir a una mujer embarazada que un fármaco es “seguro” (porque nada se produce al 100%, como ya se ha comentado), sino que ese fármaco “no modifica el riesgo que tiene cada persona.” Igualmente, *a sensu contrario*, “que su exposición incrementa el riesgo poblacional en determinadas unidades.”

DIFICULTAD DE LA EVALUACIÓN TERATOLÓGICA EN LA CLÍNICA

Teniendo en cuenta los puntos anteriores, cuando una mujer ha seguido un tratamiento durante los primeros meses del embarazo, o cuando una embarazada necesita

un tratamiento, la evaluación sobre los potenciales efectos de esos tratamientos debe incluir también otra información. Ésta ha de considerar la situación sanitaria de cada paciente embarazada, junto con la indagación de otras exposiciones o factores, que no sólo pueden ser también teratógenos humanos, sino que en muchos casos implican un riesgo mayor que el que pudiera tener el tratamiento farmacológico. Una información que es imprescindible y que va a ser diferente en cada mujer, en función al momento del embarazo en el que tiene(n) lugar la(s) exposición(es), y a sus características personales (tipo de enfermedad por la que se medica, edad de ella y de su pareja, entre otras). En resumen, para prevenir efectos adversos en el embrión y/o feto, hay que considerar los siguientes aspectos:

- a. El potencial riesgo teratogénico del tratamiento **que ya está siguiendo la mujer embarazada** cuando llega a la consulta.
- b. Decidir el tratamiento adecuado que **se va a prescribir a una mujer embarazada**, y tener en cuenta si sigue otras medicaciones, con las que se pudieran producir interacciones. Algunas interacciones farmacológicas pueden aumentar el riesgo teratogénico.
- c. Elegir, siempre que se pueda, un tratamiento en monoterapia, y prescribir las menores dosis que alcancen efecto terapéutico. Las dosis altas (salvo en ciertas situaciones) deben siempre considerarse un peligro para el desarrollo prenatal.
- d. A una mujer **en edad reproductiva** que tenga relaciones sexuales, hay que medicarla siempre como si estuviera embarazada, porque: 1) puede estar embarazada de sólo dos o tres días, por lo que ni las semanas de amenorrea, ni los tests de embarazo negativos sirven como dato seguro de que no está embarazada; 2) podría quedar embarazada durante el tratamiento.
- e. Además, para una valoración correcta se necesitan los siguientes datos: La edad gestacional exacta a la que se inició y terminó el tratamiento, y las dosis del mismo; la enfermedad por la que siguió, o sigue, ese tratamiento; si ha utilizado (o utiliza) otros fármacos, incluyendo los de dispensación sin receta, sus dosis y motivo de los mismos; si padece alguna enfermedad crónica y su tratamiento y control; su índice de masa corporal; si fuma y/o ingiere bebidas alcohólicas y/u otras drogas; si consume productos de herbolario¹⁶, especificando las dosis, su frecuencia y momentos del embarazo, entre otros datos, incluyendo la historia familiar sobre defectos congénitos.

Con todos estos datos se puede realizar una valoración global, e individualizada, del potencial riesgo que pueda ser **atribuible** al fármaco, o su inexistencia. Pero también, si hay riesgo atribuible a cualquiera de esos otros agentes a los que estuvo (o está) expuesta la mujer embarazada, o si puede existir un riesgo genético familiar. Obtener todos esos datos no sólo es absolutamente necesario para hacer la valoración individualizada y adecuada, sino para elaborar la información que se **debe dar a los futuros padres**, además de evitar ulteriores problemas:

- a. Porque si no se consideran esos otros factores concomitantes, y la información se limita a informar a la mujer (o a los dos padres) de que el fármaco que está utilizando, o que se le va a prescribir, “no es de riesgo” para el embrión-feto (nunca se debe decir que “es seguro”, por lo ya comentado), podría haber problemas si el hijo nace con defectos (que serían producidos por algún otro agente).
- b. Porque, en la situación expuesta en el párrafo anterior, en que el hijo nace con defectos, lo más probable es que la mujer y su familia lo atribuyan al tratamiento médico; y, aunque *a posteriori* podamos reconocer que esos defectos se relacionan con cualquiera de esos otros factores a los que la mujer estuvo expuesta (y no se consideraron), no va a ser fácil convencer a esos padres (y a veces ni a los jueces) de que el tratamiento prescrito por el médico no fue el que causó los defectos del hijo.

SISTEMAS DE APOYO PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS QUE DEBEN PRESCRIBIR UNA MEDICACIÓN DURANTE EL EMBARAZO

Por todo lo expuesto, en el estado actual de conocimiento es necesario disponer de sistemas alternativos a las clasificaciones de los fármacos, que sirvan de apoyo a los médicos en su valoración riesgo-beneficio ante la elección del tratamiento adecuado **a cada mujer embarazada** (o que pudiera estarlo). Estos sistemas son los llamados **Servicios de Información Telefónica (SIT) sobre teratógenos**, que hoy día existen en todos los países desarrollados, y algunos en vías de desarrollo, siendo atendidos por profesionales expertos en esa valoración. Además, los SIT existentes han constituido redes entre ellos para disponer de un sistema rápido de consulta, e intercambio de conocimientos sobre exposiciones raras, medicamentos de reciente comercialización, y aquellos cuya utilización en las pacientes embarazadas sea muy infrecuente, además de otros tipos de exposiciones, como a diferentes agentes químicos, físicos o biológicos. En Estados Unidos y Canadá, la red de esos servicios se llama *Organization of Teratology Specialists* (OTIS)¹⁷, y la de Europa (en la que se incluyen también Argentina, Australia y Brasil), se denomina *European Network of Teratology Information Services* (ENTIS)¹⁸, siendo el ECEMC uno de los grupos que organizaron esta red en el año 1991.

El funcionamiento de los diferentes SIT es similar y basado en una llamada telefónica, que tiene la ventaja de que el médico puede hacerla desde la consulta antes de prescribir el tratamiento, o evaluar el que esté siguiendo una paciente. No obstante, los SITs presentan ligeras diferencias entre ellos, que fundamentalmente se relacionan con a quién van dirigidos, así como el tipo de documentación que se adjunta a la información que se ofrece por teléfono. Algunos, básicamente atienden llamadas de las mujeres, otros también (o sólo) a médicos, alguno, tras la información telefónica, envía un informe sobre el fármaco por el que se ha preguntado y otros no.

El grupo del ECEMC dispone de dos SIT diferentes, siendo uno de ellos dirigido a profesionales sanitarios (médicos, matronas, personal de enfermería y farmacéuticos), que se denomina **Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE)**. Aunque la información que se ofrece a los profesionales sanitarios se centra fundamentalmente en los tratamientos farmacológicos previos y durante la gestación (que son el principal motivo de consulta de estos colectivos), también se evalúa cualquier otro tipo de exposiciones relacionadas con el embarazo, por ejemplo: rayos-X, infecciones y otras enfermedades maternas, vacunas, estilos de vida, sustancias ocupacionales paternas y maternas, entre otras muchas. Es más, en cada consulta telefónica se recaban los datos descritos en el apartado anterior. Por tanto, no sólo se informa sobre el tratamiento objeto de la llamada, sino también sobre otros factores de riesgo a los que cada mujer pueda estar expuesta, junto con el tipo de información objetiva que se le debería dar a la paciente. Además, tras la consulta telefónica se les ofrece enviarles un informe técnico sobre el(los) fármaco(s) objeto de su pregunta, que corresponde a un resumen actualizado sobre el conocimiento de los potenciales efectos adversos, o su inexistencia, de ese(os) producto(s), incluyendo la información correspondiente a otros factores de riesgo si los hubiera. Con el informe, se les adjuntan algunos de nuestros "PROPOSITUS: Hoja Informativa del ECEMC"¹⁹⁻²³ sobre medicamentos u otras exposiciones, que estén relacionadas con el tema de su pregunta.

El otro SIT del ECEMC va dirigido a la población general, el **Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE)**, y cuyo funcionamiento es idéntico al anterior. En éste se atiende las preguntas de mujeres, pero también las de sus parejas, o de los padres cuando éstas son menores. La única excepción a las preguntas que se contestan en el SITE, se refiere a las relacionadas con tratamientos farmacológicos o enfermedades, cuya información debe ser solicitada por el médico que las atiende. Sólo en situaciones muy especiales se les ofrece alguna información a este respecto, pero siempre remitiéndolas a sus médicos. En las llamadas de esta población, tras informar sobre las cuestiones que nos plantean, se les ofrece enviarles información adicional, que puede ser: a) para que la

lleven a sus médicos, b) sobre ciertas exposiciones laborales, para que las lleven a su empresa o servicio de prevención de riesgos laborales, y c) mediante nuestras hojas "PROPOSITUS", relacionadas con la información que va dirigida a la población general, y las medidas que favorecen la prevención primaria de los defectos congénitos²⁴⁻²⁸.

SITUACIÓN ACTUAL SOBRE LOS TRATAMIENTOS Y EL EMBARAZO EN NUESTRO PAÍS

Tras una experiencia de 22 años atendiendo nuestros dos servicios SITTE y SITE, se viene constatando que aún está muy extendida la idea de que las mujeres embarazadas no pueden tomar medicamentos. Además, las únicas fuentes de información de las que generalmente disponen los profesionales sanitarios, son las clasificaciones de la FDA y otras, junto con una serie de guías sobre el tratamiento durante el embarazo que básicamente también siguen los criterios marcados por esas clasificaciones. Es más, en algunas se ofrecen listas exhaustivas de medicamentos indicando los defectos con los que se han relacionado (muchas disponibles en Internet), sin una valoración crítica y sistemática de los trabajos en que se basan, y sin mayor explicación sobre su uso y aplicación; y menos aún sobre la valoración que se debe hacer del beneficio materno y riesgo fetal. La consecuencia de todo esto es el lógico miedo del facultativo, que ante tales efectos considera que es mejor no medicar a las mujeres embarazadas.

Para ilustrar estos aspectos, vamos a exponer dos **situaciones reales y que se producen frecuentemente**:

1. Ante una mujer embarazada que desarrolla una enfermedad (del tipo que sea), no se le prescribe tratamiento alguno, por el hecho de estar embarazada.

En esta situación, y precisamente por el desconocimiento y el miedo, sin más valoración se opta por indicar a la mujer que no puede utilizar medicamentos porque está embarazada. En la mayoría de estos casos, los tratamientos que se necesitaban no suponían para el producto de la gestación un riesgo mayor que el de la propia enfermedad, o si no se trataba, para la vida de la madre. Una enfermedad materna que también podría afectar el desarrollo embrionario y/o fetal. Por ejemplo, es relativamente frecuente recibir llamadas en el SITE de mujeres embarazadas con asma grave, a las que no se le prescribió el tratamiento por estar embarazadas.

2. Ante una mujer embarazada con una enfermedad (sea crónica o aguda) que sigue un tratamiento, y acude a su médico por primera vez. En este caso, al comentarle al médico su embarazo y el tratamiento que está siguiendo, suelen darse varias situaciones:

- a. Sin más, y en ocasiones sin la menor explicación, se le indica a la mujer que **tiene** que abortar, ya que ese tratamiento provoca malformaciones en el feto. En la gran mayoría de estas ocasiones, el tratamiento no suponía un incremento del riesgo para el desarrollo embrionario, por lo que aunque la madre siguiera utilizando el tratamiento, no modificaba su riesgo, que es el poblacional. Es más, en las situaciones en que el fármaco que estaba utilizando elevase el riesgo poblacional, antes de las 22 semanas de gestación se puede confirmar por ecografía si el feto presenta, o no, alguna alteración.
- b. Que no se tenga en cuenta el momento del embarazo en el que se inició el tratamiento. Porque si la medicación se inició fuera del periodo en el que produce su efecto teratogénico, no podría producir ese efecto. En este caso, incluso si el niño naciera con la malformación que se le atribuye a ese tratamiento, no se podría atribuir al mismo porque cuando la madre lo inició el feto ya tenía la alteración.
- c. Se le quita drásticamente el tratamiento (que en muchos casos ha sido prescrito por otro especialista, con el que no se consulta), sin valorarse los

riesgos de la enfermedad para la madre y también para el embrión/feto. Como ejemplo, vamos a centrarnos en lo que ocurre con el tratamiento con **psicofármacos**, ya que son los que más llamadas generan tanto en el SITTE como en el SITE. Ante una mujer que padece depresión, por lo general (con la excepción del psiquiatra) se tiende a valorar (errónea y a veces gravemente) como una enfermedad poco importante. Por ello, cuando una mujer embarazada que sigue un tratamiento por una depresión, acude a cualquier otro médico, lo más probable es no sólo que la alarme por el tratamiento, sino que se lo retire (con frecuencia de forma abrupta), sin consultarlo con el especialista que lo dictaminó, aunque a veces también lo hace el propio especialista en psiquiatría. Estos casos, con relativa frecuencia suelen terminar en:

- i. Que la madre se sienta tan mal sin el tratamiento, que decida interrumpir el embarazo sólo para seguir el tratamiento.
- ii. Que trate de suicidarse (máximo riesgo para el embrión y feto). Pero cuando no lo consigue, los productos que ha ingerido y sus dosis, junto con el posterior tratamiento hospitalario, suponen un riesgo para el desarrollo del futuro hijo, que no existía con la medicación que le quitaron.
- iii. Que se le cambie el tratamiento. En esta situación puede ocurrir que las necesidades terapéuticas de la paciente no respondan a ese nuevo tratamiento, por lo que o se incrementan las dosis o se le van añadiendo otros psicofármacos (según el concepto de seguridad que tenga cada facultativo). El resultado es que se somete al feto a nueva exposición (que era innecesaria), a dosis que para el feto son enormes, además de un nuevo riesgo derivado del tratamiento con medicamentos simultáneos. Además, de haber dejado a la mujer en una situación de desatención para su situación clínica real.

En general, la realidad del tratamiento con muchos de los psicofármacos que se les suelen retirar a las mujeres embarazadas, **no** suponen un riesgo para el desarrollo embrionario que sea mayor que el poblacional, o es lo suficientemente pequeño como para poder asumirlo tras una correcta valoración del riesgo/beneficio¹⁹; y desde luego infinitamente menor que la enfermedad materna si ésta la lleva al suicidio.

COMENTARIO FINAL

En realidad, lo que **NO se puede utilizar** como tratamiento en la mujer embarazada son medicamentos y dosis, que **no estén totalmente indicados**. Cuando para un tratamiento no existe una necesaria y clara indicación clínica, incluso para fármacos que se consideran adecuados durante el embarazo, ese tratamiento está **totalmente contraindicado**, (recordemos que toda la población no tiene la misma susceptibilidad genética, e igual los embriones y fetos). En general, y como norma a seguir, cualquier tratamiento **farmacológico** durante el embarazo debe ser el que **controlando la enfermedad materna** (se debe valorar que esa enfermedad puede ser también de riesgo para el embrión-feto), suponga el **menor riesgo para el desarrollo embrionario y fetal** (valoración beneficio materno-riesgo fetal), e **iniciarlo** con las **menores dosis** posibles²³. Este último aspecto es muy importante, ya que el peso molecular de la inmensa mayoría de los fármacos no supera los 600 Dalton, por lo que los tratamientos, irremediablemente también lo serán para el embrión y feto, que recibirá **dosis de adulto** (dosis, que nunca daríamos a un niño). Además, el feto tiene menor capacidad metabólica y estará exponiéndose más tiempo porque lo excreta por la orina al líquido amniótico y lo volverá a ingerir. Por tanto, cualquier medicación, sea del tipo que sea, se debe aplicar siempre empezando por las **dosis mínimas** e ir subiendo hasta alcanzar el efecto terapéutico deseado²³. En este sentido, es preocupante observar que cuando un fármaco se considera

“seguro” (aunque como hemos dicho no existe exposición alguna que sea 100% segura para todos los individuos de la población), se empiezan los tratamientos utilizando dosis altas. Un ejemplo es el uso que se está haciendo del paracetamol, que se prescribe por gramos, sin considerar que a partir de 4-5gr/día es hepatotóxico para los adultos.

Por último, comentar que la valoración riesgo beneficio debe extenderse a **todo** el embarazo y no sólo al primer trimestre, porque algunos fármacos, una vez superado ese primer trimestre, pueden afectar también al desarrollo fetal y a la función de distintos sistemas como el sistema nervioso, o el renal. Por consiguiente, también se ha de aplicar a los productos de venta sin receta, algunos de los cuales no se deberían utilizar en el embarazo (por ejemplo, vasoconstrictores), y otros dependiendo del momento de la gestación, como los AINES, que a partir de las semanas 28-29 de gestación pueden producir el cierre prematuro del conducto arterioso, y la muerte fetal.

En cuanto a los fármacos que están **totalmente contraindicados**, no son muchos, y la gran mayoría de ellos cumplen dos aspectos importantes: a) algunos tratan enfermedades para las que en general existen otras alternativas terapéuticas sin riesgo para el desarrollo embrionario; b) otros suelen tratar enfermedades no muy graves, que además suelen manejarse con un tratamiento sintomático, por lo que si no hay alternativas seguras, y no hay riesgo para la madre/hijo, no se deben utilizar en el embarazo. No obstante, si por ciertas circunstancias sólo se pudiera utilizar alguno de los fármacos contraindicados en una mujer en edad reproductiva (por ejemplo, la isotretinoína), existen normas para su correcta utilización que incluyen^{9,11}: iniciar el tratamiento el primer día de la regla en el que se produzca una abundante descamación del endometrio, seguir dos métodos anticonceptivos (o ausencia de relaciones sexuales) durante el tratamiento y, según el tipo de medicamento utilizado, mantener estas medidas durante un periodo posterior al tratamiento, que suele oscilar entre uno y tres meses, según las características del fármaco y de la mujer.

Como ya se expuso al principio de este artículo, dada la complejidad que implica la evaluación teratogénica de los fármacos (y de cualquier otro factor ambiental), la posibilidad de disponer de un **servicio de información telefónica sobre teratógenos** supone una ayuda inestimable para los profesionales sanitarios, ya que se les ofrecen conocimientos actualizados, que no sólo sobrepasan su especialidad, sino que están evolucionando constantemente. Además, tras darles la información requerida para cada paciente, se les envía un informe técnico multidisciplinar y actualizado sobre el contenido de sus preguntas, junto con algunos de nuestros Propositus sobre los diferentes tratamientos farmacológicos durante el embarazo, y de otros muchos factores (vacunas, enfermedades, síndromes poco frecuentes...) ¹⁹⁻²⁸ durante el embarazo. Esta información adicional supone también un aprendizaje fácil de una materia no sólo altamente compleja, sino alejada de la especialidad de cada médico. Pero también supone muchas ventajas para el Sistema Sanitario, porque:

- a. Favorece una adecuada y segura práctica sanitaria durante el embarazo.
- b. Evita que se altere el desarrollo embrionario.
- c. Favorece la satisfacción personal del clínico.
- d. Elimina la angustia materna, lo que también descarga la presión asistencial.
- e. Elimina el sufrimiento de las familias.
- f. Supone un gran ahorro para el gasto sanitario.
- g. Se evitan problemas legales.

Llegados a este punto, uno no entiende por qué no se valora la necesidad, excelencia, rentabilidad y eficacia de los dos servicios SITTE y SITE, para prestarles el poco apoyo que necesitan para seguir existiendo. Si se pierden, será muy difícil volver a disponer del personal altamente especializado y con larga experiencia, para realizar esta complicada valoración del efecto teratogénico, necesaria para la mejor atención a las mujeres embarazadas.

REFERENCIAS

1. **Merlob P, Stahl B.** Classification of drugs for teratogenic risk: an anachronistic way of counseling. *Teratology*. 2002;66:61-62.
2. **Kweder SL.** Drugs and biologics in pregnancy and breastfeeding: FDA in the 21st century. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82:605-609.
3. **Holmes LB.** Human teratogens: Update 2010. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91:1-7.
4. **Schaefer C.** Drugs safety in pregnancy: Utopia or achievable prospect? Risk Information, risk research and advocacy in Teratology Information Services. *Congenital Anomalies*. 2011;51:6-11.
5. **Martínez-Frías ML.** Postmarketing analysis of medicines: methodology and value of the Spanish case-control study and surveillance system in preventing birth defects. *Drug Saf*. 2007;30:307-316.
6. **ICBDSR:** <http://www.icbdsr.org/>
7. **EUROCAT:** <http://www.eurocat-network.eu/>
8. **Martínez-Frías ML.** Talidomida 50 años después. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:25-32.
9. **Nau H.** Teratogenicity of isotretinoin revisited: species variation and the role of all-trans-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:S183-187.
10. **Holmes LB.** Teratogen-induced limb defects. *Am J Med Genet*. 2002;112:297-303.
11. **Martínez-Frías ML, Fernández P, García Benítez MR, Real Ferrero MM, Bermejo-Sánchez E.** Propositus n.º 31. 2011. Retinoides sintéticos y embarazo. <http://www.fundacion1000.es/Retinoides-sinteticos-y-embarazo>.
12. **Bellus G A, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, Kaitila I, McIntosh I, Francomano CA.** Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet*. 1995;56:368-373.
13. **Grigelioniene G, Hagenas L, Eklof O, Neumeyer L, Haereid PE, Anvret M.** A novel missense mutation ile538-to-val in the fibroblast growth factor receptor 3 in hypochondroplasia. (Abstract) *Hum. Mutat*. 1998;11:333 only.
14. **Tavormina PL, Shiang R, Thompson LM, Zhu Y-Z, Wilkin DJ, Lachman RS, Wilcox WR, Rimoin DL, Cohn DH, Wasmuth JJ.** Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3. *Nature Genet*. 1995;9:321-328.
15. **Meyers GA, Orlow SJ, Munro IR, Przylepa KA, Jabs EW.** Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Nature Genet*. 1995;11: 462-464.
16. **García-Benítez MR, Bermejo-Sánchez E, Martínez-Frías ML.** Uso de infusiones y suplementos naturales durante el embarazo procedentes de diversas plantas. Propositus n.º 37. 2012. http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/37-12-Propositus_Infusiones-F.pdf
17. **OTIS-Organization of Teratology Specialists:** <http://www.otispregnancy.org>
18. **ENTIS-European Network of Teratology Information Services:** <http://www.entis-org.com>
19. **Martínez-Frías ML.** ¿Qué medicamentos se pueden usar durante el embarazo? Propositus n.º 26. 2011. <http://www.fundacion1000.es/Que-medicamentos-se-pueden>
20. **Martínez-Frías ML.** Tratamientos con psicofármacos durante el embarazo. Propositus n.º 27. 2011. http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/27-11-Propositus_Psicofarmacos.pdf
21. **Martínez-Frías ML.** ¿Cuáles son los fármacos que se consideran seguros para su uso durante el embarazo? Propositus n.º 28. 2011. <http://www.fundacion1000.es/Cuales-son-los-farmacos-que-se>
22. **Martínez-Frías ML, Real Ferrero MM.** Tratamiento de las alteraciones de la función tiroidea durante el embarazo. Propositus n.º 30. 2011. <http://www.fundacion1000.es/Tratamiento-de-las-alteraciones-de>
23. **Real Ferrero M, Martínez-Frías ML.** Uso de analgésicos durante el embarazo. Propositus n.º 35. 2012. <http://www.ciberer.es/documentos/guias/ECEMC-propositus%2035-Analgésicos-12.pdf>
24. **Martínez-Frías ML, Martínez-Fernández ML, Bermejo-Sánchez E.** ¿Qué significa planificar un embarazo? Propositus n.º 33. 2012. <http://www.fundacion1000.es/Que-significa-planificar-un>
25. **Martínez-Frías ML, Bermejo-Sánchez E, Martínez-Fernández ML.** Síndrome de CLOVE(S): Características y Guía diagnóstica. Propositus n.º 23. 2010. <http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-CLOVE-S>
26. **Martínez-Frías ML, Bermejo-Sánchez E, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Fernández ML.** Síndrome de Alström: Características, Guías diagnósticas y anticipatorias. Propositus n.º 22. 2010. <http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-Alstrom>

27. **Martínez-Fernández** ML, Bermejo-Sánchez E, Martínez-Frías ML. Síndromes de microdelección. Propositus n.º 25. 2011. <http://www.fundacion1000.es/Sindromes-de-microdelecion>
28. **García-Benítez** MR, Bermejo-Sánchez E, Martínez-Frías ML. Vacunas durante el embarazo. Propositus n.º 34. 2012. <http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/34-12-Propositus-Vacunas-F.pdf>