

FARMACOS EN LACTANCIA Y EMBARAZO

SINDROME DEL «NIÑO BLANDITO» Y BENZODIACEPINAS

RODRIGUEZ GARCIA, E. (FIR II)

*Coordinador: MARCOTEGUI, F.
Hospital Virgen del Camino (Pamplona)*

INTRODUCCION

La utilización de fármacos durante el embarazo resulta complicada, debido a los cambios metabólicos que experimentan tanto la madre como el feto. Por ello, la mayoría de las veces será preciso hacer a este respecto, una particular valoración riesgo-beneficio.

A continuación, se describe el caso de un niño afectado por un posible síndrome, recogido en la bibliografía (1, 3) como del «niño blandito», cuya madre tomaba de forma crónica durante todo el embarazo, benzodiazepinas, en concreto diazepam, y fluoxetina. Ante esta circunstancia, el médico especialista acudió al Servicio de Farmacia con el fin de poder hacer una asociación medicamento-síndrome.

OBJETIVO

Establecer una relación causal entre el consumo regular durante el embarazo de

fluoxetina y benzodiazepinas y la aparición en el recién nacido de un síndrome teratogénico.

METODOLOGIA

a) Identificación del problema: Consulta verbal al Servicio de Farmacia de un Pediatra acerca de la supuesta relación causa-efecto que se refiere en el caso.

b) Búsqueda de la información:

– Libros (Fuentes terciarias): Clasificación de los fármacos en categorías (A, B, C, D, X) por la FDA, en función de la seguridad de su empleo durante el embarazo.

– Archivos: IDIS SYSTEM. Revisar los artículos en los que se notifique este síndrome.

c) Elaboración de un informe detallado en el que se analicen los resultados de la búsqueda que será remitido al

especialista.

d) Archivar una copia en el Centro de Información de Medicamentos del Servicio de Farmacia.

e) Comunicar el efecto secundario al Centro Regional de Farmacovigilancia.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- BRIGGS, G.G.; FREEMAN, R.K., y YAFFE, S.I. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, Forth Edition, Williams & Wilkins, 1990.
- DAVID J. GOLDSTEIN, MD PH D. «Effects of First-Trimester Fluoxetine Exposure on the Newborn». *Obstetrics & Gynecology*, mayo 1997, 89(5) parte 1: 713-718.
- LIV LAEGRED, M.D.; RAGNAR OLEGARD, M.D. P.H. D.; JAN WALSTROM, M.D. P.H. D., y NILLS CONRAD, M.D. P.H. D. «Teratogenic effects of benzodiazepine use during pregnancy». *The Journal of Pediatrics*. Enero 1989; 114(1): 126-130.
- PASUSZAK, A. BSC; BETSY SCHICK-BOSCHETTO, MSN; CAROL ZUBER, MSN; MARCIA FELD KAMP, MS; MARK PINELL; ALAN DONNENFELD, *et al.* «Pregnancy Outcome following first-trimester Exposure to Fluoxetine (Prozac®)». *JAMA*. Mayo, 1993; 269: 2246-8.
- ULF BERGMAN; FRANZ W. ROSA; CARLENE BAUM; BENGT. ERIK WIHOLM; GERALD A. FAICH. «Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life». *The Lancet*. Septiembre, 1992; 340: 694-696.
- El Manual Merk*, 9.ª edición, 1994, pp. 2057-2058.

CASO PRACTICO

PLANTEAMIENTO

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

oportuno prescribirle:

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

Mantiene este tratamiento de forma regular durante todo el período gestacional.

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

CUESTIONES

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

Postura del farmacéutico ante esta situación. Intervención profesional.

DISCUSION

Los fármacos administrados durante el período de gestación, según se refiere en la bibliografía (2), pueden producir en el organismo un efecto directo sobre el embrión, de naturaleza letal, tóxica o teratogena, un efecto sobre la placenta por vasoconstricción, de forma que se

afecta al intercambio gaseoso y de nutrientes, una alteración de la activación miometrial así como efectos sobre el metabolismo de la madre que de forma indirecta afectan también al del feto.

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

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

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

Las benzodiazepinas se unen al receptor benzodiazepínico. Según se cita en el artículo de Laegreid L, MD (3), este receptor aparece ya a las 12-15 semanas de gestación y parece que la interacción con el fármaco provoca, al igual que el neurotransmisor GABA, una apertura del canal de cloruro que conduce a un efecto inhibitorio y que puede manifestarse a nivel de otros neurotransmisores como la noradrenalina, con un papel fundamental en el desarrollo de estructuras cerebrales del córtex.

Estos fármacos, son requeridos en el embarazo por su efecto sobre la ansiedad, por inducir sedación y para tratar la eclampsia y preeclampsia. La FDA en cuanto a su seguridad de empleo durante la gestación (1, 2), lo clasifica dentro de la categoría C: no se han efectuado

estudios adecuados, bien sobre animales o bien sobre seres humanos, o se han demostrado efectos adversos fetales en los animales y no se disponen de datos sobre el hombre.

Por su parte, la fluoxetina, inhibe de forma selectiva la recaptación de serotonina (5) y es utilizado para el tratamiento de la depresión y de los desórdenes obsesivo-compulsivos. La FDA lo clasifica dentro de la categoría B: los estudios en animales no indican riesgo para el feto y no se han efectuado estudios controlados sobre seres humanos o bien los estudios en animales demuestran la existencia de un riesgo para el feto, pero no los estudios controlados sobre los seres humanos.

El diazepam es un fármaco muy liposoluble que atraviesa con facilidad la barrera placentaria y se deposita en los tejidos adiposos. Su concentración llega a ser más alta en la sangre fetal que en la de la madre debido a la limitada capacidad que posee el feto para metabolizarlo.

Entre las madres que de forma regular durante el embarazo consumían benzodiazepinas, han aparecido recogidos en la bibliografía casos de niños que en común presentaban un síndrome de retirada brusca del fármaco, caracterizado por opistotonos, es decir, hipertensión de los músculos de la espalda y del cuello, con retracción de la cabeza y desplazamiento del tronco hacia adelante y convulsiones, y un síndrome que la bibliografía define como «niño blandito», que consiste en una hipotonía con disminución de los movimientos corporales, letargo y dificultad para alimentarse.

Asimismo, algunos neonatos desarrollaron defectos craneofaciales (ojos

en forma de almendra, pliegue epicántico...) microcefalia, retraso en el crecimiento y anomalías neurológicas, que recordaban al síndrome alcohólico fetal.

La fluoxetina, al igual que las benzodiazepinas atraviesa la barrera placentaria y se acumula en el feto.

No existen datos que indiquen una acción teratogena de este fármaco. Sin embargo la FDA lo clasifica dentro de la categoría B por lo que a la hora de prescribirlo, habrá que hacer una valoración riesgo-beneficio.

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

El farmacéutico como profesional no debe quedarse únicamente con el análisis de la información, sino que debe además

colaborar a que estas situaciones no vuelvan a suceder. Para ello, entre otras acciones, destaca la de notificar el caso a los Centros Regionales de Farmacovigilancia, conectados con el Centro Nacional de Farmacovigilancia, que son los responsables de dar la señal de alarma al sistema sanitario.

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

HIPERTIROIDISMO EN EL EMBARAZO

LOPEZ AZPIAZU, I. (FIR III)

*Coordinador: MARCOTEGUI, F.
Hospital Virgen del Camino (Pamplona)*

INTRODUCCION

El tratamiento del hipertiroidismo en el embarazo es un tema algo controvertido (1). La mayoría de los especialistas consideran que el tratamiento de elección en estos casos es o bien cirugía o bien tioamidas, destacando entre ellas propiltiouracilo y metimazol, pero hay que tener en cuenta que la cirugía es segura durante el segundo trimestre de embarazo mientras que durante el tercer trimestre se prefieren las tioamidas ya que la cirugía puede provocar un aborto espontáneo (2).

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

En el presente trabajo se discute un

caso de tratamiento farmacológico del hipertiroidismo en el embarazo.

OBJETIVO

Conocer las pautas de actuación en la prescripción de medicamentos extranjeros y determinar el tratamiento adecuado teniendo en cuenta la situación especial de la paciente.

METODOLOGIA

– Establecer la normativa legal sobre **medicamentos extranjeros**:

La ley del medicamento lo recoge en su artículo 37: Requisitos de los medicamentos extranjeros sin autorización española: Corresponde al Ministerio de Sanidad y Consumo autorizar la importación de medicamentos legalmente comercializados en algún país extranjero y no autorizados en España.

Esta importación se autorizará cuando resulte imprescindible para el tratamiento o diagnóstico de patologías concretas (3).

– Conocimiento del formulario oficial en el cual se incluyen:

- Identificación del paciente.
- Identificación de la especialidad.
- Identificación del médico.
- Identificación del fármaco que se solicita.

- Descripción del motivo de la solicitud.

– Determinar el beneficio-riesgo del tratamiento dada la situación especial de la paciente.

– Evaluar las consecuencias a nivel fetal durante el tratamiento.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- DONG, B.J. «Thyroids Disorders». En KODA-KIMBLE, M.A.; YOUNG, L.Y. (eds.). *Applied therapeutics. The Clinical Use of Drugs. Hyperthyroidism in pregnancy*, 5.ª ed., USA: Applied Therapeutics Inc; 1992, pp. 71.1-71.24.
- HARRISON. Principios de Medicina Interna, 12.ª ed., Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana de España, 1991.
- SUNE, J.M., y BEL, E. Legislación. En *Farmacia Hospital*, 2.ª ed., Madrid: Editorial Médica Internacional, 1992, pp. 172-90.
- «Hipertiroidismo». En *Manual Merck.*, 9.ª ed., Merck Co, 1994, pp. 1988-90.

CASO PRACTICO

PLANTEAMIENTO

Mujer de 34 años de edad, embarazada de 3 meses y diagnosticada

de enfermedad de Graves que acude al especialista de endocrinología para el tratamiento y seguimiento de su enfermedad.

CUESTIONES

– ¿Cuál es la pauta de actuación del fármaco en el uso de medicamentos extranjeros?

– Análisis del medicamento adecuado para el caso en particular.

– ¿Cuáles son los riesgos del hipertiroidismo durante el embarazo?

DISCUSION

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

Los signos y síntomas más frecuentes y típicos son los siguientes: bocio, taquicardia, presión diferencial aumentada, piel caliente y húmeda, oftalmopatía típica y fibrilación auricular, nerviosismo, aumento de actividad, sudoración e hipersensibilidad al calor, pérdida de peso y taquicardia (4).

La mayoría de los médicos consideran que en el tratamiento del hipertiroidismo durante el embarazo es preferible el

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

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

confirmado su paso significativo a leche materna.

Tras dejar clara la elección del fármaco, se procede en el Servicio de Farmacia a completar el formulario oficial correspondiente junto con la colaboración del especialista, para obtener lo antes posible el medicamento.

USO DE FARMACOS ANTIEPILEPTICOS DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

INTRODUCCION

EMBARAZO

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

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

La teratogénesis puede definirse como aquella alteración morfológica, bioquímica o funcional, inducida durante el embarazo, que es detectada durante la gestación, en el nacimiento o con posterioridad. Cualquier fármaco capaz de causar anomalías en el desarrollo del feto o del embrión se considera teratogéno. El período de mayor riesgo es el primer trimestre ya que, durante

esta fase, tiene lugar la formación de la mayoría de los órganos.

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

La Food and Drug Administration (FDA) clasifica los medicamentos en las siguientes categorías, en función de los riesgos potenciales de teratogénesis:

- Categoría A. Medicamentos exentos de riesgo para el feto, según estudios controlados.
- Categoría B. En algunos estudios en animales se ha detectado poder teratogénico y en otros no, pero en ningún caso existe confirmación en humanos.
- Categoría C. No se han realizado estudios controlados en humanos, por lo que se considera que sólo han de administrarse si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

– Categoría D. Se han efectuado estudios que demuestran efectos teratogénos sobre el feto humano, pero en ocasiones el beneficio obtenido puede superar el riesgo esperado.

– Categoría X. Medicamentos que han demostrado indudablemente poseer efectos teratogénos manifiestos y cuyos riesgos superan con creces el posible beneficio a obtener.

LACTANCIA

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

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

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

– Generalmente, los medicamentos seguros en la infancia lo son también para uso materno en la lactancia.

– Los fármacos de acción prolongada tienden a acumularse en neonatos y prematuros debido a que éstos suelen tener mayor dificultad en su eliminación. Utilizar, si es posible, fármacos de acción corta.

– Evitar las tomas a las horas del pico de concentración de fármaco en la leche.

– Escoger una vía de administración alternativa (tópica, inhalatoria, etc.).

MARIN TEVA, M.C. (FIR II),
ARTACHO CRIADO, S. (FIR III),
BEJARANO ROJAS, D.,
GOMEZ BELLVER, M.J.

Coordinador: BEJARANO ROJAS, D.
(Hospital Univ. Valme, Sevilla)

OBJETIVO

Establecer el margen de seguridad de los medicamentos prescritos durante el embarazo y la lactancia, participando activamente con el resto de profesionales sanitarios en la atención al paciente.

METODOLOGIA

a) Selección adecuada del fármaco indicado en una paciente embarazada con una patología determinada.

b) Revisión de la historia clínica, si fuera necesario.

– Confirmar situación clínica de la paciente (fase del embarazo/lactancia).

c) Valoración del riesgo/beneficio del tratamiento en cada caso. Clasificación según la FDA.

d) Recomendaciones sobre el posible riesgo al médico y al equipo de enfermería, de forma verbal o escrita.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- ARMILLO, J.A.; NAVARRO, F.A., y BENITEZ, J. «Factores fisiológicos que condicionan la respuesta a los fármacos». En FLOREZ, I. (eds.). *Farmacología Humana*, 20.ª ed., Barcelona: Ediciones científicas y técnicas S.A., 1992, pp. 99-121.
- BAILEY, B., y ITO, S. «Amamantamiento y consumo de fármacos por parte de la madre». En BAYLEY, B.; KOREN, G. (eds.). *Nuevas fronteras de la Farmacoterapia. Clínicas Pediátricas de Norteamérica*, vol. 1. México: Mc Graw-Hill Interamericana, 1997, pp. 47-62.
- BRAUI, J. «Fármacos en el embarazo». En LLORET, J.; MUNOZ, J.; ARTIGAS, V.; JOVER, J. (eds.). *Protocolos terapéuticos del servicio de urgencias*. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, Barcelona: Glaxo S.A., 1988, pp. 669-76.
- BRIGGS, G.; FREEMAN, R.; YAFFE, S., et al. *Drugs in pregnancy and lactation*, 3.ª ed., Baltimore: William & Wilkins; 1990.
- CADIME. Medicamentos y Embarazo. Monografías del Boletín Terapéutico Andaluz, n.º 8. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública, 1995.
- ESTIVILL, E. Tratamiento farmacológico en la mujer gestante. *Farm Clin*, 1993; 10(3): 206-14.
- GAMUNDI, M.C.; CARCELLER, M.A.; COROMINA, N.; MONTANER, P., y TORRE, I. «Ginecología y obstetricia». En BONAL, J.; DOMINGUEZ-GIL, A. (eds.). *Farmacia Hospitalaria*, 20.ª ed., Madrid: EMISA, 1992, pp. 1050-1140.
- RUBIO, S., y GARCIA, M.L. «Utilización de fármacos durante el embarazo y la lactancia. *Farm Hosp*, 1993; 17(1): 3-24.
- SOLER, V.; VILLA, M., y GARCIA GUZMAN, P. Uso de fármacos en embarazo y lactancia. En MUNOZ, B.; VILLA, L.F. (eds.). *Manual de Medicina Clínica. Diagnóstico y Terapéutica*, 20.ª ed., Madrid: Díaz de Santos, S.A., 1993: 789-808.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*, 1994; 93(1): 137-50.

CASO PRACTICO I

PLANTEAMIENTO

En el Servicio de Farmacia se recibe una consulta de un facultativo para

evaluar la teratogenia del ácido valproico empleado en el tratamiento de una mujer embarazada epiléptica que presenta episodios de crisis generalizadas tónico-clónicas.

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

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

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

CUESTIONES

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

DISCUSION

Aunque se tiene conocimiento de los

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

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

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

La posología habitual de carbamazepina consiste en una dosis de mantenimiento de 200-400 mg/8 h, pudiendo alcanzar una dosis máxima de 2 g/24 h. En el caso particular del embarazo, se produce un aumento en el aclaramiento del fármaco, debido a que al fenómeno particular de autoinducción del

metabolismo se le añade el efecto metabólico que ejerce la placenta, el feto y los niveles de estrógenos y progesterona. Por todo ello, se deben controlar estrechamente los niveles plasmáticos de carbamazepina para así evaluar en qué medida debe de aumentarse la dosis. En este caso particular, se comprobó que la posología era correcta (200 mg/8 h) y se recomendó la monitorización del fármaco durante todo el embarazo.

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

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

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

CARRERA MERINO, A.,
CARBAJAL DE LARA, J.A. (FIR I)

Coordinador: LOPEZ BRIZ, E.
(Hospital Univ. La Fe, Valencia)

OBJETIVOS

Valorar la idoneidad de un tratamiento farmacológico a una mujer gestante o lactante, teniendo en cuenta los posibles riesgos para el feto o el neonato, la patología de la madre, el período de administración, aspectos farmacocinéticos y beneficios terapéuticos.

METODOLOGIA

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

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- ABRAMS, R.S. *Handbook of medical problems during pregnancy*. Norwalk: Appleton & Lange, 1989.
- ATKINSON, H.C., y BEGG, E.J. «Prediction of drug distribution into human milk from physicochemical characteristics». *Clin Pharmacokinet*, 1990; 18: 151-67.
- BERGLUND, F.; FLODTH, H.; LUNDBORG, P.; PRAME, B., y SANNERSTEDT, R. «Drug use during pregnancy and breast-feeding. A classification system for drug information». *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*, 1984; 126: 1-55.
- BOURGET, P.; ROULOT, C., y FERNANDEZ, H. «Models for placental studies of drugs». *Clin Pharmacokinet*, 1995; 28(2): 161-180.
- BRIGGS, C.G.; FREEMAN, R.K., y YAFFE, S.J. *Drugs in pregnancy and lactation*, 40 ed., Baltimore: Williams and Wilkins; 1994.
- CARRERA, A.; PLANELLS, C.; ROMA, E.; SANCHEZ, S.; CERCOS, A.C.; MONTE, E. y cols. «Informes de teratogenia: valoración de la información emitida en la evaluación del riesgo fetal». *Farm Clin*, 1994; 11(1): 22-37.
- ESTIVILL I PALLEJA, E. Tratamiento farmacológico en la mujer gestante. *Farm Clin*, 1993; 10(3): 206-218.
- ROMA, E.; ESCRIVA, J., y GARCIA HERRERO, M.R. «Repercusión sobre el lactante de los

medicamentos administrados a madres ingresadas en un hospital maternal». *Farm Hosp*, 1991; 15(Supl. 1): 27-33.

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos*, Madrid: Einsa, 1991.

CASO PRACTICO II

PLANTEAMIENTO

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

CUESTIONES

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

DISCUSION

- Todos los fármacos antiepilépticos tienen potencial teratógeno y según la clasificación de la FDA se incluyen dentro de las categorías C y D. Por otra parte, la epilepsia de por sí es un factor de riesgo

de malformaciones congénitas, por lo que de entrada no estaría justificada la supresión de esta terapia durante el embarazo.

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

En el caso de una paciente epiléptica que desea quedarse embarazada y no ha presentado convulsiones durante años, se intentará retirar la medicación lentamente antes de que se inicie el estado de gestación.

Si no se pueden retirar los fármacos, y la paciente insiste en el embarazo, debe informarse de que tiene un riesgo 2,5 veces superior al normal de tener un hijo con malformaciones.

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

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

seguros en cualquiera de las fases del embarazo.

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

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

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

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