



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación médica continuada

Antimicrobianos y embarazo

Antonio Vallano* y Josep Maria Arnau

Servicio de Farmacología clínica, IDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de septiembre de 2009

Aceptado el 29 de septiembre de 2009

Palabras clave:

Antimicrobianos

Embarazo

Teratogenia

R E S U M E N

Los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo condicionan cambios farmacocinéticos que pueden alterar la efectividad de los antimicrobianos y, además, hay que tener en cuenta el posible riesgo teratogénico y la toxicidad de estos medicamentos sobre el embrión y el feto. En general, las mujeres embarazadas son excluidas de los ensayos clínicos y hay escasa información farmacocinética respecto al uso y la dosificación adecuados de los antimicrobianos en las mujeres embarazadas. Además, la mayoría de antimicrobianos cruzan la barrera hemato-placentaria, pero los datos relacionados con su potencial teratogénico y su toxicidad fetal y neonatal también son limitados y tienen una fiabilidad variable. En este artículo se revisan las evidencias disponibles y de mayor relevancia clínica relacionadas con la farmacología de diferentes antibacterianos, antifúngicos, antivirales y antiparasitarios en las mujeres embarazadas, con un énfasis especial en los datos de toxicidad fetal.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Antimicrobials and pregnancy

A B S T R A C T

The physiologic changes that occur during pregnancy result in pharmacokinetic changes that can alter the effectiveness of antimicrobial agents. The possible risk of teratogenic and toxic effects of antimicrobials on the fetus is an additional cause of concern. In general, pregnant women are excluded from clinical trials and there is little pharmacokinetic information on the use and proper dosing of antimicrobials in this population. Although most antimicrobials can cross the placental blood barrier, data on the potential teratogenic effects, and fetal and neonatal toxicity caused by antimicrobials are also limited and of varying reliability. This article reviews the available evidence with the greatest clinical relevance regarding the pharmacology of different antibiotic, antifungal, antiviral, and antiparasitic agents in pregnancy, with particular focus on data related to fetal toxicity.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Antimicrobials

Pregnancy

Teratogenicity

Introducción

Las infecciones son uno de los problemas más frecuentes durante el embarazo (p. ej., infecciones urinarias) y los antimicrobianos son medicamentos utilizados a menudo en el tratamiento de las infecciones en las mujeres embarazadas^{1,2}. El embarazo es una situación especial, en la que se producen cambios fisiológicos en la mujer. Los cambios farmacocinéticos que ocurren durante el embarazo (volumen de distribución, metabolismo hepático, aclaramiento renal) pueden alterar los efectos farmacológicos y, además, también hay que tener en cuenta el posible riesgo teratogénico y la toxicidad de los medicamentos en el embrión y el feto^{3,4}. En general, hay escasa

información farmacocinética respecto al uso y la dosificación adecuados de los antimicrobianos en las mujeres embarazadas. A menudo se han utilizado los antimicrobianos en el tratamiento de las embarazadas, pero sin ensayos clínicos que hayan evaluado previamente su eficacia y su seguridad en esta población específica. Aunque es poco probable que los antimicrobianos que ya han demostrado ser eficaces en el tratamiento de mujeres no embarazadas no lo sean en las embarazadas, los cambios fisiológicos en el embarazo hacen difícil definir la dosificación óptima de los antimicrobianos en ausencia de datos empíricos. Además, los cambios fisiológicos durante el embarazo varían mucho del primer al tercer trimestre del embarazo. Por otra parte, la mayoría de antimicrobianos cruzan la barrera hemato-placentaria, pero los datos relacionados con el potencial teratogénico y la toxicidad embrionaria, fetal y neonatal de estos fármacos son limitados (tabla 1)^{4,5}. Esta escasa información se debe obtener a partir de diversas fuentes de información que tienen una fiabilidad variable. Frecuentemente, la información empírica

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: avallano@bellvitgehospital.cat, avallano@ub.edu, avallano@sub.scs.es (A. Vallano).

Tabla 1

Categorías de riesgo de los antimicrobianos en el embarazo según la clasificación de la Food and Drug Administration (FDA)

Grupos de antimicrobianos	Categorías de riesgo de los antimicrobianos según la clasificación de FDA				
	A	B	C	D	X
<i>Antibióticos</i>					
Aminoglucósidos			Amikacina Gentamicina Tobramicina	Estreptomicina Kanamicina	
Antituberculosos		Etambutol Rifabutina	Neomicina Etionamida Isoniazida PAS Pirazinamida Rifampicina Rifapentina		
Carbapenems		Doripenem Ertapenem Meropenem	Imipenem- cilistatina		
Cefalosporinas		Cefazolina Cefalexina Cefaclor Cefuroxima Cefonicid Cefoxitina Cefixima Ceftriaxona Cefotaxima Ceftazidima Cefepima			
Macrólidos y lincosamidas		Azitromicina Clindamicina Eritromicina	Claritromicina Diritromicina Espiramicina Telitromicina		
Penicilinas, monobactams e inhibidores de betalactamasas		Aztreonam Ácido clavulánico Amoxicilina Cloxacilina Penicilina G Penicilina V Piperacilina Tazobactam Sulbactam			
Quinolonas			Ciprofloxacina Levofloxacina Norfloxacina Ofloxacina Moxifloxacina		
Sulfonas, sulfonamidas y trimetoprim			Dapsona Sulfadiazina Sulfadoxina Sulfametoxazol Trimetoprim		
Tetraciclinas				Clortetraciclina Doxiciclina	
Otros antibióticos		Fosfomicina Metronidazol Nitrofurantoina Polimixina Qinupristina/dalfopristina Vancomicina	Bacitracina Cloramfenicol Colistemetato Furazolidona Linezolid		
Antifúngicos		Anfotericina B Ciclopirox Clotrimazol Terbinafina	Caspofungina Econazol Fluconazol Griseofulvina Itraconazol Ketoconazol Miconazol Nistatina	Voriconazol	
<i>Antiparasitarios</i>					
Antimaláricos		Proguanil	Atovaquona Cloroquina Mefloquina Primaquina Quinacrina Quinidina	Quinina	
Otros antiparasitarios		Permetrina Lindano Piperazina Piretrinas Praziquantel	Albendazol Ivermectina Mebendazol Pentamidina		

Tabla 1 (continuación)

Grupos de antimicrobianos	Categorías de riesgo de los antimicrobianos según la clasificación de FDA				
	A	B	C	D	X
<i>Antivirales</i>					
Antirretrovirales		Atazanavir Darunavir Didanosina Emtricitabina Enfuvirtida Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Tenofovir	Abacavir Adefovir Amprenavir Cidofovir Efavirenz Estavudina Indinavir Lamivudina Lopinavir Nevirapina Zidovudina		
Otros antivirales		Aciclovir Famciclovir Valaciclovir	Amantadina Foscarnet Ganciclovir Oseltamivir Rimantadina Valganciclovir Vidarabina Zanamivir		Ribavirina

Categoría A: uso seguro durante todos los períodos del embarazo avalado por estudios en humanos; categoría B: uso seguro en animales (utilizando dosis superiores a las utilizadas en humanos). No hay estudios clínicos específicos en humanos. Se acepta su uso durante el embarazo; categoría C: estudios en animales (utilizando dosis superiores a las utilizadas en humanos), han registrado efectos embriotóxicos o teratógenos en alguna o varias especies. No hay estudios clínicos específicos en humanos. Su beneficio terapéutico puede ser eventualmente superior a su eventual riesgo teratógeno, y puede estar justificado su uso en mujeres embarazadas bajo control médico; categoría D: hay evidencias de riesgo para el feto humano. En ciertos casos el beneficio de su uso podría ser superior a su potencial teratógeno utilizado bajo un riguroso control médico; categoría E: son medicamentos teratógenos y están contraindicados en el embarazo.

acerca de los efectos teratógenos de los antimicrobianos en las mujeres embarazadas proviene del análisis de series de casos o de estudios de casos y controles retrospectivos y, con menor frecuencia, de cohortes prospectivas, pero con un número reducido de casos y, por tanto, con un bajo poder estadístico. Además, en algunos casos la única información disponible sólo proviene de estudios en animales. Por tanto, por todos estos motivos las mujeres embarazadas, desde un punto de vista terapéutico, se consideran una población vulnerable.

Antibióticos

Penicilinas y cefalosporinas

Las concentraciones plasmáticas de las penicilinas y de las cefalosporinas en las mujeres embarazadas son menores que en las mujeres no embarazadas debido a un aumento de la eliminación renal, que condiciona una semivida de eliminación más corta y un incremento del volumen de distribución. Las penicilinas y las cefalosporinas atraviesan la placenta⁶. No hay pruebas de que las penicilinas y las cefalosporinas sean teratógenas en animales o en humanos, y, por tanto, estos antibióticos se consideran antibióticos seguros durante el embarazo⁵. La información sobre la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico es menor. En el ensayo clínico ORACLE, que evaluó la eficacia del tratamiento antibiótico en las mujeres embarazadas con rotura prematura de membranas, el tratamiento con la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico no tuvo un efecto significativo en la prolongación del período de gestación, pero se asoció con un incremento de la incidencia de enterocolitis necrosante en los niños expuestos al tratamiento antibiótico en comparación con los no expuestos^{7,8}. No obstante, en un estudio de seguimiento posterior durante 7 años no se observó que la exposición al

tratamiento con amoxicilina y ácido clavulánico se asociará con alteraciones funcionales en los niños expuestos⁹. Aunque hay poca información, se considera que imipenem-cilastatina es un fármaco seguro y eficaz durante el embarazo⁵.

Macrólidos y lincosaminas

Las concentraciones plasmáticas de eritromicina en las mujeres embarazadas varían mucho en comparación con las de los varones y de las mujeres no embarazadas. La eritromicina cruza la placenta y las concentraciones plasmáticas fetales son alrededor del 5 al 20% de las concentraciones maternas⁵. En las mujeres embarazadas tratadas con eritromicina no se ha observado un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Sin embargo, no se recomienda el tratamiento con sales de estolato de eritromicina porque se ha observado que aumentan el riesgo de hepatotoxicidad en las mujeres embarazadas⁵. La claritromicina, la azitromicina y la roxitromicina cruzan la placenta y las concentraciones plasmáticas fetales son bajas (alrededor de un 6, 2,6 y 4,3%, respectivamente)⁵. A diferencia de eritromicina, los datos sobre el uso de estos macrólidos en humanos y sus efectos teratógenos son muy limitados⁵. Se recomienda evitar el uso de telitromicina durante el embarazo porque se desconoce si telitromicina atraviesa la placenta, no hay experiencia de uso en mujeres embarazadas, y se han descrito casos de hepatotoxicidad grave en pacientes tratados con este antimicrobiano⁵. Las concentraciones plasmáticas de clindamicina en las mujeres embarazadas son similares a las de las mujeres no embarazadas. La clindamicina cruza la placenta y las concentraciones plasmáticas fetales son aproximadamente el 50% de las concentraciones plasmáticas maternas. En las mujeres embarazadas tratadas con clindamicina no se ha observado un aumento de defectos congénitos⁵.

Quinolonas

Las quinolonas tienen una alta afinidad por el tejido óseo y el cartílago, y en los estudios de teratogenia en animales se han observado artropatías prácticamente en todas las especies estudiadas, y en algunos casos con dosis y concentraciones tisulares dentro del margen terapéutico potencial⁵. Se ha sugerido que las diferencias farmacocinéticas entre las distintas quinolonas podrían relacionarse con diferencias en el riesgo de producir artropatía, pero los datos disponibles no son concluyentes. Por este motivo, se desaconseja el uso de quinolonas en las mujeres embarazadas y en los niños⁵. No obstante, en algunas series de casos que han incluido un reducido número de mujeres embarazadas que durante el primer trimestre del embarazo fueron tratadas con quinolonas, no se han observado en los neonatos la condropatía descrita en animales u otras malformaciones osteomusculares⁵.

Sulfonamidas y trimetoprim

Debido a su efecto antifolato se han considerado antimicrobianos de potencial riesgo durante el embarazo. Las concentraciones plasmáticas de las sulfonamidas en las mujeres embarazadas son comparables a las de las mujeres no embarazadas. Las sulfonamidas atraviesan la placenta y las concentraciones plasmáticas fetales obtenidas son de un 70 a un 90% de las concentraciones plasmáticas maternas⁵. Aunque en animales tratados con sulfonamidas se han descrito efectos teratogénicos (sobre todo hendidura palatina), no se ha observado un efecto teratogénico en mujeres tratadas con sulfonamidas durante el primer trimestre del embarazo⁵. Sin embargo, no se recomienda su uso durante el tercer trimestre del embarazo por el riesgo de hiperbilirrubinemia o kernicterus en el neonato⁵. Las sulfonamidas compiten con la bilirrubina en su unión a la albúmina, pueden aumentar las concentraciones de bilirrubina libre plasmática e incrementar el riesgo de hiperbilirrubinemia en los neonatos, y sobre todo si son prematuros⁵. El trimetoprim se administra a menudo en combinación con las sulfonamidas, cruza la placenta y alcanza concentraciones plasmáticas fetales y en líquido amniótico similares a las concentraciones plasmáticas maternas. Generalmente, no se recomienda su administración durante el primer trimestre del embarazo porque se ha señalado que puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas⁵. En animales tratados con trimetoprim se han observado efectos teratogénicos. Sin embargo, los datos empíricos en humanos son escasos y contradictorios porque en algunos estudios se ha observado un aumento de malformaciones (sobre todo cardiovasculares, labio leporino y defectos del tubo neural), y en otros no se ha observado ningún tipo de malformación⁵. Se ha sugerido que la administración de ácido fólico durante el primer trimestre del embarazo podría reducir el riesgo de estas malformaciones congénitas asociadas al uso de trimetoprim, pero son necesarios más estudios para determinar la eficacia de este tratamiento.

Tetraciclinas

Se han descrito casos de hepatotoxicidad, algunos muy graves, en mujeres embarazadas tratadas con altas dosis de tetraciclinas administradas por vía intravenosa⁵. Las tetraciclinas cruzan la placenta y se unen por quelación al calcio de las estructuras óseas y dentales del embrión y del feto en desarrollo. Se han descrito malformaciones congénitas, sobre todo cuando se administran durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo y, por tanto, no se recomienda la administración de tetraciclinas durante el

embarazo⁵. Las tetraciclinas provocan una coloración amarillenta o marrón de los dientes e hipoplasia del esmalte dental, cuando se administran después de la semana 24 de gestación, e inhibición del crecimiento óseo y otras alteraciones esqueléticas, sobre todo en los niños prematuros⁵.

Aminoglucósidos

La gentamicina ha sido el aminoglucósido más evaluado en el tratamiento de las mujeres embarazadas. Las concentraciones plasmáticas de los aminoglucósidos son menores en las mujeres embarazadas que en las mujeres no embarazadas debido a su mayor eliminación renal⁴. Además, también se ha observado una gran variación de las concentraciones plasmáticas de los aminoglucósidos entre las mujeres embarazadas. Los aminoglucósidos cruzan la placenta, pero las concentraciones plasmáticas fetales son menores que las concentraciones plasmáticas maternas^{5,6}. Se han descrito sorderas congénitas en los neonatos cuyas madres fueron tratadas con estreptomycin y kanamicina durante el embarazo, y aunque no se han descrito con otros aminoglucósidos, como gentamicina o amikacina, se considera que es un riesgo de todos los aminoglucósidos⁵. Otros problemas potenciales son el aumento de riesgo de nefrotoxicidad, sobre todo cuando se administran junto a cefalosporinas, y de bloqueo neuromuscular cuando se combinan con fármacos bloqueadores musculares o sulfato de magnesio⁵.

Antituberculosos

La isoniacida, la rifampicina y el etambutol cruzan la placenta⁵. No hay pruebas de efectos teratogénicos del tratamiento con isoniazida, rifampicina y etambutol en mujeres embarazadas y, por tanto, estos antituberculosos se consideran los más seguros en el tratamiento de las mujeres embarazadas⁵. No se recomienda el uso de estreptomycin en el tratamiento de las mujeres embarazadas porque se han descrito sorderas (hasta un 15%) en los hijos de las mujeres tratadas⁵. El potencial teratogénico de otros fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis, como pirazinamida, etionamida y cicloserina, no ha sido suficientemente evaluado y no se recomienda su uso en las mujeres embarazadas⁵.

Otros antibióticos

El cloramfenicol cruza la placenta y las concentraciones plasmáticas en el cordón umbilical son variables (del 30 al 106% de las concentraciones plasmáticas maternas)⁵. No se han descrito malformaciones congénitas asociadas al uso de cloramfenicol en mujeres embarazadas. Sin embargo, el tratamiento con altas dosis de cloramfenicol durante el tercer trimestre del embarazo se ha relacionado con un efecto tóxico característico, un colapso cardiovascular denominado síndrome gris del recién nacido, que ocurre sobre todo en prematuros⁵. Este efecto tóxico se debe a las concentraciones elevadas de cloramfenicol que presentan los neonatos tratados sin ajustar la posología, porque tienen una menor metabolización por déficit de glucuronil transferasa. Debido a este riesgo y a la disponibilidad de otros antibióticos en la mayoría de casos, algunos autores consideran contraindicado el uso de cloramfenicol durante el último trimestre del embarazo, el parto y el primer mes de vida⁵. El uso de metronidazol durante el embarazo es controvertido⁵. Los resultados del test de Ames, una prueba *in vitro*, han constatado un efecto mutagénico de metronidazol y han sugerido un efecto carcinogénico. Sin embargo, las dosis utilizadas son mucho mayores que las utilizadas en la clínica y en humanos no se han identificado

problemas de carcinogénesis. El American College of Obstetricians and Gynecologists ha recomendado no utilizar metronidazol durante el primer trimestre del embarazo (p. ej., para el tratamiento de tricomoniasis y de la vaginosis bacteriana), excepto en indicaciones específicas (p. ej., amebiasis)⁵. No obstante, en la revisión de diferentes casos de mujeres embarazadas tratadas con metronidazol no se han identificado problemas de malformaciones congénitas⁵. Se ha sugerido que fosfomicina es un antibiótico seguro en el tratamiento de las infecciones urinarias en mujeres embarazadas porque no se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales, ni tampoco en las mujeres embarazadas tratadas con fosfomicina⁵.

Antifúngicos

Antifúngicos tópicos

La absorción sistémica de nistatina después de su aplicación tópica cutánea o mucosa es prácticamente nula. No se ha observado un incremento del riesgo de malformaciones congénitas en mujeres expuestas al tratamiento con nistatina tópica durante el primer trimestre del embarazo¹⁰. Los imidazoles tópicos tienen una absorción sistémica escasa y variable (desde un 1 a un 10%, aproximadamente). En estudios de teratogenia en animales utilizando dosis muy elevadas de miconazol se han observado efectos teratogénicos y prolongación de la gestación. Sin embargo, en mujeres embarazadas tratadas con miconazol vaginal no se han observado efectos adversos en las mujeres ni malformaciones fetales¹⁰. Hay menos datos con otros imidazoles, como clotrimazol, pero las pruebas disponibles sugieren efectos similares a los observados con miconazol.

Antifúngicos sistémicos

La anfotericina B cruza la placenta y difunde a la circulación fetal. Los estudios de teratogenia en animales con las diferentes presentaciones de anfotericina B no han observado malformaciones fetales^{5,10}. Las pruebas disponibles relacionadas con el uso de las distintas presentaciones de anfotericina B en mujeres embarazadas no indican un aumento del riesgo de malformaciones congénitas ni de los efectos adversos fetales^{5,10}. Los azoles (fluconazol, ketoconazol, itraconazol) cruzan la placenta y han demostrado un efecto teratogénico en los estudios en animales. Se han descrito casos aislados de malformaciones fetales en mujeres embarazadas tratadas con fluconazol con una dosis diaria ≥ 400 mg y se ha sugerido un efecto dependiente de la dosis¹⁰. Sin embargo, en algunas series de mujeres embarazadas tratadas con fluconazol, con dosis < 400 mg diarios no se han observado efectos teratogénicos^{5,10}. La griseofulvina cruza la placenta (las concentraciones plasmáticas en la sangre del cordón umbilical oscilan desde el 50 al 100% de las concentraciones plasmáticas maternas) y en los estudios en animales se han observado efectos teratogénicos (malformaciones óseas, neurológicas, oculares y urogenitales)⁵. Los estudios en humanos son limitados y contradictorios y, por tanto, se aconseja evitar su uso durante el embarazo⁵. No hay estudios que hayan evaluado la difusión de terbinafina a través de la placenta, pero su peso molecular es bajo (328 kD) y, por tanto, es probable que cruce la placenta. La terbinafina en estudios en animales no ha mostrado un efecto teratogénico, pero no hay datos en humanos⁵. No hay datos acerca de la teratogenia de los nuevos antifúngicos de reciente comercialización (caspofungina, anidalfungina, voriconazol) en las mujeres embarazadas⁵.

Antivirales

Antivirales activos predominantemente frente a los virus del herpes simple y de la varicela zóster

El antiviral aciclovir cruza la placenta y sus concentraciones plasmáticas en el cordón umbilical son más altas que las concentraciones plasmáticas maternas¹¹. No se ha observado un incremento del riesgo de malformaciones fetales en los neonatos de mujeres embarazadas que han sido tratadas con aciclovir durante el primer trimestre del embarazo y tampoco se han observado efectos adversos en los neonatos de las mujeres tratadas en el tercer trimestre del embarazo⁵. El Center for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos recomienda el tratamiento con aciclovir intravenoso en las mujeres embarazadas con infección herpética diseminada, porque reduce la mortalidad materna y fetal⁵. El tratamiento con aciclovir oral en las infecciones genitales primarias previene las complicaciones de la infección herpética (retraso de crecimiento intrauterino, prematuridad y la infección herpética neonatal). La experiencia de uso de valaciclovir, un profármaco que se transforma en aciclovir, en mujeres embarazadas es menor que con aciclovir⁵. Asimismo, los datos respecto de la farmacocinética y el uso de famciclovir en mujeres embarazadas son escasos⁵.

Antirretrovirales

Las alteraciones metabólicas durante el embarazo pueden afectar al metabolismo de los antirretrovirales (ARV) que son inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos nucleósidos (ITINN) y de los que son inhibidores de la proteasa (IP). Por otra parte, el aumento del flujo renal durante el embarazo puede aumentar la eliminación de los fármacos ARV que se eliminan por vía renal como los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos (ITIAN)^{11,12}. El tratamiento con fármacos ARV de gran actividad (TARGA) disminuye la carga viral plasmática y la transmisión vertical (incluso con valores bajos de carga viral plasmática) y, por tanto, está indicado el tratamiento con ARV en las mujeres embarazadas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana¹². No se ha demostrado que el uso del tratamiento ARV durante el embarazo se asocie a una mayor frecuencia de malformaciones congénitas, a excepción de efavirenz, que se ha sugerido que podría incrementar el riesgo debido a los efectos teratogénicos observados en los primates^{5,12}, y las directrices del Department of Health and Human Services de Estados Unidos recomiendan evitar su uso durante el primer trimestre del embarazo^{5,12}, si bien los datos en humanos son limitados y no permiten confirmar o descartar este riesgo⁵. No obstante, hay la posibilidad de efectos adversos del tratamiento ARV en las mujeres embarazadas, como la toxicidad hepática (nevirapina), la toxicidad mitocondrial y la acidosis láctica (ITIAN), la hiperglucemia y la prematuridad (IP), la preeclampsia y la muerte fetal¹². En consecuencia, es necesario efectuar un estrecho seguimiento clínico y analítico del tratamiento con ARV durante la gestación. Como norma general, en los criterios de selección de los fármacos ARV se debe considerar la seguridad de la madre y del niño y, cuando sea posible, se utilizarán los ARV con datos sobre su uso en mujeres embarazadas. El fármaco disponible con mayor experiencia de uso en las mujeres gestantes es la zidovudina, es segura al menos a corto y medio plazo, y debe formar parte del TARGA siempre que sea posible, excepto si hay resistencia documentada o intolerancia a éste^{5,12}. Los datos disponibles de seguridad de los ARV, especialmente a largo plazo, son limitados. Se tiene escasa información de tenofovir, atazanavir, fosamprenavir e indinavir y nula de tipranavir, darunavir, raltegravir y

maraviroc, por lo que se deben evitar estos ARV¹². Se desaconseja la combinación de didanosina y estavudina por el elevado riesgo de acidosis láctica¹².

Antivirales activos predominantemente frente a los virus influenza

No hay datos acerca de la transferencia de los antivirales adamantanos (amantadina y rimantadina) y de los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) a través de la placenta, pero dado que tienen un bajo peso molecular (<350 kD) es probable que atraviesen la placenta¹¹. Debido a que los efectos teratogénicos de estos antivirales son desconocidos o poco conocidos, el CDC recomienda que sólo se deberían utilizar en las mujeres embarazadas cuando los potenciales beneficios justifiquen la exposición al potencial riesgo teratogénico. En general, en el caso de una epidemia de gripe estacional se recomienda no utilizar oseltamivir y zanamivir durante la gestación. En el contexto de la situación de pandemia por el nuevo virus A/H1N1, no obstante, según la Agencia Europea de Medicamentos las pruebas disponibles sugieren que los efectos beneficiosos del tratamiento con los antivirales zanamivir y oseltamivir durante la gestación superan los riesgos. La revisión de los datos disponibles no sugiere riesgos adicionales de toxicidad para los fetos de mujeres gestantes tratadas con oseltamivir¹³. Se ha sugerido que el uso de oseltamivir es preferible al de zanamivir en el tratamiento de las mujeres embarazadas porque, a pesar de que los datos son limitados, tiene más datos de seguridad en esta población.

Otros antivirales

El uso del antiviral ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas porque los estudios en animales sugieren un riesgo elevado, ya que se ha observado teratogenia o mortalidad fetal en todas las especies animales en que se ha evaluado y con dosis inferiores a las utilizadas en humanos⁵. Sin embargo, en casos anecdóticos no se han descrito malformaciones congénitas en los niños de mujeres que han estado expuestas a ribavirina durante el embarazo⁵. El antiviral ganciclovir cruza la placenta y aunque los datos de uso en mujeres embarazadas son muy limitados no se han observado malformaciones congénitas o problemas tóxicos en los niños. Sin embargo, debido a que se han observado efectos tóxicos en animales y al potencial riesgo de toxicidad fetal se recomienda evitar su uso durante el primer trimestre de la gestación y sólo se recomienda en mujeres embarazadas con infecciones muy graves producidas por citomegalovirus⁵.

Antiparasitarios

Antimaláricos

Los estudios en animales han demostrado que, en general, todos los antimaláricos administrados a dosis altas son teratogénicos¹⁴. Los datos de seguridad de los antimaláricos en mujeres gestantes provienen sobre todo de estudios realizados durante el segundo o el tercer trimestre de la gestación, y los datos relacionados con el primer trimestre suelen ser consecuencia de exposiciones accidentales¹⁴.

Aminoquinolinas. El aclaramiento de cloroquina se incrementa en el tercer trimestre del embarazo y la cloroquina cruza la placenta. En cambio, no hay datos acerca de la farmacocinética de la amodiaquina en las mujeres embarazadas. La amodiaquina es mutagénica y genotóxica en estudios preclínicos, y la cloroquina es teratogénica en estudios en animales. Sin embargo, las

evidencias en humanos indican que la cloroquina y la amodiaquina son seguras para la madre y el feto¹⁴. El problema más importante que limita el uso de las aminoquinolinas es el desarrollo de resistencias de *Plasmodium falciparum* en muchas zonas geográficas.

Metanolquinolinas. En las mujeres embarazadas el volumen de distribución de la quinina es menor y la eliminación más rápida que en las mujeres no embarazadas. En las mujeres embarazadas también hay un aumento del aclaramiento renal de mefloquina. Aunque se ha recomendado evitar el uso de quinina en el embarazo, las evidencias acerca de su uso clínico en las mujeres embarazadas no indican un aumento del riesgo teratogénico con dosis terapéuticas^{5,14}. Los escasos datos clínicos en mujeres embarazadas expuestas a mefloquina durante el primer trimestre de la gestación sugieren, en algunos estudios, un aumento del riesgo de muertes fetales¹⁴, que no se ha observado en otros estudios⁵.

Antifolatos. La combinación sulfadoxina-pirimetamina ha sido muy utilizada en el tratamiento de mujeres embarazadas incluida en estrategias de tratamiento preventivo intermitente, pero los estudios específicos sobre la farmacocinética y la seguridad de esta combinación en las mujeres embarazadas son limitados. Se ha asumido que las dosis de la combinación sulfadoxina-pirimetamina utilizadas en mujeres no embarazadas son adecuadas en las mujeres embarazadas, pero no hay estudios farmacocinéticos sobre la dosis más adecuada de esta combinación en mujeres embarazadas. Se ha evaluado el efecto teratogénico de pirimetamina en estudios en ratas, con dosis muy superiores a las utilizadas en la clínica, y se ha observado un efecto teratogénico. Sin embargo, en la revisión de los datos de más de 2.000 mujeres embarazadas tratadas con la combinación de pirimetamina y sulfamidas durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo no se ha observado un incremento del riesgo de malformaciones o de otros efectos adversos en el feto¹⁴. El principal problema relacionado con el uso de esta combinación ha sido el fracaso clínico como consecuencia de la resistencia del parásito al efecto de esta combinación. El proguanil, un compuesto de biguanida que inhibe la dihidrofolato reductasa de los plasmodios, se metaboliza mediante el citocromo CYP2C19 a un metabolito activo, y en las mujeres embarazadas disminuye su metabolismo¹⁴. No se han descrito efectos adversos en los fetos ni en los neonatos atribuibles a la utilización del proguanil durante el embarazo⁵.

Pentamidina

La pentamidina es un antiprotozoario utilizado en el tratamiento de la infección por *Pneumocystis jirovecii*. La pentamidina cruza la placenta y alcanza concentraciones en los tejidos fetales similares a las concentraciones plasmáticas maternas. En estudios en animales la pentamidina ha mostrado efectos tóxicos en los embriones. La experiencia de uso de pentamidina en mujeres embarazadas es muy limitada y no se han evidenciado efectos adversos fetales⁵.

Benzimidazoles

A pesar de los efectos teratogénicos observados en los estudios con animales, no se ha evidenciado un incremento del riesgo de abortos espontáneos ni de malformaciones congénitas en los neonatos de las mujeres tratadas con mebendazol durante el primer trimestre del embarazo^{5,15}. En estudios de teratogenia en animales con albendazol se han observado efectos embriotóxicos, atribuibles a su metabolito activo sulfóxido de albendazol, pero hay pocos datos acerca de la utilización de albendazol en mujeres

embarazadas, y los casos descritos no han evidenciado problemas de un aumento del riesgo de aborto o defectos congénitos^{5,15}. No obstante, no se recomienda el tratamiento con albendazol durante embarazo debido a la toxicidad observada en los estudios con animales y a los escasos datos en humanos¹⁵.

Bibliografía

- Garland SM, O'Really MA. The risks and benefits of antimicrobial therapy in pregnancy. *Drug Saf.* 1995;13:188–205.
- Herráiz MA, Hernández A, Asenjo A, Herráiz I. Infección del tracto urinario en la embarazada. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(Supl 4):40–6.
- Realí A, Ximenes A, Cuzzolin L, Fanos V. Antibiotic therapy in pregnancy and lactation. *J Chemother.* 2005;17:123–30.
- Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation. What is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1120–38.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Pacifici GN. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006;2:57–63.
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet.* 2001;357: 979–88.
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet.* 2001;357:989–94.
- Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet.* 2008;372:1319–27.
- King CT, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Antifungal therapy during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 1998;27:1151–60.
- Roustit M, Jlaïel M, Leclercq P, Stanke-Labesque F. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in pregnant woman. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66:179–95.
- Polo R, Iribarren JA, De José MI, Muñoz E, Coll O, Domingo P, et al. Recomendaciones de la Secretaría del Plan Nacional de Sida (SPNS), el Grupo de Estudio del SIDA (GESIDA), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Asociación Española de Pediatría (AEP) para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical (consultado 25-9-2009). Disponible en: http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/DcyRc_Recomendaciones_seguimiento%20infección%20VIH%20en%20la%20reproducción_embarazoyprevención_transmisión_vertical.pdf
- Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, García-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ.* 2009;181:55–8.
- Ward SA, Sevene EJP, Hasting IM, Nosten F, McGready R. Antimalarial drugs and pregnancy: safety, pharmacokinetics, and pharmacovigilance. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:136–44.
- Savioli L, Crompton DW, Neira M. Use of anthelmintic drugs during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:5–6.