

# Tratamiento farmacológico de enfermedades gastrointestinales durante el embarazo

Luis Álvarez L.<sup>(1)</sup>

## GASTROINTESTINAL MEDICATION IN PREGNANCY

*Medication of gastrointestinal disorders in the pregnancy, as well as of other pathological conditions, represent an important challenge for gastroenterologist and obstetrician. Several new medications has been developed in the last year and an adequate knowledge about the risks and benefits of different drugs involved in the treatment of these patients is very important. Classification of the drugs used in gastrointestinal diseases as well the available evidence of the effects these drugs during pregnancy is analyzed.*

**Key words:** pregnancy, medication, gastrointestinal diseases.

### Introducción

El tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas durante el embarazo representa un notable desafío para el equipo médico a cargo de la paciente. Los cuadros clínicos que se presentan durante el embarazo pueden corresponder tanto a patologías de novo, así como a otras preexistentes con terapias instauradas previamente al inicio de este, así el uso de fármacos debe ser cuidadosamente considerado antes de la concepción, durante el embarazo y en el período posparto<sup>1</sup>.

El establecer guías de uso de fármacos durante el embarazo no está exento de dificultades debido a que hay pocos estudios controlados que incluyan pacientes embarazadas y menos estudios diseñados específicamente para embarazadas. Además determinar la teratogenicidad de un fármaco es difícil, pues los estudios en animales no pueden ser extrapolados a humanos y los efectos de un fármaco pueden observarse posteriormente en el desarrollo

postnatal y no durante el período de embarazo y puerperio.

Los riesgos y beneficios de un tratamiento y las consecuencias del retiro de un fármaco deben ser discutidos con la paciente y su obstetra y además cuidadosamente documentados<sup>2</sup>.

En términos generales es preferible diferir un tratamiento hasta después del embarazo, como en el caso de la erradicación del *Helicobacter pylori*, pero esta conducta puede ser deletérea en casos de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, en las cuales la suspensión de la terapia puede producir una recaída de la enfermedad con efectos adversos sobre el pronóstico del embarazo.

Si bien los fármacos se clasifican fundamentalmente como de "Bajo riesgo" o "Debe ser evitado", existen fármacos de uso frecuente en Gastroenterología que no deben ser usados en pacientes embarazadas debido a su riesgo de teratogenicidad: Bismuto, Bicarbonato de Sodio, Metotrexato, Doxiciclina, Aceite de ricino, Tetraciclina y Talidomida.

<sup>(1)</sup> Médico becado Sección Gastroenterología. Departamento Medicina Interna. Hospital Clínico Universidad de Chile.

Recibido: 23/04/2007

Aceptado: 16/06/2007

La seguridad de fármacos en el embarazo ha sido clasificada en varias categorías por la "Food and Drugs Administration" en USA<sup>1,2</sup> (Tabla 1).

El objetivo de esta revisión es analizar los datos presentados por varias revisiones del tema, publicados en los últimos 5 años, con los fármacos que efectivamente se utilizan en nuestro país.

Los tópicos a evaluar son los siguientes:

1. Náuseas y vómitos.
2. Reflujo gastroesofágico y úlcera péptica.
3. Constipación.
4. Diarrea aguda.
5. Síndrome de Intestino Irritable.
6. Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
7. Antimicrobianos de uso frecuente en gastroenterología.

## Náuseas y vómitos en embarazo

La presencia de náuseas y vómitos durante el embarazo es frecuente principalmente durante el primer trimestre (50-90%). Normalmente el manejo de estos síntomas no es farmacológico y estos sólo se utilizan en casos de riesgo de depleción de volumen o compromiso nutricional de la paciente.

Metoclopropamida, Prometacina, Proclorperazina, Trimetobenzamida Ondansetrón, Granisetron, Dolasetrón, vitamina B6, Doxilamina y Domperidona son los fármacos utilizados para manejo de náuseas y vómitos durante el embarazo en las revisiones evaluadas<sup>3</sup>, de las cuales la Metoclopropamida, Ondansetrón, Granisetron, Domperidona, Doxilamina y Piridoxina se encuentran disponibles en nuestro país (Tabla 2).

**Tabla 1. Categorías de seguridad de fármacos usados en embarazo según la FDA**

Categoría	Interpretación
A	Estudios controlados en animales y mujeres no muestran riesgo en el primer trimestre y el posible daño fetal es remoto
B	Estudios en animales no han demostrado riesgo fetal, pero no hay estudios controlados en mujeres embarazadas que lo confirmen Estudios en animales muestran efectos adversos que no son confirmados por estudios controlados en mujeres embarazadas durante el primer trimestre
C	Estudios no controlados en mujeres embarazadas y estudios en animales muestran efectos adversos, o no hay estudios en humanos y animales disponibles. Administrar si el beneficio potencial sobrepasa el riesgo
D	Una positiva evidencia de riesgo fetal esta disponible, pero los beneficios pueden sobrepasar los riesgos si hay riesgo vital o enfermedades graves
X	Estudios en animales o humanos muestran anomalías fetales Fármaco contraindicado

**Tabla 2. Fármacos utilizados para náuseas y vómitos en embarazo**

Fármaco	Categoría	Dosis	Disponible Chile
Vitamina B6	A	10-25 mg 3 veces/día	Sí
Doxilamina	B	12,5 mg 2 veces/día	Sí
Prometazina	C	12,5-25 mg 4 veces/día	No
Metoclopropamida	B	10-20 mg 4 veces/día	Sí
Ondansetrón	B	4-8 mg 3 veces/día	Sí
Granisetron	B	1-2 mg 3 veces/día	Sí
Domperidona	C	5-10 mg 3 veces al día	Sí

**Metoclopropamida**

Antiemético clase B con de uso principalmente en primer trimestre. Un estudio danés con 309 embarazos con consumo de Metoclopropamida no demostró mayor incidencia de malformaciones, parto prematuro y baja peso al nacer *versus* controles<sup>4</sup>.

**Doxilamina**

Antihistamínico clase B, retirado de otros mercados (EE.UU.) por sospecha de teratogenicidad, pero posteriores metanálisis no detectan relación de Doxilamina y malformaciones<sup>5</sup>.

**Ondansetrón**

Antiemético clase B utilizado en emesis postquimioterapia, estudios de registro de información teratogénica no demostró un incremento de malformaciones comparado con otros antieméticos o con controles<sup>6</sup>.

No hay datos de seguridad de Ondansetrón en lactancia.

**Granisetron**

Antiemético clase B. Sólo existen estudios en animales en los cuales se administraron dosis de hasta 146 veces lo normal en conejos sin encontrar efectos adversos. No hay datos en lactancia.

**Domperidona**

Prokinético gastrointestinal clase C. Ausencia de estudios en humanos y animales que certifiquen su bajo riesgo.

**Esteroides y eritromicina**

Publicaciones de casos han informado el uso de esteroides para manejo de Hiperémesis gravídica severa. Un metanálisis demostró un incremento marginal de fisura palatina en pacientes expuestos a esteroides en el primer trimestre.

Se informa del uso de eritromicina en un caso, por su efecto estimulante del vaciamiento gástrico, vía receptor de motilina para uso en caso de vómitos severos. No hay estudios en humanos sobre riesgo de malformaciones con Eritromicina<sup>3</sup>.

**Reflujo gastroesofágico (RGE)**

El desarrollo de pirosis durante el embarazo alcanza una prevalencia del 80%, puede aparecer por primera vez en el embarazo o corresponder a exacerbaciones de un RGE preexistente. En la mayoría de las pacientes comienza al final del primer trimestre siendo más severo hacia el término del embarazo, y con frecuencia se resuelve después del parto.

Los cambios de estilo de vida (volumen de comida pequeños, no comer tarde en la noche y elevar cabecera de cama) son el tratamiento para casos leves de pirosis y RGE.

Para casos refractarios los fármacos utilizados incluyen antiácidos, Sucralfato, bloqueadores de receptores H<sub>2</sub>, prokinéticos e inhibidores de bomba de protones (IBP), todos los cuales están disponibles en nuestro país (Tabla 3).

**Tabla 3. Fármacos utilizados para RGE y úlcera péptica**

Fármaco	Categoría	Dosis	Disponible Chile
Hidróxido de Al y Mg	B	10-30 ml según necesidad	Sí
Bloqueadores H <sub>2</sub>	B	Dosis según fármaco 2 veces/día	Sí
Sucralfato	B	1 gr 1 hora antes de las comidas y dormir	Sí
Omeprazol	C	Dosis según fármaco	Sí
Lanzoprazol	B		
Pantoprazol	B		

### **Antiácidos**

Son considerados fármacos seguros durante el embarazo, excepto los que contienen bicarbonato de sodio porque pueden producir expansión de volumen y desarrollo de alcalosis metabólica en madre y feto. Los antiácidos que contienen Magnesio, Aluminio y Calcio a dosis terapéuticas son seguros en embarazo<sup>7</sup>. La efectividad para lograr el control de los síntomas alcanza entre el 30-50% de las pacientes embarazadas.

Un caso especial dentro de los fármacos que contienen antiácidos son los alginatos que al entrar en contacto con el ácido gástrico formarían una barrera que evitaría el reflujo de ácido y alimentos hacia el esófago. Los alginatos son mundialmente distribuidos bajo el nombre de Gaviscón. Los estudios en embarazadas muestran una alta eficacia clínica, pero hay publicaciones sobre nefrolitiasis fetal, hipotonía, distress respiratorio y deterioro de la función cardiovascular con su uso de largo plazo y a dosis altas<sup>8</sup>.

### **Sucralfato**

Complejo polisacárido sulfatado que contiene aluminio, inhibe acción de la pepsina, su efecto es local sin ser absorbido. Estudios en animales con 50 veces la dosis utilizada en humanos no se demostraron efectos teratogénicos. Es considerado categoría B<sup>7</sup>.

### **Bloqueadores H<sub>2</sub>**

Son los fármacos más usados en mujeres embarazadas con pirosis o RGE que no responden a cambios de estilo de vida y a fármacos no absorbibles. Los 2 componentes clásicos de esta familia de fármacos (Cimetidina y Ranitidina), presentan múltiples estudios controlados contra placebo en mujeres embarazadas y grupo control, demostrándose el bajo riesgo teratogénico y de parto prematuro en este grupo de fármacos<sup>9</sup>. La eficacia en el control de síntomas se ha demostrado para la Ranitidina, no así para la Cimetidina. Un aspecto especial de la Cimetidina es su efecto antiandrogénico en animales, por lo que se ha sugerido no utilizar en embarazo<sup>10</sup>.

Los datos en relación a la seguridad de la famotidina en el embarazo son menores y es-

tán basados principalmente en modelos animales donde el riesgo de teratogenicidad con dosis 50 veces a la humana no aumenta la presencia de malformaciones<sup>7</sup>.

### **Inhibidores de Bomba de Protones**

Los datos de seguridad de los IBP en embarazo, se encuentran en menor cantidad y calidad que los existentes para Bloqueadores H<sub>2</sub>. El Omeprazol la droga más difundida de esta clase es categoría C, con dosis similares a las usadas en humanos se ha producido mortalidad en embriones y fetos de ratas y conejos. En relación a malformaciones, un estudio sueco publicó una mayor incidencia que en pacientes tratados con Bloqueadores H<sub>2</sub>, siendo estas principalmente a nivel cardíaco<sup>11</sup>.

Los estudios con Lanzoprazol<sup>12</sup> y Pantoprazol<sup>13</sup> no muestran riesgo de mortalidad fetal ni mayor teratogenicidad, ambas drogas son categoría B.

Rabeprazol y Esomeprazol son categoría B por efecto de clase (IBP), pero no hay estudios controlados en embarazo por lo que no esta aún recomendado su uso en embarazadas.

En resumen el manejo de los casos más severos de RGE debe ser con antiácidos no absorbibles como primera línea, seguido por bloqueadores H<sub>2</sub>, entre los cuales el mejor perfil de seguridad y eficacia documentada lo presenta la Ranitidina, la seguridad es mayor que la presentada por los IBP, cuyos resultados se basan en estudios pequeños y en información entregada por las empresas farmacéuticas.

### **Úlcera péptica**

La úlcera péptica ocurre menos frecuentemente, con menos complicaciones y con síntomas menos severos en las mujeres embarazadas<sup>14</sup>. El manejo de la úlcera péptica involucra el uso de bloqueadores H<sub>2</sub> e IBP, los cuales han sido cubiertos en detalle en la sección anterior. El aspecto diferenciador es la infección por *Helicobacter pylori*, cuyo tratamiento puede ser diferido hasta el término del embarazo. De los fármacos que se utilizan para la erradicación de *H. pylori*, la Tetraciclina y el

salicilato de bismuto no deben ser utilizados por su conocido riesgo de teratogenicidad y mortalidad perinatal respectivamente. La amoxicilina y metronidazol son categoría B y Claritromicina es categoría C.

## Constipación

La constipación es un síntoma frecuente entre las embarazadas con una prevalencia estimada de 11% a 30%<sup>15,16</sup>. Las causas asociadas incluyen un aumento de tiempo oro cecal, además de una disminución de la contractibilidad de la musculatura lisa intestinal, ambos hechos probablemente secundarios al aumento de la progesterona<sup>17</sup>.

El manejo inicial incluye el aumento del consumo de fibra a cantidades de 20 a 35 gr/día<sup>18</sup>. En pacientes que no respondan al incremento de fibra en la dieta, los fármacos utilizados se agrupan en agentes formadores de masa ("bulking"), laxantes osmóticos y laxantes estimulantes. Representantes de estas 3 categorías se encuentran en nuestro país (Tabla 4).

### Agentes formadores de masa

El suplemento de fibra con laxantes formadores de masa como Psyllium o Metilcelulosa

en dosis de 5 -10 gramos al día es considerado como seguro y a menudo efectivo, no hay efectos teratogénicos descritos. Su efecto laxante puede demorar 3 a 7 días y deben ser consumidos con adecuadas cantidades de agua. Su mayor efecto colateral es el desarrollo de distensión abdominal y meteorismo.

### Laxantes

Existen pocos estudios que evalúen el efecto de laxantes en constipación durante embarazo. Un metanálisis Cochrane<sup>19</sup> encontró que el extracto de Sen era más efectivo que los agentes formadores de masa para el manejo de constipación en embarazadas. Los agentes laxantes se subdividen en laxantes osmóticos o laxantes estimulantes.

Los laxantes osmóticos actúan por el incremento de agua retenida en intestino. Su utilidad no ha sido confirmada por estudios controlados, pero su uso en constipación es frecuente. En esta clase se incluyen Lactulosa, Sorbitol, PEG, sales que contienen magnesio y Fosfosoda. Los agentes nombrados no se absorben y su uso es considerado seguro durante embarazo. El PEG es considerado por algunos autores como el laxante ideal para ser usado durante el embarazo por ser efectivo, no

Tabla 4. Fármacos utilizados en el tratamiento de la constipación en embarazo

Fármaco	Categoría	Dosis	Disponible Chile
Agentes formadores de masa			
Psyllium	B	6-10 g/día	Sí
Metilcelulosa	B	5-10 g/día	Sí
Laxantes Osmóticos			
Lactulosa	B	15-30 ml/día	Sí
Sorbitol	B	15-30 ml/día	Sí
Polietilenglicol (PEG)	C	17-34 gr/día	Sí
Oxido de Magnesio	B	30-45 ml/día	Sí
Fosfosoda	NR*		Sí
Aceite mineral	X		Sí
Laxantes estimulantes			
Extracto de Sen	C	20 mg/día	Sí
Bisacodil	C	12 mg/día	Sí
Aloe	NR*		Sí
Picosulfato de sodio	¿?		Sí
Fenoltaleina	¿?		Sí
Aceite de Ricino	X		Sí

\* No recomendado

absorbible y bien tolerado<sup>20</sup>, los datos actuales son insuficientes para demostrar en forma concluyente si la absorción de PEG afecta al feto. (Categoría C). En relación a los laxantes con sodio en su formulación (Ej. Fosfosoda) no se ha demostrado un efecto teratogénico, pero si pueden producir cambios en la volemia que pueden ser riesgosos en el embarazo. El aceite mineral otro laxante osmótico debe ser evitado porque puede alterar la absorción de vitaminas liposolubles, pudiendo llevar a una coagulopatía neonatal y hemorragias<sup>21</sup>.

Los laxantes estimulantes se reservan para pacientes que no responden a las medidas ya mencionadas, ejercen su acción incrementando la secreción intestinal y estimulando la motilidad colónica, su efecto es más intenso y más rápido que los laxantes osmóticos. Dentro de los fármacos de este grupo el extracto de Sen sería de elección por los resultados de un estudio que demostró su eficacia en embarazadas y sin efecto teratogénico, por lo que es categoría C. El Aloe también tiene un efecto laxante, sin embargo, hay publicaciones que lo asocian a malformaciones, su uso en embarazo no se recomienda. El Aceite de ricino es un potente laxante estimulante de la secreción intestinal, que se asocia a estimulación de las contracciones y rotura uterina, por lo que esta prohibido su uso en embarazadas. Laxantes de uso frecuente en Chile como la fenoltaleína y picosulfato de sodio no están categorizados por la FDA y no hay publicaciones que avalen su uso seguro en embarazadas.

## Diarrea

La patogenia y diagnóstico diferencial de la diarrea aguda en embarazadas es similar a la de pacientes sin embarazo. En la mayoría de los casos la diarrea es autolimitada y causada por virus, bacterias y parásitos. Dentro de las causas no infecciosas, se incluyen la intolerancia a alimentos e ingestión de agentes osmóticos, así como trastornos funcionales. El manejo es fundamentalmente de soporte con corrección de pérdida de líquidos y electrolitos, sólo si persisten los síntomas deben usarse agentes antidiarreicos. Los fármacos potencialmente útiles son la loperamida, el difenoxilato con atropina, Kaolín Pectina y Rocecadotrilo (Tabla 5).

### Loperamida

Categoría B, es el fármaco de elección no se ha encontrado asociado a aumento de malformaciones congénitas, sólo un estudio lo relacionó con un menor peso de nacimiento (- 200 grs) en hijos de mujeres que recibieron Loperamida durante embarazo<sup>22</sup>.

### Difenoxilato con atropina

Antidiarreico no disponible en nuestro país se asocia a efectos teratogénicos en estudios en animales, no hay datos en humanos. Es categoría C<sup>23</sup>.

### Kaolín Pectina

Era considerado como el antidiarreico de elección por que no se absorbe y no atraviesa

**Tabla 5. Fármacos utilizados para diarrea en embarazo**

Fármaco	Categoría	Dosis	Comentarios
Loperamida*	B	10-25 mg 3 veces/día	Antidiarreico de elección en embarazo
Difenoxilato/Atropina	C	12,5 mg 2 veces/día	Debe ser evitado en embarazo
Kaolín Pectina*	C	12,5-25 mg 4 veces/día	No seguro si esta asociado a Bismuto
Rocecadotrilo*	¿?	100 mg 3 veces/día	No hay estudios que evalúen seguridad en embarazos

\* Disponible en Chile



la placenta, pero ha sido asociado a anemia ferropriva<sup>24</sup>, por lo cual su uso en embarazadas no se recomienda. El fabricante original de Kaolín Pectina lo reformuló el año 2003 adicionando salicilato de bismuto, que está prohibido en el embarazo (ver sección Enfermedad ulcerosa péptica).

### ***Rocecadotriilo***

Antidiarreico de reciente introducción al mercado nacional. Farmacológicamente corresponde a un inhibidor de encefalinasa intestinal, produce una prolongación del efecto antisecretor de las encefalinas, lo que lleva a una disminución de la secreción de agua y electrolitos a nivel del lumen intestinal. Existen numerosos estudios de seguridad en población tanto adulta como infantil, pero no hay estudios en mujeres embarazadas que avalen su uso en embarazo y lactancia<sup>25</sup>.

### **Síndrome de Intestino Irritable (SII)**

La presencia de síntomas que cumplan los criterios de ROMA III<sup>26</sup> para el SII es frecuente en mujeres en edad fértil. A la fecha no hay estudios de SII en mujeres embarazadas y por lo tanto no se conoce si el régimen terapéutico debe ser similar a las mujeres que no están embarazadas. Es importante destacar que varias de las medidas terapéuticas aplicadas en SII no han demostrado ser mejor que placebo y que esta patología no conlleva un riesgo vital. Así el manejo debe ser guiado por la seguridad terapéutica de las medidas a implantar.

Los aspectos sintomáticos a tratar son la constipación, diarrea y dolor presentes en esta patología, los dos primeros fueron desarrollados previamente.

Los fármacos a considerar son los siguientes: Tegaserod, antiespasmódicos, Antidepresivos tricíclicos y Inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS) (Tabla 6).

### ***Tegaserod***

Agonista de receptores 5-HT<sub>4</sub>, aprobado para uso en pacientes con SII variedad constipación. En estudios animales no se han observados efectos teratogénicos, no hay estudios controlados en humanos. Ha sido utilizado para el control de síntomas más severos en estos pacientes. Categoría B. Sin embargo, el Tegaserod fue retirado del mercado por la FDA y el Instituto de Salud Pública por efectos cardiovasculares adversos.

### ***Escopolamina y Mebeverina***

Son escasos los estudios animales o humanos para evaluar la eficacia y seguridad en el embarazo de los fármacos antiespasmódicos, por este motivo no se aconseja su uso en embarazo, a menos que la paciente no responda a otras medidas terapéuticas.

### ***Antidepresivos tricíclicos***

Amitriptilina, Nortriptilina e Imipramina, son fármacos frecuentemente utilizados en pacientes con SII. Todos son fármacos categoría D, ya que existen publicaciones que los asocian a defectos de extremidades en humanos y ani-

**Tabla 6. Fármacos utilizados para el síndrome de intestino irritable en embarazo**

<b>Fármaco</b>	<b>Categoría</b>	<b>Dosis</b>	<b>Comentarios</b>
Tegaserod	B	12 mg/día	Retirado del mercado
Escopolamina	C	0,25 mg c/6 hrs	Debe ser evitado en embarazo
Mebeverina	C		No seguro si esta asociado a Bismuto
Antidepresivos tricíclicos	C/D	Según fármaco específico	
Inhibidores selectivos de recaptación Serotonina	C/D	Según fármaco específico	No hay estudios que evalúen seguridad en embarazos

males<sup>27</sup>. Además el uso durante el embarazo se ha asociado a síntomas de privación en recién nacidos.

### ***Inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS)***

Existe información contradictoria en relación al potencial teratogénico de los ISRS, pero un estudio en 3.500 mujeres embarazadas mostró el doble de malformaciones en pacientes usuarias de Paroxetina *versus* otros antidepresivos (informe no publicado). Otros estudios han asociado a los ISRS con parto prematuro, y en lactantes distress respiratorio, cianosis al alimentarse<sup>28</sup>, bajo peso al nacimiento<sup>29</sup>, y convulsiones neonatales<sup>30</sup>. En suma los ISRS son fármacos categoría D.

### **Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)**

Existe una fuerte interdependencia entre Colitis ulcerosa, Enfermedad de Crohn y Embarazo. Es sabido que la mantención de la actividad de ambas enfermedades influye en el pronóstico del embarazo. La presencia de EII activa al momento de la concepción se ha asociado a un mayor riesgo de abortos espontáneos, y la presencia de EII activa durante el embarazo aumenta el riesgo de complicaciones como bajo peso al nacimiento y parto prematuro. En contraste las pacientes que no se

encuentran con su enfermedad activa durante el embarazo lo más probable es este transcurre sin complicaciones<sup>31</sup>. En términos generales la actividad de la enfermedad se correlaciona con la actividad existente al momento de la concepción. El embarazo en si no aumenta el riesgo de recaída en mujeres con enfermedad quiescente, sin embargo, si la enfermedad se encuentra activa al momento de la concepción es probable que se mantenga activa o empeore durante el embarazo<sup>32</sup>. La recaída en la Colitis Ulcerosa es más frecuente en el primer trimestre y en la Enfermedad de Crohn en el segundo trimestre y en el puerperio<sup>31,32</sup>. El objetivo principal es por lo tanto mantener la inactividad de la EII, para lo cual la mayoría de las pacientes debe mantener una medicación en forma continua. Los fármacos usados en EII se detallan en la Tabla 7.

### ***Aminosalicilatos***

El uso de Sulfasalazina en Colitis ulcerosa es de larga data y diferentes estudios en mujeres embarazadas han corroborado que no se asocia a un aumento de malformaciones, parto prematuro y bajo peso al nacimiento tanto para Sulfasalazina<sup>31-33</sup> como para Mesalazina<sup>34,35</sup>. Se debe si tener en cuenta el efecto antifolato de la Sulfasalazina y se debe suplementar con ácido fólico 2 mg al día a las mujeres embarazadas para evitar riesgo de defectos del tubo

**Tabla 7. Fármacos utilizados en la enfermedad inflamatoria intestinal en embarazo**

<b>Fármaco</b>	<b>Categoría</b>	<b>Dosis</b>	<b>Comentarios</b>
Sulfasalazina*	B	1-3 grs/día	Uso oral o tópico. Asociar folato 2 mg/día
Mesalazina*	B	1-3 grs/día	Uso oral o tópico
Corticosteroides*	B	Variable	
Budesonida*	C	9 mg/día	Uso en Crohn ileocólico. Sin estudios en mujeres embarazadas
Azatioprina/6 MP*	D	2-3 mg/kg (AZA) 1,2-1,6 m/kg (6MP)	Posible mínima teratogenicidad en humanos Uso sólo en casos refractarios
Metotrexato*	X		Contraindicado por teratogenicidad
Ciclosporina*	C	2-4 mg/kg	Puede causar RN bajo peso para edad gestacional Uso sólo en casos refractarios
Infliximab*	B	5-10 mg/kg ev	Seguro basado en datos limitados

\* Disponible en Chile



neural<sup>31,32</sup>. Los aminosalicilatos son Categoría B.

### **Corticoesteroides**

Los esteroides se utilizan en EII para inducir remisión y no son útiles para mantención de la remisión, por lo que deben usarse el menor tiempo posible. Para algunos autores los esteroides son seguros y los incluyen como categoría B. En otras revisiones, los esteroides se han asociado a riesgo de hendiduras orales, si se usan durante el primer trimestre del embarazo y los consideran como categoría C<sup>36</sup>.

La Budesonida, esteroide oral con poca actividad sistémica, se considera seguro en embarazo en comparación con otros corticoesteroides, pero no existen estudios controlados en mujeres embarazadas. Categoría C.

### **Azatioprina/6-Mercaptopurina**

En los pacientes con EII que son dependientes de esteroides y que no responden a los aminosalicilatos, el uso de agentes inmunomoduladores como la Azatioprina (AZA) o 6-Mercaptopurina (6-MP) es efectivo como terapia de mantención. Ambos fármacos son categoría D.

Estudios retrospectivos en embarazadas<sup>37,38</sup> indican que no existe un aumento del riesgo de malformaciones con el uso de AZA/6-MP, a diferencia de estudios animales que si demuestran efectos teratogénicos.

Se debe considerar que la biodisponibilidad de AZA (47%) y de 6-MP (16%) son bajas y en las primeras etapas de la vida del feto, este carece de la enzima Inositol pirofosforilasa que es necesaria para la conversión de AZA en 6-MP que es el metabolito activo<sup>39</sup>. Ambos hechos pueden proteger al feto del efecto tóxico de estos fármacos en el período de la organogénesis.

El uso de estos fármacos se justifica en embarazadas con EII para mantención de remisión, que no responden a otros fármacos orales o tópicos.

### **Metotrexato**

Inmunomodulador usado en casos de EII refractaria al tratamiento. Está prohibido en embarazadas por presentar claros efectos

teratogénicos con malformaciones craneofaciales y de extremidades. Categoría X.

### **Ciclosporina**

Su uso esta indicado en casos de Colitis ulcerosa fulminante. Sólo hay publicaciones de casos aislados en mujeres embarazadas, y parece ser una mejor opción terapéutica que la colectomía, la que presenta una mortalidad fetal cercana al 50%. La información de seguridad de Ciclosporina en embarazo se ha originado principalmente a partir de pacientes embarazadas que la utilizaban como terapia inmunosupresora, para evitar rechazo de trasplante de órganos. Un metanálisis de 15 estudios concluyó que la Ciclosporina no tendría un riesgo teratogénico humano importante<sup>40</sup>. Ciclosporina es catalogada en categoría C.

### **Infliximab**

Anticuerpo monoclonal anti TNF $\alpha$ , fue el primer agente biológico aprobado para uso en Enfermedad de Crohn refractaria a tratamiento o fistulizante y en Colitis ulcerosa refractaria a tratamiento.

En dos estudios de registro de seguridad de Infliximab en 5.800 pacientes con Enfermedad de Crohn, se incluyeron 162 mujeres embarazadas, con 106 nacimientos. En estas series no se observaron malformaciones fetales y la incidencia de complicaciones del embarazo no fue mayor que la población general. El Infliximab es un fármaco categoría B<sup>41,42</sup>.

### **Antibióticos de uso frecuente en gastroenterología**

El uso de antimicrobianos durante el embarazo por patologías gastroenterológicas se enmarca en casos de diarrea aguda que no responden a terapia de sostén o que se prolongan por más de una semana. También se incluyen los casos de parasitosis y antibióticos utilizados en la erradicación de *Helicobacter pylori*. Los antimicrobianos se muestran en la Tabla 8.

### **Albendazol**

Es un fármaco categoría C usada en tratamiento de microsporidiasis, cisticercosis, hel-

Tabla 8. Antimicrobianos de uso frecuente en gastroenterología

Fármaco	Categoría	Comentarios
Albendazol*	C	Evitar en primer trimestre
Amoxicilina*	B	Bajo riesgo
Quinolonas*	C	Potencial toxicidad en cartílagos Evitar en embarazo
Doxiciclina*	D	Teratogénico Contraindicado
Furazolidona*	C	Bajo riesgo
Metronidazol*	B	Bajo riesgo ¿Hendidura labial?
Rifaximina	C	Teratogénico en animales Sin estudios en humanos No disponible en Chile
Tetraciclina*	D	Teratogénico Contraindicado
Tinidazol*	C	Bajo riesgo
Sulfatrimetropin*	C	Teratogénico Evitar en embarazo
Vancomicina*	C	Bajo riesgo

\* Disponible en Chile

mintiasis e hidatidosis. Tiene efectos teratogénicos en animales, pero los antecedentes disponibles no demuestran un aumento de malformaciones en humanos<sup>43</sup>. La OMS promueve su uso para las helmintiasis en embarazo, pues esta parasitosis se asocia con significativa anemia durante el embarazo<sup>44</sup>.

#### **Amoxicilina**

Fármaco categoría B. Utilizado en erradicación de *H. pylori* como terapia de primera línea, no se ha asociado malformaciones en estudios humanos y animales.

#### **Doxiciclina/Tetraciclina**

Fármacos categoría D, usados como segunda línea en tratamiento de *Vibrio cholera*, *Campylobacter* y *Escherichia coli enteropatógena*. Ambos fármacos cruzan la placenta y quelan el calcio alterando el desarrollo óseo y dental del feto. Ambos no están indicados en embarazo.

#### **Furazolidona**

Fármaco categoría C. Utilizado como segunda línea en tratamiento de *G. duodenalis*.

Existen escasos datos en humanos, un estudio con 132 embarazadas expuestas a Furazolidona en el primer trimestre, no demostró malformaciones congénitas<sup>45</sup>.

#### **Metronidazol**

Fármaco categoría B. Usado en tratamiento del *Clostridium difficile*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia duodenalis*. Múltiples estudios demuestran la falta de teratogenicidad del metronidazol<sup>46,47</sup>. Sólo un estudio mostró un aumento de riesgo de hendidura labial en fetos expuestos a Metronidazol en 2° y 3° mes de embarazo<sup>48</sup>.

#### **Quinolonas**

Fármacos categoría C. Usado en infecciones por *E. coli*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia* y *V. cholerae*. Las quinolonas tienen

alta afinidad por los tejidos óseo y cartílago pudiendo causar artropatías en niños. Estudios en animales demuestran daño a nivel del cartílago. En un estudio controlado de 200 mujeres embarazadas expuestas a quinolonas no se encontró un aumento del riesgo de malformaciones congénitas<sup>49</sup>. En suma el riesgo parece ser bajo, pero frente a la posibilidad de alternativas, las quinolonas deben ser evitadas en embarazo.

### **Rifaximina**

Fármaco categoría C. Utilizado en manejo de cuadros diarreicos bacterianos. No disponible en la actualidad en nuestro país. La información disponible es escasa, pero los estudios en animales demuestran un leve mayor riesgo de teratogenicidad. No hay estudios en humanos<sup>50</sup>.

### **Tinidazol**

Fármaco categoría C. Utilizado como segunda línea en giardiasis y amebiasis. La información de teratogenicidad es limitada no encontrándose aumento de malformaciones congénitas. Se sabe que atraviesa placenta al comienzo del embarazo.

### **Sulfatrimetoprin**

Fármaco categoría C. Es utilizado como primera línea para el tratamiento de *Isospora* y *Cyclospora*. Tiene efectos antifolato. Estudios en humanos han mostrado un aumento de malformaciones congénitas, principalmente defectos cardiovasculares<sup>51</sup>. En base a estos datos el uso de Sulfametoprin debe ser evitado en embarazo.

### **Vancomicina**

Fármaco categoría C. Utilizado como terapia de segunda línea en colitis por *C. difficile* refractaria a tratamiento con Metronidazol. Estudios en humanos y animales no han demostrado efectos teratogénicos y es considerado de bajo riesgo en embarazo<sup>52</sup>.

## **Resumen**

El tratamiento de las enfermedades gastrointestinales en el embarazo, así como otras condiciones patológicas, representa un importante desafío

para los gastroenterólogos y obstetras. Nuevos medicamentos han sido desarrollados en el último tiempo y un adecuado conocimiento sobre los riesgos y beneficios de las diferentes drogas involucradas en el tratamiento de estas pacientes es muy importante. La clasificación de las drogas usadas en las enfermedades gastrointestinales, así como la evidencia disponible de los efectos de estos medicamentos durante el embarazo es analizada.

**Palabras claves:** Embarazo; farmacoterapia; enfermedades gastrointestinales.

## **Conflicto de intereses**

El autor declara no tener relación de investigación ni económica con laboratorios farmacéuticos.

## **Bibliografía**

- 1.- Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131: 283-311.
- 2.- Thukral C, Wolf J L. Therapy insight: drugs for gastrointestinal disorders in pregnant women. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 256-266.
- 3.- Koch K L, Frizzera C L. Nausea and vomiting during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 201-234.
- 4.- Sorensen H T, Nielsen G L, Christensen L, et al. Birth outcome following maternal use of metoclopramide. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 264-268.
- 5.- Atanackovic G, et al. The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine (Diclectin) for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 842-845.
- 6.- Einarson A, Maltepe C, Navioz Y. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy a prospective comparative study. *British Journal of Gynecology* 2004; 111: 940-943.
- 7.- Cappell M S. Gastric and duodenal ulcers during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 23: 263-308.
- 8.- Lindow S W, Regnell P, Sykes J, et al. An open-label multi-center study to assess the safety and efficacy of a novel reflux supplement in the treatment of heartburn of pregnancy. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 175-179.
- 9.- Magee L A, Inocencian G, Kambojt R, et al. Safety of first trimester exposure to histamine H2 blockers. A prospective cohort study. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1145-1149.
- 10.- Smallwood R A, Berlin R G, Catagnoli N, et al.

- Safety of acid suppressing drugs. *Dig Dis Sci* 1995; 40 (Suppl 1): 635-638.
- 11.- Kallen B A. Use of omeprazole during pregnancy- no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 63-68.
  - 12.- Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 269-275.
  - 13.- Wilton L V, Pearce G L, Martin R M, et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaeco* 1998; 105: 882-889.
  - 14.- Borum M L. Gastrointestinal diseases in women. *Med Clin North Am* 1998; 82: 21-50.
  - 15.- Greenhalf J O. Laxatives in the treatment of constipation in pregnant and breast-feeding mothers. *Practitioner* 1973; 210: 259-263.
  - 16.- Levy N. Bowel habit in pregnancy. *Digestion* 1971; 4: 216-222.
  - 17.- Lawson M. Gastrointestinal transit time in human pregnancy: prolongation in the second and third trimesters followed by postpartum normalization. *Gastroenterology* 1985; 89: 996-999.
  - 18.- Marlett J A. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 993-1000.
  - 19.- Jewell D J. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2) CD001142.
  - 20.- Tytgat G N, Heading R C, Muller-Lissner S, et al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy a consensus meeting, *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 291-301.
  - 21.- Hasler W L. The irritable bowel syndrome during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 385-406.
  - 22.- Einaron A, Mastroiacovo P, Arnon J, et al. Prospective, controlled, multicentre study of loperamide in pregnancy. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 185-187.
  - 23.- Black R A, Hill D A. Over-the-counter medications in pregnancy. *Am Fam Physician* 2003; 67: 2517-2524.
  - 24.- Patterson E C, Staszak D J. Effects of geophagia (kaolin ingestion) on the maternal blood and embryonic development in the pregnant rat. *J Nutr* 1977; 107: 2020-2025.
  - 25.- Farthing M J. Antisecretory drugs for diarrheal disease. *Dig Dis* 2006; 24 (1-2): 47-58.
  - 26.- Mearin F. Irritable bowel syndrome: new Roma III criteria. *Med Clin (Barc)* 2007; 128 (9): 335-343.
  - 27.- Briggs G G, Freeman R Y, Yaffe S J. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Williams And Wilkins 2002.
  - 28.- Chambers C D, Johnson K A, Dick L M, et al. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996; 335: 1010-1015.
  - 29.- Hendrick V, Smith L M, Suri R, et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 812-815.
  - 30.- Sanz E J, De-las-Cuevas C, Kiuru A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome a database analysis. *Lancet* 2005; 365: 482-487.
  - 31.- Alstead E M, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gut* 2003; 52: 159-161.
  - 32.- Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 79-85.
  - 33.- Norgard B, Czeizel A E, Rockenbauer M, et al. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 483-486.
  - 34.- Diav-Citrin O, Park Y H, Veerasantharam G, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998; 114: 23-28.
  - 35.- Norgard B, Fonager K, Pedersen L, et al. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy a Danish cohort study. *Gut* 2003; 52: 243-247.
  - 36.- Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías M L. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts a case-control study. *Teratology* 1998; 58: 2-5.
  - 37.- Present D, et al. 6-mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 11: 641-649.
  - 38.- Alstead E M, et al. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 443-446.
  - 39.- Polifka J E, Friedman J M. Teratogen update azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology* 2002; 65: 240-261.
  - 40.- Bar Oz B, Hackman R, Einaron T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy a meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71: 1051-1055.
  - 41.- Lichtenstein G, Cohen R D, Feagan B G, et al. Safety of infliximab in Crohn's disease data from the 5000-patient TREAT Registry. *Gastroenterology* 2004; 126: A54.
  - 42.- Katz J A, Antoni C, Keenan C F, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2385-2392.
  - 43.- Gyapong J O, Chinbuah M A, Gyapong M. Inadvertent exposure of pregnant women to ivermectin and albendazole during mass drug administration for lymphatic filariasis. *Trop Med Int Health* 2003; 8: 93-101.
  - 44.- Torlesse H, Hodges M. Albendazole therapy and reduced decline in haemoglobin concentration during pregnancy (Sierra Leone). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 195-201.
  - 45.- Heinonen O P, Slone D, Shaprio S. The action of furazolidone on pregnancy. *J Endocrinol* 1997; 15: 355-359.
  - 46.- Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al. Safety of

- metronidazole in pregnancy a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 25-29.
- 47.- Caro-Paton T, Carvajal A, Martín de Diego I, et al. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 179-182.
- 48.- Czeizel A E, Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 322-7.
- 49.- Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1336-1339.
- 50.- Bertoli D, Borelli G. Teratogenic action of Rifaximin in the rat and rabbit and its effect on perinatal development in the rat. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1984; 60: 1079-1085.
- 51.- Czeizel A E, Rockenbauer M, Sorensen H T, et al. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides a population based case-control study. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 637-646.
- 52.- Reyes M P, Ostrea Jr E M, Cabinian A E, et al. Vancomycin during pregnancy does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant?. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 977-981.

---

Correspondencia a:  
Dr. Luis Álvarez López  
Santos Dumont 999. Santiago  
Fono: 9788353  
E-mail: lalvarezl@yahoo.com