

## Comentarios

## Uso de medicamentos en mujeres en edad fértil: a propósito de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Dres. Gustavo Izbizky\* y Lucas Otaño\*

Desde el episodio de la talidomida, existe gran preocupación a nivel del público, los profesionales y las autoridades regulatorias, respecto del uso de medicamentos en mujeres de edad reproductiva y en las embarazadas en particular. La mayor parte de los estudios indican que alrededor del 60%-70% de las mujeres consumen tres o más medicaciones durante el embarazo. Las más frecuentes son analgésicos, antieméticos, vitaminas, cafeína y antibióticos. A éstas debemos agregar tabaco y alcohol. Muchas mujeres que se embarazan sin planearlo (alrededor del 50% de los embarazos en EE.UU. y 70% en nuestro medio), están tomando algún medicamento. Asimismo, hay un mayor número de mujeres con enfermedades crónicas que se embarazan y, por lo tanto, deben recibir medicamentos para sus afecciones.

En este contexto, los laboratorios que desarrollan los fármacos, nunca prueban los productos en mujeres embarazadas antes de lanzarlos al mercado y los rotulan con frases ambiguas que generan ansiedad, desconcierto, preocupación y conflictos.

Una pregunta central para cualquier médico que asiste a mujeres en edad reproductiva es: ¿cuán segura es una determinada medicación en una mujer embarazada o que pueda quedar embarazada?

Cómo definir un efecto teratogénico sobre el feto es uno de los problemas centrales en teratología, donde abunda la imprecisión terminológica. Se denomina teratogénesis a la evidencia de disgenesia de los diferentes órganos, manifestada como malformaciones estructurales y teratógenos, a los agentes capaces de provocarlas. Sin embargo, suelen omitirse una serie de efectos adversos embriofetales y en el neonato (aborto, retardo de crecimiento, síndromes de abstinencia, pigmentación, íleo meconial, aplasia medular, retraso madurativo, anomalías conductuales) capaces de ser provocados por los teratógenos. Existen en el mercado aproxi-

madamente 90.000 productos químicos y sólo alrededor de 3.000 han sido evaluados con respecto a su toxicidad reproductiva. Esto implica que desconocemos qué pasa con la mayoría de estas sustancias. De esos 3.000 químicos evaluados, entre 500 y 1.000 son teratógenos en animales. Si el cociente entre compuestos seguros y no seguros es el mismo entre los evaluados (1:3-1:6) que entre los no evaluados, esto significa que entre 15.000 y 30.000 compuestos podrían ser potenciales teratógenos.

La información que dispone el médico se basa en dos pilares. Uno, los experimentos en animales con altas dosis de un compuesto, en diferentes modelos experimentales y que son de difícil interpretación clínica. El otro es la epidemiología, que se nutre de los sistemas de vigilancia, los registros de estudios epidemiológicos de mujeres expuestas inadvertidamente, de registros mantenidos por los patrocinantes y de estudios observacionales. La permanencia prolongada en el mercado no es buena evidencia de ausencia de riesgo; por ejemplo, la fenitoína estuvo 30 años antes de que se describieran sus efectos teratogénicos. Otro ejemplo es la paroxetina, sobre la cual la FDA (Food and Drug Administration), después de varios años en el mercado, ha manifestando el riesgo de la exposición durante el primer trimestre.

Un estudio recientemente publicado, que merece comentarse en detalle por las importantes implicancias que tiene, se refiere a la ingesta de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en el primer trimestre del embarazo.<sup>1</sup> El uso de estos fármacos durante el segundo trimestre se puede asociar a oligoamnios, restricción del crecimiento fetal, hipoplasia pulmonar, alteraciones del desarrollo del cráneo e hipotensión, insuficiencia renal neonatal y muerte.

En estudios publicados hasta la fecha sobre exposiciones maternas durante el primer trimestre no se habían descrito asociaciones con malformaciones congénitas, aunque el número de pacientes evaluados era escaso.

Mediante el uso de la base de datos donde se registran detalladamente las prescripciones de medicamentos del Estado de Tennessee, Cooper y

\* Servicio de Obstetricia, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dr. Gustavo Izbizky

gustavo.izbizky@hospitalitaliano.org.ar

col. evaluaron el riesgo de malformaciones congénitas mayores en un grupo de 209 niños a cuyas madres se les prescribió un ECA durante el primer trimestre (excluyendo como confundidor a las mujeres diabéticas); se utilizó como grupo de comparación 202 niños expuestos a otros antihipertensivos y 29.096 niños no expuestos a antihipertensivos durante el embarazo.

El 8,6% de las mujeres expuestas a ECA tuvieron neonatos con malformaciones mayores, un riesgo tres veces superior al de la población no expuesta. El exceso de malformaciones se debió fundamentalmente a anomalías cardiovasculares (RR 3,72 IC 95% 1,89-7,30) y del sistema nervioso central (RR 4,39 IC 95% 1,37-14,02). En cambio, los fetos expuestos a otros antihipertensivos no mostraron un incremento del riesgo respecto a los no expuestos (RR 0,66 IC 95% 0,25-1,75). Un análisis post hoc de los datos encontró un aumento de la incidencia de malformaciones renales en los niños expuestos a ECA (RR 9,32 IC 95% 1,79-48,5), aunque el número de casos evaluados fue escaso.

Como la mayoría de los diseños observacionales, las cohortes que analizan las exposiciones fetales a potenciales teratógenos, adolecen de algunos problemas y sesgos que deben tenerse en cuenta al analizar los resultados. Una es la falla en identificar en forma precisa la ventana y las características de la exposición (dosis, vía, etc.). Otro problema frecuente es el efecto de confundidores importantes. Aun así y tal como lo expresa J. M. Friedman en la

Editorial que acompaña este artículo,<sup>2</sup> este es un trabajo exploratorio de gran interés en el campo de la teratología humana. Es el primer aporte respecto de los riesgos de la exposición a ECA luego del primer trimestre y la información provista debe tenerse en cuenta en el asesoramiento de una mujer en edad reproductiva.

Igualmente, queda claro que se necesitan nuevas investigaciones para determinar las características y magnitud del efecto de tal exposición.

Se requieren fármacos seguros para el embarazo y los obstáculos para una buena vigilancia posventa son la resistencia de las autoridades a solventar tales actividades y el desinterés de la industria, más que por aspectos éticos, por motivos económicos.

Para concluir, merecen remarcar tres puntos: la importancia de la planificación familiar, especialmente en mujeres con enfermedades crónicas; en segundo lugar, la oportunidad que el asesoramiento preconcepcional brinda para la prevención primaria de defectos congénitos y la optimización del resultado perinatal y en tercer lugar, la necesidad de una prescripción medicamentosa conciente y responsable en mujeres en edad reproductiva. ■

## REFERENCIAS

1. Cooper WO, Hernández-Díaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, May K, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006; 354(23):2443-51.
2. Friedman JM. ACE inhibitors and congenital anomalies. *N Engl J Med.* 2006; 354(23):2498-500.