

MEDICAMENTOS Y EMBARAZO. RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

Joan Costa Pagès. Médico y farmacólogo clínico
Miembro de la Comisión de Información Terapéutica.
Servei Català de la Salut

Resumen

Durante el embarazo la mayoría de mujeres toman medicamentos, ya sea prescritos o como automedicación. El consejo sobre el uso de fármacos antes y/o durante el embarazo constituye un verdadero reto. Los estudios de utilización constatan un uso importante de medicamentos entre las mujeres embarazadas. Los defectos congénitos son de causa desconocida, y es la exposición a sustancias químicas, entre las que se encuentran los fármacos, la causa que produce malformaciones en menos del 1% de los casos. Un asesoramiento detallado puede permitir equilibrar el riesgo de tomar un medicamento contra el riesgo de no tomarlo y dejar de tratar una patología. Los consejos necesitan adaptarse a la persona, a su problema de salud y a la etapa de gestación, pero se ven obstaculizados por la falta de datos de seguridad sobre los fármacos en el embarazo y el puerperio y la falta de unas clasificaciones de riesgo detalladas. La evaluación de la relación beneficio-riesgo durante el embarazo no es estática y evoluciona según como lo hace el embarazo y el conocimiento. La información sobre la seguridad de los fármacos se completará a corto plazo con datos de registros de uso, lo que permitirá una información más actualizada. El consejo sobre el tratamiento de una embarazada puede requerir la participación de equipos multidisciplinares (médico de atención primaria asesorado por el ginecólogo, pediatra y otros profesionales de la salud) para evaluar su idoneidad y seguridad según las características de la mujer y de un medicamento concreto durante una determinada etapa del desarrollo del feto.

Palabras clave:

Embarazo, categoría de riesgo (medicamentos durante el embarazo) y malformaciones.

Introducción

Generalmente, cuando una embarazada toma un fármaco, ella y su futuro hijo pueden estar expuestos a algún riesgo. Algunos de los efectos de la exposición serán beneficiosos, mientras que otros pueden ser lesivos para uno de ellos o para los dos.¹

Durante el embarazo una mujer se puede tratar por tres circunstancias: condiciones médicas preexistentes, enfermedades concomitantes y afecciones inducidas por el mismo embarazo.

El consejo de “consulte a su médico / farmacéutico antes del uso del medicamento”, conlleva una serie de consultas a médicos generales, obstetras, médicos especialistas y farmacéuticos. Sin embargo, muchos de los profesionales no tienen sus conocimientos actualizados para sopesar los beneficios y riesgos de prescribir -o no prescribir- varios tratamientos en diferentes circunstancias.

En general, se sabe poco del riesgo de los efectos adversos de los fármacos durante el embarazo y, en concreto, del riesgo de malformaciones. Con la información básica, es posible desarrollar una aproximación práctica que permite al profesional prevenir estos efectos adversos, mientras facilita el tratamiento necesario para la madre o el futuro hijo y, al mismo tiempo, tratar esta incertidumbre.

El BIT ya había publicado dos números dedicados a esta temática.^{2,3} En este número se pretende actualizar los conocimientos en el uso de medicamentos durante el embarazo.

A continuación se resumen los retos que supone el consejo sobre el tratamiento farmacológico antes y/o durante el embarazo.⁴

Reto 1: asesoramiento preconcepcional

Potencialmente es el más beneficioso. Se debe ofrecer a todas las mujeres como parte de la atención médica de rutina. El objetivo es que las mujeres tomen la dosis eficaz más baja de los fármacos menos tóxicos durante el período más corto para mantener su condición patológica bajo control y conseguir el mejor resultado posible del embarazo. Las posibilidades son: **el incremento de la medicación** (p. ej. control más estricto de la glucemia), **la retirada del tratamiento** (p. ej. estatinas en la hipercolesterolemia) y los medicamentos no imprescindibles, si es posible (p. ej. antihistamínicos en la rinitis), y otras veces **la sustitución** por medicamentos alternativos (p. ej. sustituir el ácido valproico por otro antiepiléptico).

La ventaja del asesoramiento preconcepcional es que la medicación se puede interrumpir de forma controlada (p. ej. no es deseable detener un anticancerígeno o un antidepressivo repentinamente) y la efectividad del nuevo tratamiento se puede evaluar antes del embarazo. Es importante que la mujer no tome el medicamento potencialmente más teratogénico durante el primer período de la organogénesis cuando el feto es más vulnerable y la mujer puede no saber que está embarazada. Un inconveniente es que en mujeres con patología previa, el momento del embarazo no es planificado en un 40% los casos.⁴

Reto 2: cumplimiento y concordancia

La participación de las mujeres en las reflexiones sobre su tratamiento es más importante cuando se prescribe durante el embarazo que fuera de él. Alrededor de un tercio de las mujeres embarazadas recibirán prescripciones para medicamentos diferentes a las vitaminas, pero tan sólo alrededor de la mitad toman su tratamiento prescrito y la mayoría de las otras no informan a sus médicos sobre su decisión de no tomar la medicación.⁴

Las mujeres embarazadas suelen estar principalmente preocupadas por los riesgos de tomar medicación, y es importante recalcar los riesgos de no tomar el medicamento. Una patología no tratada no sólo puede poner en peligro la salud de la madre, sino también la del bebé (p. ej. las crisis tonicoclónicas generalizadas repetidas en la madre ponen a la madre en riesgo de lesión y muerte súbita y también se asocian con un menor cociente de inteligencia verbal en el niño).

Apesar del aumento de preocupación sobre los efectos nocivos de los medicamentos con receta, el consumo de medicamentos sin prescripción médica y remedios a base de hierbas durante el embarazo está aumentando, posiblemente porque las mujeres asumen que estos son más seguros. Los analgésicos menores como el ibuprofeno, de amplio uso y presente en todos los botiquines, puede interferir en la implantación, reducir la función renal del feto y disminuir el volumen de líquido amniótico.⁴

Reto 3: evidencia limitada sobre la seguridad de los medicamentos

Falta de datos de seguridad claros de la mayoría de los compuestos en el embarazo.

Los prescriptores deben ser conscientes de que las clasificaciones de riesgo son subjetivas: sólo una cuarta parte de 236 medicamentos comunes se colocan en la misma categoría de riesgo en EEUU y Suecia.⁴

Reto 4: la biología del feto

La asignación estricta de clasificaciones de seguridad a los medicamentos queda limitada aún más por el genotipo de la madre y el feto y los cambios de su biología. Tan sólo un pequeño número de fetos que están expuestos a un teratógeno conocido o sospechoso manifiestan algún efecto adverso (p. ej. menos del 10% de los niños expuestos a fenitoína tienen malformaciones estructurales). Se cree que la actividad codificada genéticamente de enzimas involucradas en el metabolismo de la fenitoína es importante en la determinación de este riesgo. Los niños con niveles más bajos de actividad epóxido hidroxilasa tienen mayor riesgo de desarrollar el síndrome fetal por hidantoína. Se cree que los bajos niveles de enzima provocan mayores concentraciones de metabolitos óxido reactivos, que pueden afectar negativamente a la reparación del ADN o la estabilidad del ARN.⁴

Reto 5: la fisiología cambiante de la madre

El cuerpo de una mujer gestante sufre numerosos cambios que pueden influir en la farmacocinética y la farmacodinámica de la medicación tomada. Estos cambios fisiológicos y el aumento del peso pueden influir en la absorción del fármaco, distribución, metabolismo y/o excreción, así como en los efectos terapéuticos y tóxicos de un fármaco.⁴

Reto 6: el papel de la placenta en la exposición al fármaco fetal

Se pensaba que el feto vivía en un refugio seguro, protegido de agresiones ambientales e infecciosas. Sabemos que esto no es cierto. Los medicamentos se difunden lentamente de la madre al feto, lo contrario también es cierto, y los fármacos y sus metabolitos pueden permanecer en el sistema fetal. En general, las propiedades mecánicas y fisiológicas de la placenta parecen trabajar en conjunto para reducir al mínimo la exposición fetal a los fármacos, aunque en algunos casos pueden acumularse, como también sus metabolitos tóxicos.⁴

Datos epidemiológicos relevantes

Durante el embarazo el consumo de fármacos es frecuente, a menudo por prescripción médica y en ocasiones por automedicación. Los analgésicos, antieméticos, vitaminas y antibióticos son unos de los

Tabla 1. Estudios de utilización de medicamentos durante el embarazo

Año/s	Hallazgos
1989-1992 ⁷	Con datos del estudio OECM (Occupational Exposures and Congenital Malformations) a partir de seis registros europeos de anomalías congénitas. Las madres se entrevistaron después del parto sobre las exposiciones durante el embarazo, incluyendo el uso de fármacos. El análisis del consumo de fármacos tuvo en cuenta sólo las 1.134 madres control de los recién nacidos sanos, y se centró en el primer trimestre del embarazo: un 36,2% utilizaron al menos un fármaco durante el primer trimestre (excluyendo vitaminas y minerales). Esta tasa varió de 22,5% en Glasgow al 50,3% y 44,2% en los centros franceses. Los usos por clases fueron: antiinfecciosos 12,3%, antieméticos 10,6% y por amenaza de aborto 5,5%. Se observaron importantes variaciones entre países, que reflejaban diferentes actitudes/prácticas médicas en el consumo de fármacos.
1991 ⁸	Promovido por la Organización Mundial de la Salud en 22 países, el 86% de las gestantes recibían una media de 2,9 medicamentos.
1991 ⁹	Estudio multicéntrico en España, mostró que el 92,4% de las gestantes recibían algún medicamento durante el embarazo (45% tres o más fármacos).
1996-1997 ¹⁰	El Proyecto Pegasus, en Alemania, demostró que el 84% de las gestantes habían recibido al menos un medicamento durante el embarazo (59% por prescripción médica y 14% para automedicación, y en el resto esto era desconocido).
2014 ¹¹	Estudio multinacional transversal, llevado a cabo en Europa, América del Norte y del Sur y Australia. Cuestionario anónimo en línea por web dentro del período de octubre de 2011 hasta febrero de 2012. Su objetivo era evaluar los patrones de uso y sus factores asociados, con énfasis en el tipo de medicamento utilizado y su indicación. Se incluyeron 9.459 mujeres, de las cuales el 81,2% registró el uso de al menos un medicamento (con receta o de venta libre) durante el embarazo. El uso de medicamentos de venta libre se produjo en un 66,9% de los embarazos, mientras que el 68,4% y el 17% de las mujeres reportaron el uso de al menos un medicamento para el tratamiento de enfermedades agudas y trastornos crónicos, respectivamente. Las enfermedades y tipos de medicamentos por indicación variaban entre regiones, especialmente en relación con las infecciones del tracto urinario, la depresión o los aerosoles nasales de venta libre. Las mujeres de mayor edad o de menor nivel educativo, amas de casa o mujeres con un embarazo no planificado, eran las que más a menudo registraban el uso de medicamentos para trastornos crónicos. Las mujeres inmigrantes fueron menos propensas a reportar el uso de medicamentos para trastornos crónicos durante el embarazo que las no inmigrantes.

fármacos preferentemente más consumidos.^{5,6} En la tabla 1 se resumen algunos estudios de utilización de medicamentos durante el embarazo.

En un análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECCEM (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones congénitas) entre 1980 y 2010, demostró que del total de niños estudiados (2.648.286), el 1,49% (39.434) sufrieron defectos congénitos detectados en los tres primeros días de vida. De éstos sólo se atribuyeron a medicamentos 69 casos (0,17%).¹² Esto concordaría con las cifras definidas por una guía de la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA), en la que se afirma que, en general, la mayoría de los defectos congénitos son de causa desconocida, y es la exposición a sustancias químicas, entre las que se encuentran los fármacos, la causa que produce malformaciones en menos del 1% de los casos.¹³

El tiempo de exposición al fármaco, la dosis, así como la frecuencia con que se administra son factores a considerar. Los agentes teratógenos poseen un umbral por debajo del cual no se producen efectos adversos. Al contrario, casi todas las exposiciones pueden ser perjudiciales para el feto si la dosis es suficientemente alta, aunque que tan sólo sea a través de la toxicidad causada en la madre.¹³ Tal como se ha comentado en los retos 4, 5 y 6 de la introducción, las variaciones interindividuales deben ser tenidas en cuenta.

En la tabla 2 se explicitan las posibles consecuencias de la exposición intrauterina de medicamentos sobre el embrión/feto en función del momento en que se produce.

Categorías de riesgo. Consideraciones

Existe poca experiencia sobre el uso y los efectos adversos de la mayoría de fármacos durante el embarazo y, además, la accesibilidad a la información disponible resulta difícil.

Se han creado sistemas de clasificación del riesgo en varios países (EEUU, Australia y Suecia) para informar y advertir sobre el consumo de fármacos durante el periodo gestacional, pero estas clasificaciones contienen ambigüedades que a menudo son difíciles de interpretar y de utilizar con precisión.¹⁴ Como ejemplo, véase la tabla 3.

Recientemente, se ha puesto en evidencia la falta de concordancia de estos sistemas con respecto a la clasificación los medicamentos.¹⁵ De un total de 270 medicamentos, 260 tenían una categoría para el embarazo según la FDA y 245 en el sistema ACPM. 232 fármacos tenían una categoría para el embarazo definida por ambas clasificaciones (FDA y ACPM). Tan sólo el 70,2% de ellos estaban en la misma categoría.

Taula 2.**Posibles consecuencias de la exposición intrauterina de medicamentos sobre el embrión/feto¹**

1º trimestre (embrión hasta la 8ª semana y fetos de la 9ª al final)	2º y 3º trimestre (feto)	Periparto y recién nacido
<p>Desde la concepción hasta el día 12 Embrión sujeto al principio “todo o nada”, o bien el embrión se afecta por el fármaco, se detiene el desarrollo y se elimina del cuerpo materno, o no se afecta y el embarazo sigue. Hasta que la implantación no es completa, el riesgo de afectación del embrión por un agente externo es bajo.</p> <p>Los días 12 al 56 del embarazo Riesgo de anomalías morfológicas (teratogenia). Se supone que la estructura molecular del fármaco interfiere con los mensajeros químicos que controlan el desarrollo secuencial de los órganos. La afectación dependerá de si la exposición tiene lugar en una fase susceptible de un determinado órgano.</p>	<p>Trastornos del desarrollo y disfunción de órganos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maduración defectuosa de los órganos (p. ej. SNC, sistema reproductivo). - Alteraciones efectos adaptativos del feto (p. ej. cierre prematuro del ductus arteriosus). - Disfunción temporal o permanente de un órgano (p. ej. insuficiencia renal). - Retraso de crecimiento. - Cáncer de desarrollo tardío. - Trastornos en el desarrollo psicomotor, intelectual o social (efectos del ácido valproico). 	<p>Complicaciones del parto y toxicidad neonatal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interferencia con el parto (p. ej. AINE retrasan el parto por la inhibición de las prostaglandinas), aumento del riesgo de hemorragias. - Cualquier fármaco absorbido por el feto justo antes del parto puede persistir en los tejidos del recién nacido. El recién nacido puede estar expuesto durante varios días o semanas según su tiempo de semivida. - Una vez que el fármaco se ha eliminado, riesgo de síntomas de abstinencia (p. ej. benzodiazepinas, opioides, ISRS). <p>Posteriormente al nacimiento</p> <p>Efectos no aparentes al nacimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Malformaciones internas. - Carcinogénesis años posteriores. <p>Dificultad en demostrar relación causa-efecto.</p>

El sistema de la FDA (véase la tabla 3) ha sido ampliamente criticado por los expertos y se ha calificado de confuso, simple y de no ser un reflejo de nuevos estudios y conocimientos médicos.¹ A pesar de ser diferentes categorías, una paciente tratada con un fármaco de la categoría C asume el mismo riesgo que si fuera tratada con uno de la categoría D. En este sistema de clasificación, al igual que en otros, se obvia el periodo de exposición al fármaco y, además, hay que tener en cuenta que los estudios en animales son orientativos, pero no extrapolables a la especie humana.¹

En mayo de 2008, la FDA manifestó la necesidad de establecer cambios en las fichas técnicas de los medicamentos para mejorar la calidad de éstas sobre la información de los fármacos durante el embarazo. Propuso sustituir este sistema de clasificación por un nuevo formato que diera una información más detallada sobre el riesgo para la madre, el desarrollo del feto y la lactancia, así como una discusión sobre los riesgos que incluyera información sobre los registros de exposición durante el embarazo.¹⁶

En diciembre de 2014, la FDA impulsó este cambio mediante la *Pregnancy and Lactation Labeling Rule*. Esta propugna una mejor información a la hora de tomar decisiones para la prescripción en el embarazo y lactancia, así como proporcionar una información más precisa, pero curiosamente no incluirá los medicamentos sin prescripción médica.¹ Esta regulación entrará en vigor a partir del 30 de junio de 2015.¹

El sistema del ACPM (ver tabla 3) reemplazó en 2010 al *Australian Drug Evaluation Committee* (ADEC). Está

integrado por 7 categorías (A, B1, B2, B3, C, D y X) y aunque es similar al de la FDA difiere en ciertos aspectos como la falta de jerarquía en su estructura.^{15,2}

En un estudio publicado en el año 2000, ya se hacía hincapié en que tan sólo el 26% de los 236 fármacos comunes a los 3 sistemas (FDA, ADEC, previo al del ACPM y, por tanto, ya en desuso y FASS -*Swedish Catalogue of Approved Drugs*-) fueron clasificados en la misma categoría. Dejaba claro la limitación de la utilidad y la fiabilidad de los sistemas de clasificación de riesgo.²¹ Aspecto que se ha visto confirmado por las modificaciones llevadas a cabo por la FDA.

Como colofón y en esta línea hay que destacar que actualmente la ficha técnica constituye una fuente básica de información para este tipo de prescripción.

¿Son correctas las precauciones que habitualmente se toman a la hora de prescribir fármacos en mujeres gestantes?

La mayoría de los prescriptores y una parte de los usuarios de fármacos están familiarizados con las precauciones que se indican en relación con su consumo durante el primer trimestre del embarazo. Estas advertencias se introdujeron después de la catástrofe de la talidomida en la década de los años sesenta. Sin embargo, limitar el ejercicio de precaución a los primeros 3 meses de embarazo puede ser insuficiente. En primer lugar, porque los productos químicos pueden afectar a cualquier etapa de desarrollo prenatal o postnatal; y, en segundo lugar, porque cuando una mujer se entera de que está

Tabla 3. Clasificación del riesgo de la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA) y Advisory Committee on Prescription Medicines de Australia (ACPM)

Categoría	Descripción FDA	Descripción ACPM
A	Estudios comparativos adecuados no han demostrado en gestantes un riesgo aumentado para el feto durante el primer trimestre (no evidencias de riesgo en trimestres posteriores). Considerado usualmente seguro.	Fármacos administrados a un gran número de embarazadas y mujeres en edad fértil. No se ha observado aumento probado de la frecuencia de malformaciones u otro efecto nocivo, directo o indirecto, sobre el feto.
B	Estudios de reproducción en animales no han demostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios comparativos adecuados en embarazadas. Estudios en animales han demostrado efectos adversos, pero estudios comparativos adecuados en mujeres gestantes no han podido encontrar riesgo para el feto en cualquiera de los trimestres. Se acepta su uso durante el embarazo.	<p>B1 Fármacos administrados a un número limitado de embarazadas y mujeres en edad fértil. No se ha observado aumento de la frecuencia de malformaciones u otro efecto nocivo, directo o indirecto, sobre el feto. Estudios en animales no han evidenciado un incremento en la aparición de daño fetal.</p> <p>B2 Fármacos administrados a un número limitado de embarazadas y mujeres en edad fértil. No se ha observado aumento de la frecuencia de malformaciones u otro efecto nocivo, directo o indirecto, sobre el feto. Estudios en animales son inadecuados o insuficientes, pero los datos disponibles no han evidenciado un incremento en la aparición de daño fetal.</p> <p>B3 Fármacos administrados a un número limitado de embarazadas y mujeres en edad fértil. No se ha observado aumento de la frecuencia de malformaciones u otro efecto nocivo, directo o indirecto, sobre el feto. Estudios en animales han evidenciado un incremento en la aparición de daño fetal. El significado de estos datos en humanos es incierto.</p>
C	Estudios de reproducción en animales han demostrado efectos adversos en el feto y no existen estudios comparativos en embarazadas, pero los beneficios potenciales pueden justificar el uso en mujeres gestantes a pesar de su riesgo.	Fármacos, que dado su efecto farmacológico, han causado o son sospechosos de causar efectos nocivos en el feto humano o recién nacido sin causar malformaciones. Estos efectos pueden ser reversibles.
D	Existe evidencia positiva de daño fetal en humanos a partir de datos de investigación, estudios comparativos u observacionales, pero los beneficios potenciales pueden justificar su uso en mujeres gestantes pese a su riesgo.	Fármacos sospechosos que causan o se espera que causen un incremento de malformaciones en el feto humano o daños irreversibles. Estos fármacos también pueden producir efectos adversos.
X	Estudios en animales o humanos han demostrado anomalías fetales y/o existe evidencia positiva de daño fetal en humanos, y el riesgo potencial supera claramente los posibles beneficios. Contraindicado durante el embarazo.	Fármacos que dado el alto riesgo de daño permanente en el feto no deben utilizarse durante el embarazo o ante una posibilidad de que los haya.

embarazada, el proceso de organogénesis ya ha comenzado desde hace mucho tiempo (por ejemplo, el tubo neural se ha cerrado). Por tanto, el futuro hijo ya podría haber sido inadvertidamente expuesto al tratamiento de la madre durante el inicio del periodo embrionario.²

Se debe considerar también que los efectos adversos de los productos farmacéuticos sobre el desarrollo incluyen no sólo las malformaciones, sino también la limitación del crecimiento, la muerte fetal y los defectos funcionales en el recién nacido.²²

¿Cuáles son las malformaciones más frecuentes y con qué medicamentos y/o sustancias ocurren?

En la tabla 4 se listan los productos medicinales, químicos y drogas de abuso con potencial embrión/fe-totóxico probado en humanos.

¿Cuáles serían las consideraciones a tener en cuenta ante la prescripción a una mujer en edad fértil o gestante?

Las siguientes reglas generales son aplicables en lo referente a la prescripción de medicamentos:

- Las mujeres en edad reproductiva deben ser preguntadas, antes de la prescripción de medicamentos, sobre la posible presencia de un embarazo, que a pesar de no ser detectado es posible, o si están planeando uno. En el momento en que una mujer se entera de que está embarazada, la organogénesis ya ha progresado sustancialmente.
- En tratamientos crónicos en mujeres en edad reproductiva, hay que considerar la posibilidad de embarazo. En el caso de necesitar fármacos con potencial teratógeno, serán discutidas e implementadas medidas contraceptivas eficaces. Los

Tabla 4. Productos medicinales, químicos y drogas de abuso con potencial embrión/fetotóxico probado en humanos (modificada)²²

Agentes medicinales	Signos indicativos
Ácido valproico	Espina bífida, malformaciones múltiples
Andrógenos	Masculinización
Anticoagulantes cumarínicos	Embriopatía cumarínica
Antimetabolitos	Malformaciones múltiples
Benzodiazepinas	Hipotonía neonatal
Carbamazepinas	Espina bífida, malformaciones múltiples
Dietilestilbestrol	Displasia, neoplasias vaginales
Fenitoína	Malformaciones múltiples
Fenobarbital/primidona (a dosis anticonvulsiva)	Malformaciones múltiples
Yodo (sobredosis)	Hipotiroidismo reversible
Misoprostol	Síndrome de Möbius (parálisis facial bilateral congénita), anomalías orofaciales y de extremidades
Penicilamina	Cutis laxo
Retinoides	Alteraciones oída, SNC, cardiovasculares, esqueléticas
Talidomida	Malformaciones de extremidades, autismo
Tetraciclinas (después de la semana 15 de gestación)	Pigmentación dental
Trimetadiona	Malformaciones múltiples
Vitamina A (> 25.000 UI/día) ¹	Véase retinoides
Agentes químicos	Signos indicativos
Bifenilos policlorados	Son químicos industriales contaminantes orgánicos persistentes. Retraso mental, alteraciones inmunológicas, decoloración de la piel
Metilmercurio	Reactivo inorgánico. Parálisis cerebral, retraso mental
Plomo	Metal pesado. Pigmento para pinturas y cerámicas, fabricación baterías. Retraso desarrollo cognitivo
Drogas de abuso	Signos indicativos
Alcohol	Síndrome alcohólica fetal
Cocaína	Afectación SNC, intestinal y renal

¹Biológicamente, dosis > 5.000 UI/día no son necesarias. El umbral para la teratogénesis es mucho mayor que 25.000 UI/día. La provitamina A = β-caroteno es inofensivo.

Nota: el riesgo individual es dosis y tiempo-dependiente. ¡No utilice nunca esta lista para la caracterización del riesgo individual o gestión de riesgos! No se ha demostrado la seguridad para las sustancias no mencionadas en la lista.

fármacos que han demostrado ser seguros en el embarazo son los fármacos de primera elección para el tratamiento a largo plazo durante los años reproductivos.

- Algunos medicamentos (por ejemplo, anticonvulsivos) reducen la efectividad de los contraceptivos hormonales.
- En general, los medicamentos con experiencia de uso durante años deberían ser la opción preferida en la edad reproductiva, siempre que no se haya sospechado que conllevan un riesgo. Estos productos en general implican una mayor seguridad en su efectividad terapéutica en la madre y la tolerabilidad para el feto. Por el contrario, agentes recientemente introducidos deben ser conside-

rados como de riesgo desconocido; en muchos casos, estos productos también son “pseudoinnovaciones”, sin ventaja terapéutica probada.

- Si es posible, es preferible la monoterapia.
- Se debe prescribir la dosis efectiva más baja.
- Se deben considerar previamente los tratamientos no farmacológicos existentes.
- La enfermedad en sí misma puede ser un riesgo fetotóxico superior al tratamiento con fármacos apropiados, como la diabetes mellitus. En estos casos es necesario una evaluación individual del riesgo relacionado con la enfermedad y su tratamiento.

Tabla 5. Centros de información sobre fármacos y teratogenia durante el embarazo

Nombre	Dirección
ENTIS (European Network of Teratology Information Services) L'Institut Català de Farmacologia (ICF) pertany a aquesta xarxa	http://www.entis-org.eu/ http://www.icf.uab.es/ca/index.html
BUMPS (Best Use of Medicines in Pregnancy)	http://www.medicinesinpregnancy.org/
CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes)	http://www.lecrat.org/
Drugs in pregnancy and breastfeeding (perinatology.com)	http://www.perinatology.com/
Fundación 1000 sobre defectos congénitos SITE (Servicio de Información Telefónica para la Embarazada)	http://www.fundacion1000.es/informacion-telefonica 91 822 24 36
Medications during pregnancy and breastfeeding (abans OTIS)	http://www.mothersbaby.org/otis-fact-sheets-s13037#1
REPROTOX (Reproductive Toxicology Center)	https://reprotox.org/
Safe fetus	http://safefetus.com/index.php
SICKKIDS / MOTHERISK (Drugs in pregnancy)	http://www.motherisk.org/women/drugs.jsp
TERIS (Teratogen Information System)	http://depts.washington.edu/terisweb/teris/
The Teratology Society	http://www.teratology.org/
Therapeutic Goods Administration Department of Health. Australian Government.	https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database
TOXNET (Toxicology Data Network)	http://toxnet.nlm.nih.gov/
UKTIS (UK Teratology Information Service)	http://www.uktis.org/html/maternal_exposure.html

Si una mujer embarazada ha estado expuesta a un medicamento debe ser objeto de una evaluación de riesgo individual, y debe buscar el asesoramiento de una institución o equipo multidisciplinar, antes mencionado, cuando la evaluación sea difícil. Una evaluación del riesgo individual bien fundamentada puede ayudar a disipar los temores innecesarios y evitar las intervenciones diagnósticas innecesarias, o la interrupción de un embarazo deseado y saludable. Una historia clínica obstétrica materna detallada, incluyendo todos los fármacos a los que ha sido expuesta, con la descripción precisa de los intervalos de tratamiento durante la embriogénesis, es un requisito obligatorio.

¿Cuáles serían las consideraciones a tener en cuenta ante una mujer gestante expuesta?

Cuando la exposición al fármaco ya ha tenido lugar, el profesional de la salud debe evitar comentarios vagos que aumenten la ansiedad. Los resultados experimentales o las hipótesis no confirmadas basadas en informes de casos individuales no deben ser enfatizados, pues podrían alarmar a la paciente, ya de por sí angustiada, y quizás conducir a una decisión drástica, por ejemplo, la finalización de un embarazo deseado basado en una mala

interpretación de una advertencia del producto como “poco estudiado”, “experimentalmente sospechoso” o “contraindicado durante el embarazo”. Si no hay un riesgo asociado a la exposición bien conocido o fuertemente sospechado, se debe dar una respuesta clara a la mujer: no hay razón conocida para preocuparse por su embarazo. En el caso de un producto tóxico para el desarrollo, es necesario que el médico de la paciente conozca el riesgo relativo, la especificidad de órgano y los instrumentos diagnósticos recomendables.

En la tabla 5 se facilitan las direcciones web donde se puede encontrar o también solicitar información sobre fármacos y teratogenia durante el embarazo.

Aunque ha quedado demostrada la inadecuación de las clasificaciones establecidas, se anexa un enlace en la **tabla 6** debidamente referenciada con información adicional. Se ha categorizado siempre que ha sido posible por riesgo según la etapa de desarrollo.

Conclusiones prácticas

- Todas las mujeres en edad fértil pueden ser potencialmente una embarazada. Interrogar antes de prescribir.

- Las embarazadas tienen sus percepciones sobre los medicamentos y los riesgos que suponen para sus bebés. Comentar ambas cosas, si es posible en una visita preconcepcional, cuando la mujer pueda estar evaluando la posibilidad de gestar un hijo.
- Considerar la opción presumible de que mujeres con tratamientos crónicos y en edad de concebir puedan o quieran tener un hijo. Valorar la posibilidad de hacer los ajustes terapéuticos pertinentes.
- Evaluar el riesgo de tomar un medicamento con los riesgos de no tomarlo. Las madres con patología son más propensas a tener más riesgo en la gestación.
- Prescribir la dosis más baja del fármaco más adecuado durante el menor tiempo posible.
- El estado fisiológico alterado del embarazo puede afectar a la farmacocinética y farmacodinámica del fármaco -las dosis pueden necesitar ser modificadas-. Se deben verificar los niveles de aquellos fármacos susceptibles de monitorización si se aprecian riesgos potenciales o falta de efectividad.
- La susceptibilidad del feto a los efectos tóxicos cambia a lo largo de la gestación.
- En el caso de enfermedades complejas a menudo se requiere durante el embarazo la consulta a expertos. Consulte a sus colegas cuando esté indicado.

Bibliografía

- 1 Prescrire Editorial Staff. An approach to preventing adverse drug effects during pregnancy. *Prescrire Int.* 2014; 23(145): 24-6.
- 2 Rams i Pla, N. Medicaments i embaràs (1). *Butlletí d'Informació Terapèutica.* 2005; 17: 7-12.
- 3 Rams i Pla, N. Medicaments i embaràs (2). *Butlletí d'Informació Terapèutica.* 2005; 17: 13-18.
- 4 Freyer AM. Drug-prescribing challenges during pregnancy *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2008; 18(7): 180-6.
- 5 Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1128-37.
- 6 Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (II). Los fármacos utilizados durante el primer trimestre de la gestación. *Med Clin (Barc).* 1991; 96: 52-7.
- 7 De Vigan C, De Walle HE, Cordier S, Goujard J, Knill-Jones R, Aymé S, Calzolari E, Bianchi F. Therapeutic drug use during pregnancy: a comparison in four European countries. *OECM Working Group. Occupational Exposures and Congenital Anomalies. J Clin Epidemiol.* 1999; 52(10): 977-82.
- 8 Collaborative group on drug use in pregnancy. Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int J Gynecol Obstet.* 1992; 39: 185-96.
- 9 Grupo de trabajo DUP España. Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (II). Los fármacos utilizados durante la gestación. *Med Clin (Barc).* 1991; 96: 11-5.
- 10 Irl C, Hasford J. The Pegasus project: a prospective cohort study for the investigation of drug use in pregnancy. *Intern J Clin Pharmacol Ther.* 1997; 35: 572-6.
- 11 Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mårdby AC, Moretti ME, Drozd M, Panchaud A, Hämeen-Anttila K, Rieutord A, Gjergja Juraski R, Odalovic M, Kennedy D, Rudolf G, Juch H, Passier A, Björnsdóttir I, Nordeng H. *BMJ Open.* 2014 Feb 17;4(2):e004365. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004365.
- 12 Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: distribución por etiología y por grupos étnicos. *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. n° 9, 2010. ISSN: 0210-3893.* [Disponible a: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=02/08/2012-6ac321dbc5>. Acceso: 7 de abril de 2015].
- 13 Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies. [Disponible a: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071645.pdf>. Acceso: 7 de abril de 2015].
- 14 Marín GH, Canas M, Homar C, Aimetta C, Orchueta J. Uso de fármacos durante el período de gestación en embarazadas de Buenos Aires, Argentina. *Rev Salud Pública.* 2010; 12(5): 722-31.
- 15 Gallego Úbeda M, Delgado Téllez de Cepeda L, Campos Fernández de Sevilla Mde L, De Lorenzo Pinto A, Tutau Gómez F. Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo. *Farm Hosp.* 2014; 38(4): 364-78. doi: 10.7399/fh.2014.38.4.7395.
- 16 Pregnant Women to Benefit from Better Information. [Disponible a: <http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM143746.pdf>. Acceso: 7 de abril de 2015].
- 17 Medicamentos & embarazo: Sistemas de clasificación de fármacos y algunos recursos útiles. [Disponible a: <http://www.hemosleido.es/2012/08/13/medicamentos-embarazo-sistemas-de-clasificacion-de-farmacos-y-algunosrecursos-utiles/>. Acceso: 7 de abril de 2015].
- 18 Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule. [Disponible a: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApproval-Process/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>. Acceso: 7 de abril de 2015].
- 19 Federal Register. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. [Disponible a: <https://www.federalregister.gov/articles/2014/12/04/2014-28241/content-and-format-of-labeling-for-human-prescription-drug-and-biological-products-requirements-for>. Acceso: 7 de abril de 2015].
- 20 Prescribing medicines in pregnancy database. [Disponible a: <http://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>. Acceso: 7 de abril de 2015].
- 21 Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? *Drug Saf.* 2000; 23: 245-53.
- 22 Peters P, Miller RK, Schaefer C. General commentary on drug therapy and drug risks in pregnancy. En: Peters P, Miller RK, Schaefer C, eds. *Drugs During Pregnancy and Lactation*, 3rd ed. London: Elsevier, 2015. [Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-408078-2.00001-9>. Acceso: 7 de abril de 2015].

En un clic...

Armonización farmacoterapéutica

Informes y dictámenes del Programa de armonización farmacoterapéutica del Servei Català de la Salut.

- a) **Dapagliflozina y metformina.** Tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2: en pacientes no controlados con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia; en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes (incluyendo la insulina) en pacientes no controlados adecuadamente con metformina; en pacientes que están en tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina en comprimidos separados.
- b) **Empagliflozina.** Tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2: en monoterapia en pacientes en los que el uso de metformina se considere inadecuado debido a intolerancia y como tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, como la insulina.
- c) **Propionato de fluticasona/formoterol.** Tratamiento regular del asma, cuando la administración de una combinación (agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada: para pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y con agonistas β_2 de acción corta administrados "a demanda" o para pacientes adecuadamente controlados con un corticosteroide por vía inhalatoria y un agonista β_2 de acción prolongada.
- d) **Mometasona furoato.** Tratamiento del asma persistente.

Recomendaciones, evaluaciones y guías

Recomendaciones, evaluaciones y guías

- a) **AINE en enfermedad cardiovascular, renal crónica o insuficiencia hepática.** No se recomienda la prescripción rutinaria de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes con enfermedad cardiovascular, renal crónica o insuficiencia hepática, porque supone un riesgo que no compensa el beneficio. Recomendaciones Esenciales.
- b) **Ivacaftor (Kalydeco®).** Tratamiento de la fibrosis quística. Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.
- c) **Úso de antipalúdicos en pacientes con antecedentes de depresión. Uso de ciprofloxacino en mastitis subagudas que no responden a probióticos. Cardiopatía isquémica y úlcera gástrica: AAS y clopidogrel? Interacción clopidogrel-omeprazole?** Biblioteca de consultas. CIM virtual del CedimCat.
- d) **Acne.** 3 Clics. Atención primaria basada en la evidencia. Institut Català de la Salut.
- e) **Guia para llevar a cabo un estudio post-autorización en Cataluña.** Departament de Salut.

Seguridad en el uso de medicamentos

- a) **Riesgo de bradicardia grave con el uso concomitante de amiodarona y los nuevos antiviricos para la hepatitis C. Otras informaciones de interés. Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS.** Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya.
- b) **Erroros de medicación durante la prescripción en diferentes niveles asistenciales.** Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya.

Fecha de redacción: **Junio 2015**

En el próximo número: **¿Están cambiando las pautas de utilización de los analgésicos opioides?**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Francesc Brosa Llinares

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Ramon Mora, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Rosa Rebordosa Masip

Support tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

El Butlletí d'Informació
Terapèutica és
membre de la
INTERNATIONAL
SOCIETY OF DRUG
BULLETINS

