



REVISIONES

Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo

M. Gallego Úbeda, L. Delgado Téllez de Cepeda, M.^a de los A. Campos Fernández de Sevilla, A. de Lorenzo Pinto y F. Tutau Gómez

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario del Henares. Coslada. Madrid.

Resumen

Objetivo: Revisar la categoría de riesgo de los medicamentos durante el embarazo y establecer el grado de concordancia entre los dos sistemas de clasificación más empleados: FDA (Food and Drug Administration) y ACPM (advisory Committee on Prescription Medicines).

Métodos: Se seleccionaron los fármacos de prescripción más frecuente durante el embarazo y se buscó su categoría de riesgo en el embarazo de acuerdo con la FDA y el ACPM. Se estableció el grado de concordancia para ambos sistemas de clasificación.

Resultados: se revisó un total de 270 medicamentos. 260 fármacos 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). Encontramos que el 70,2% de ellos estaban en la misma categoría.

Conclusiones: Las discrepancias encontradas entre ambos sistemas de categorización pueden generar confusión a la hora de la prescripción y conocer las advertencias de seguridad de los medicamentos durante el embarazo, lo cual puede limitar su utilidad. Sería deseable que se hiciesen más estudios tras el registro de los fármacos para obtener más información que podría ayudar al empleo de fármacos seguros durante el embarazo y minimizar las discrepancias entre ambos sistemas de categorización.

PALABRAS CLAVE

Embarazo; Categoría para el embarazo; Malformaciones fetales humanas

Farm Hosp. 2014;38(4):364-378

An update in drug use during pregnancy: risk classification

Abstract

Objective: To review medicines pregnancy category and establish the degree of conformity between the two systems more used: FDA (Food and Drug Administration) and ACPM (advisory Committee on Prescription Medicines).

Methods: drugs used in most frequent pathologies during pregnancy have been selected and found its pregnancy category according to FDA and ACPM. The degree of conformity has been established between both categorisation systems.

Results: a total of 270 medicines were reviewed. 260 drugs had pregnancy category by FDA and 245 by ACPM system. 232 drugs had pregnancy category defined by both classifications (FDA and ACPM). We found 70,2% of them in the same pregnancy category.

Conclusions: The discrepancies found in both pregnancy categorisation systems can be confused in order to prescribe and know its safety statement of medicines during pregnancy which can limits its utility. It would be desirable more studies after medicines registered to get more information which could help to use safety drugs during pregnancy and minimize discrepancies between both pregnancy categorisation systems.

KEYWORDS

Pregnancy; Pregnancy category; Human fetal malformations

Farm Hosp. 2014;38(4):364-378

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mgallegoubeda@hotmail.com (Marta Gallego Úbeda).

Introducción

La gestación es una etapa en la que la madre va a estar expuesta a multitud de cambios fisiológicos y farmacocinéticos los cuales pueden provocar que cualquier proceso, que en otra situación no tendría ninguna implicación, durante esta etapa puede repercutir de manera importante tanto en la gestante como en el feto¹. Por lo tanto, el embarazo puede representar un problema terapéutico único en el que hay dos seres vivos involucrados, la madre y el feto. Una determinada actitud terapéutica beneficiosa para la madre puede suponer un problema o riesgo para el feto².

El consumo de fármacos durante el embarazo es frecuente, ya sea por prescripción médica o por automedicación. Los analgésicos, antieméticos, vitaminas, antibióticos etc, son los fármacos que preferentemente más se consumen^{3,4}.

En el año 1991, la Organización Mundial de la Salud (OMS) promovió un estudio de utilización de fármacos durante el embarazo en el que participaron 22 países. Se observó que el 86% de las gestantes recibían un promedio de 2.9 medicamentos⁵. A nivel nacional y en ese mismo año, un estudio multicéntrico detectó que el 92,4% de las gestantes recibía algún medicamento en el embarazo (45% tres o más fármacos)⁶.

En 1996-1997 el Proyecto Pegasus (Alemania) comprobó que el 84% de las mujeres había recibido al menos un medicamento durante el embarazo (59% por prescripción médica, 14% por automedicación, resto se desconoce)⁷.

Estos datos se han reproducido en estudios recientes realizados en otros países⁸.

Aun teniendo en cuenta esta problemática, el consumo de fármacos durante el embarazo en determinadas situaciones es esencial y beneficioso y tiene como objeto asegurar la salud tanto de la madre como del feto. Desafortunadamente existe poca experiencia acerca del uso y de los efectos adversos de la mayoría de los fármacos durante el periodo de gestación, además de que en ciertos casos la accesibilidad a la información disponible resulta dificultosa.

Existen diversos países (EEUU, Australia y Suecia) que han creado sistemas de clasificación de riesgo para informar y advertir sobre el consumo de fármacos durante el periodo gestacional. Sin embargo, estas clasificaciones han dado lugar en ocasiones afirmaciones ambiguas que a menudo son difíciles de interpretar y de utilizar con precisión⁸.

Por lo tanto, a la hora de prescribir un medicamento a una mujer en periodo de gestación, es necesario realizar un minucioso análisis del balance beneficio-riesgo, teniendo en cuenta que cualquier medicamento suministrado puede tener efectos indeseables sobre el embrión o el feto, desde la concepción hasta el nacimiento.

Material y métodos

Se seleccionaron aquellos grupos terapéuticos de fármacos que podían estar implicados en las patologías que, con mayor frecuencia, suceden durante el embarazo⁹.

Se otorgó a los principios activos una categoría de riesgo mediante la utilización de dos de los sistemas de clasificación más ampliamente conocidos (Tabla 1): FDA (Food and Drug Administration) y ACPM (Advisory Committee on Prescription Medicines). La búsqueda de la categoría de riesgo se realizó mediante la consulta de bases de datos como Micromedex¹⁰ y la página web de ACPM¹¹. Información adicional se obtuvo de la ficha técnica del medicamento^{12,13}.

Se calculó el grado de concordancia entre los dos sistemas de clasificación (el cálculo se realizó con aquellos principios activos que poseen categoría de riesgo en ambos sistemas). Se consideraron concordantes las siguientes posibilidades: A = A, B = B1 y B2, C = B3 y C, D = D, X = X.

Resultados

Los resultados se exponen en la tabla 2.

Se revisaron 270 principios activos. 260 con categoría de riesgo por la FDA, 245 por la ACPM y 232 por ambos, existiendo coincidencia en la categoría asignada en el 70,2% de los casos.

Discusión

Según el análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) entre 1980 y 2009, del total de niños estudiados (2.561.162) el 1,5% (38.503) sufrieron defectos congénitos detectados en los tres primeros días de vida¹⁴.

En general, la mayoría de los defectos congénitos son de causa desconocida, siendo la exposición a sustancias químicas, entre las que se encuentran los fármacos, la causa que produce malformaciones en menos del 1% de los casos¹⁵.

La evaluación del 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. Por el contrario casi todas las exposiciones pueden ser perjudiciales para el feto si la dosis es suficientemente alta, aunque solo sea a través de la toxicidad causada en la madre. Por otro lado, las variaciones interindividuales deben de ser tenidas en cuenta. La teratogenicidad viene influenciada por los genotipos maternos y fetales pudiendo desembocar en diferencias a nivel de la sensibilidad celular, unión a receptores, transporte a través de la placenta, metabolismo, distribución etc, de tal manera que una misma dosis durante un mismo periodo gestacional puede provocar una amplia gama de resultados. Ej: tras una exposición similar a fenitoina más de la mitad de los neonatos no se ven afectados, un tercio presentan anomalías congénitas y el 5% presentan el síndrome de hidantoína fetal¹⁵.

Tabla 1. Clasificación del riesgo FDA y ACPM^{1,15}

Categoría	Descripción FDA	Descripción ACPM
A	Estudios no controlados no han demostrado riesgo para el feto durante el primer trimestre del embarazo (no existen evidencias de riesgo en trimestres posteriores). Riesgo remoto de daño fetal.	Fármacos administrados a un gran número de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil. NO se ha observado aumento probado de la frecuencia de malformaciones u otro efecto dañino, directo o indirecto, sobre el feto.
B	Estudios de reproducción en animales no han demostrado riesgo para el feto. No existen estudios controlados en embarazadas. Se acepta su uso durante el embarazo.	B1: Fármacos administrados a un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil. No se ha observado aumento de la frecuencia de malformaciones u otro efecto dañino, directo o indirecto, sobre el feto. Estudios en animales no han evidenciado un incremento en la aparición de daño fetal. B2: Fármacos administrados a un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil. No se ha observado aumento de la frecuencia de malformaciones u otro efecto dañino, 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. B3: Fármacos administrados a un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil. No se ha observado aumento de la frecuencia de malformaciones u otro efecto dañino, 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.
C	Estudios de reproducción en animales han demostrado efectos adversos en el feto. No existen estudios controlados en embarazadas. Su utilización debe realizarse valorando la relación beneficio/riesgo.	Fármacos, que debido a su efecto farmacológico, han causado o son sospechosos de causar efectos dañinos en el feto humano o neonato sin causar malformaciones. Estos efectos pueden ser reversibles.
D	Existe evidencia positiva de daño fetal en humanos pero existen ocasiones en las que el beneficio puede superar a los riesgos. Utilizar si no existencia de alternativa.	Fármacos que han causado, son sospechosos de que cause 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 y humanos han demostrado anomalías fetales y/o existe evidencia positiva de daño fetal en humanos. El riesgo potencial supera claramente los posibles beneficios. Contraindicado durante el embarazo.	Fármacos que debido al alto riesgo de daño permanente en el feto no deben de utilizarse durante el embarazo o ante una posibilidad del mismo.

Con el objeto de proporcionar información de la utilización de los fármacos durante el embarazo las diversas agencias reguladoras establecen directrices para llevar a cabo la evaluación de medicamentos en la reproducción humana y su riesgo, de tal manera que finalmente se puedan emitir una serie de recomendaciones o llevar a cabo una clasificación del riesgo.

Entre los sistemas de clasificación del riesgo cabe destacar los establecidos por:

- **FDA:** cinco letras en orden creciente de riesgo estimado (A, B, C, D y X). Sistema ampliamente criticado por los expertos siendo en ocasiones calificado de confuso, simple y de no ser un reflejo de nuevos estudios y conocimientos médicos¹⁶ (Tabla 1).

Los fármacos incluidos en la categoría A son considerados usualmente seguros en el embarazo, y los de la categoría X están contraindicados. Sin embargo, que un medicamento esté catalogado como C no significa que sea más seguro que uno catalogado como D. (la categoría C actuaría como un «cajón de sastre»). En este sis-

tema de clasificación, al igual que en otros, se obvia el periodo de exposición al fármaco además hay que tener en cuenta que los estudios en animales son orientativos, pero no extrapolables a la especie humana¹⁷.

La FDA puso de manifiesto la necesidad de establecer cambios en las fichas técnicas de los medicamentos con el objetivo de mejorar la calidad de la información sobre el efecto de los fármacos durante el embarazo. En Mayo de 2008, propuso sustituir este sistema de clasificación por un nuevo formato que proporcionara una información más detallada sobre el riesgo para la madre, el desarrollo del feto y lactancia, así como una discusión acerca de los riesgos que incluya información sobre los registros de exposición durante el embarazo¹⁶.

Esta propuesta de cambio permitiría a los profesionales sanitarios obtener una mejor información a la hora de tomar decisiones durante la prescripción de fármacos en el embarazo y lactancia, así como proporcionar una información más adecuada a las mujeres que se encuentren en estas dos situaciones¹⁸.

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B/R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; CI: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; EA: Estudios en animales; AP: Atraviesa la placenta

Clasificación terapéutica										Recomendación/Observaciones									
TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO Antiácidos solos: almagato.										FDA									
										A	B	C	D	X	ND				
										ACPM									
										A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
										FDA									
Antiflatulentos solos: simeticona.										A	B	C	D	X	ND				
										ACPM									
										A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
										FDA									
										ACPM									
Antagonistas H2: famotidina, ranitidina.										A	B	C	D	X	ND				
										ACPM									
										A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
										FDA									
										ACPM									
Inhibidores de la bomba de protones: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol.										A	B	C	D	X	ND				
										ACPM									
										A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
										FDA									
										ACPM									
Prostaglandinas: misoprostol										A	B	C	D	X	ND				
										ACPM									
										A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
										FDA									
										ACPM									
Protectores de la mucosa gástrica: sucralfato.										A	B	C	D	X	ND				
										ACPM									
										A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
										FDA									
										ACPM									
Antieméticos de uso general: tietilperazina.										A	B	C	D	X	ND				
										ACPM									
										A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
										FDA									
										ACPM									
Medicamentos contra vómitos por radiaciones y/o quimioterapia: ondansetron, palonosetron, aprepitant, fosaprepitant, granisetron.										A	B	C	D	X	ND				
										ACPM									
										A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
										FDA									
										ACPM									

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B/R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; CI: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; EA: Estudios en animales; AP: Atraviesa la placenta (cont.)

Clasificación terapéutica	Recomendación/Observaciones									
	FDA									
Medicamentos contra vómitos del embarazo: succinato de doxilamina + clorhidrato de piridoxina.	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
Medicamentos contra el mareo cinético: dimenhidrinato.	FDA									
	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
Procinéticos: ortopramidas y similares: metoclopramida, domperidona.	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
	FDA									
	A	B	C	D	X					ND
Laxantes incrementadores del bolo intestinal: plantago ovata.	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
	FDA									
Laxantes por vía rectal: bisacodilo rectal, glicerol rectal.	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
Laxantes osmóticos orales o salinos: Macrogol 4000 (Polietilenglicol 4000).	FDA									
	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
Otros laxantes: lactitol, lactulosa.	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
	FDA									
	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
	FDA									

Uso aceptado. Succinato de doxilamina 10 mg + clorhidrato de piridoxina 10 mg. Posología: 1 cápsula c/8 h. Dosis máxima: 7 cápsulas/día. Usar como alternativa antihistamínicos H1 (meclozina, dimenhidrinato, difenhidramina).

No utilizar a no ser que sea estrictamente necesario. Posible aumento de actividad uterina y del riesgo de parto prematuro.

Valorar relación B/R. Metoclopramida: Controlar sedación y distonía en recién nacido. Domperidona: B2 (ACPM).

Uso aceptado. De elección.

Valorar relación B/R. Bisacodilo rectal: se absorbe en pequeña cantidad. Glicerol rectal: C/ND. Bisacodilo: ND/A.

Precaución. Exposición sistémica insignificante, no se prevé ningún efecto.

Precaución. FE. Lactitol (ND/ND): No utilizar durante el 1^{er} trimestre a no ser que sea necesario. Lactulosa (B/ND): Valorar B/R. Escasa absorción.

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B/R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; CI: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; AP: Estudios en animales; EA: Estudios en animales; AP: Atraviesa la placenta (cont.)

Clasificación terapéutica	Recomendación/Observaciones									
Antidiarreicos inhibidores de la motilidad: loperamida.	FDA									
	A	B	C	D	X	ND				
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
Insulina aspart, insulina cristalina (rápida o regular), insulina detemir, insulina glargina, insulina glulisina, insulina isofánica, insulina lispro e insulina lispro prtoamina.	FDA									
	A	B	C	D	X	ND				
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
Sulfonilureas: clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida.	FDA									
	A	B	C	D	X	ND				
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
Meglitinidas: repaglinida.	FDA									
	A	B	C	D	X	ND				
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
Biguanidas: metformina.	FDA									
	A	B	C	D	X	ND				
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
Tiazolidindionas: pioglitazona.	FDA									
	A	B	C	D	X	ND				
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
Potenciadores incretínicos: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina.	FDA									
	A	B	C	D	X	ND				
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		
Otros: acarbosa, exenatida, liraglutida, miglitol.	FDA									
	A	B	C	D	X	ND				
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND		

Valorar B/R. Uso cerca del parto: riesgo de síndrome de abstinencia y depresión respiratoria en el neonato.

En el tratamiento de la diabetes durante el embarazo es de elección el seguimiento de una dieta saludable, realizar ejercicio regular e y si fuera necesario la administración de insulina. NO comenzar con antidiabéticos orales en el embarazo (se puede continuar con metformina, resto de antidiabéticos suspender y continuar con insulina). Se recomienda el uso de insulina NPH de acción prolongada.

Valorar B/R. Uso cerca del parto: riesgo de síndrome de abstinencia y depresión respiratoria en el neonato.

En el tratamiento de la diabetes durante el embarazo es de elección el seguimiento de una dieta saludable, realizar ejercicio regular e si fuera necesario la administración de insulina. NO comenzar con antidiabéticos orales en el embarazo (se puede continuar con metformina, resto de antidiabéticos suspender y continuar con insulina). Se recomienda el uso de insulina NPH de acción prolongada.

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B/R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; CI: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; EA: Estudios en animales; AP: Atraviesa la placenta (cont.)

Clasificación terapéutica													Recomendación/Observaciones																														
SISTEMA CARDIOVASCULAR																																											
Antagonistas del calcio: amlodipino, diltiazem, felodipino, nicardipino, nimodipino, nifedipino, nisoldipino, verapamilo.																										A	B	C	D	X	ND												
																										ACPM																	
																										A	B1	B2	B3	C	D	X	ND										
																										FDA																	
																										A	B	C	D	X	ND												
Antiadrenérgicos de acción central (B-C/A-B3): metildopa, clonidina.																										ACPM																	
																										A	B1	B2	B3	C	D	X	ND										
																										FDA																	
																										A	B	C	D	X	ND												
																										ACPM																	
Bloqueantes alfa1-adrenérgicos: doxazosina, prazosina, terazosina.																										A	B1	B2	B3	C	D	X	ND										
																										FDA																	
																										A	B	C	D	X	ND												
																										ACPM																	
																										FDA																	
Vasodilatadores arteriales (excepto calcioantagonistas) (C/C): hidralazina.																										A	B1	B2	B3	C	D	X	ND										
																										FDA																	
																										A	B	C	D	X	ND												
																										ACPM																	
																										FDA																	
Inhibidores de la ECA: captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril.																										A	B	C	D	X	ND												
																										ACPM																	
																										A	B1	B2	B3	C	D	X	ND										
																										FDA																	
																										ACPM																	
Bloqueantes de receptores de angiotensina II: candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan.																										A	B	C	D	X	ND												
																										ACPM																	
																										A	B1	B2	B3	C	D	X	ND										
																										FDA																	
																										ACPM																	
Diuréticos de bajo techo (tiazidas y afines) (B/C): hidroclorotiazida, indapamida.																										A	B	C	D	X	ND												
																										ACPM																	
																										A	B1	B2	B3	C	D	X	ND										
																										FDA																	
																										ACPM																	
Diuréticos de asa: furosemida, torasemida.																										A	B	C	D	X	ND												
																										ACPM																	
																										A	B1	B2	B3	C	D	X	ND										
																										FDA																	
																										ACPM																	

Para el tratamiento de la HTA se recomienda metildopa, labetalol. Alternativa: hidralazina, nifedipino. Evitar beta-bloqueantes en el 1^{er} trimestre.

Precaución, aunque es el tratamiento de primera línea en HTA asociada a preeclampsia y toxemia del embarazo.

FDA:C: 1º trimestre, D: 2º y 3º trimestre.

Precaución, aunque es el tratamiento de primera línea en HTA asociada a preeclampsia y toxemia del embarazo.

Para el tratamiento de la HTA se recomienda metildopa, labetalol. Alternativa: hidralazina, nifedipino. Evitar beta-bloqueantes en el 1º trimestre.

FDA: C: 1º trimestre, D: 2º y 3º trimestre.

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B/R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; CI: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; EA: Estudios en animales; AP: Atraviesa la placenta (cont.)

Clasificación terapéutica	Recomendación/Observaciones									
Diuréticos ahorradores de potasio: amilorida, eplerenona, espironolactona.	FDA									
	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
	FDA									
Betabloqueantes: atenolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol, carvedilol, labetalol, nadolol, propranolol, sotalol.	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
	FDA									
	A	B	C	D	X					ND
Antiinfecciosos	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
	FDA									
	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
Penicilinas: bencilpenicilina, bencilpenicilina-benzatina, bencilpenicilina-procaína, fenoximetilpenicilina, fenoximetilpenicilina-nenzatina, doxacilina, amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, ampicilina, ampicilina-benzatina, piperacilina/tazobactam.	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
	FDA									
	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
Cefalosporinas: cefador, cefepime, cefixima, cefotaxima, ceftioxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuroxima-axetilo, cefazolina, cefalexina, cefalotina.	FDA									
	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
	FDA									
Otros β-lactámicos: aztreonam, doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem.	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
	FDA									
	A	B	C	D	X					ND
Rifamicinas: rifabutina, rifampicina.	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
	FDA									
	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
Macrólidos: azitromicina, claritromicina, eritromicina, espiramicina, telitromicina.	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
	FDA									
	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND

Para el tratamiento de la HTA se recomienda metildopa, labetalol.
Alternativa: hidralazina, nifedipino.
Evitar beta-bloqueantes en el 1^{er} trimestre.

No utilizar a no ser que sea estrictamente necesario.

Uso aceptado. Valorar B/R.

Uso aceptado. Valorar B > R.

Valorar B/R.

Rifampicina: Relativamente segura para el feto y madre. Asociada con episodios hemorrágicos en el recién nacido y en la madre.

Valorar B/R. Eritromicina: Evitar la eritromicina estolato por posible hepatotoxicidad en la madre.

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B/R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; CI: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; EA: Estudios en animales; AP: Atraviesa la placenta (cont.)

Clasificación terapéutica	Recomendación/Observaciones												
Lincosamidas: clindamicina, lincomicina.	A	B	C	D	X	FDA							
							ACPM						
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					
Oxazolidinonas: linezolid.	A	B	C	D	X	FDA							
							ACPM						
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					
Streptomycin.	A	B	C	D	X	FDA							
							ACPM						
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					
Aminoglycosides: amikacin, gentamicin, tobramycin.	A	B	C	D	X	FDA							
							ACPM						
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					
Antibiotics glycopeptides: teicoplanin, vancomycin.	A	B	C	D	X	FDA							
							ACPM						
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					
Nitroimidazoles: metronidazole, tinidazole.	A	B	C	D	X	FDA							
							ACPM						
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					
Colistimethate sodium.	A	B	C	D	X	FDA							
							ACPM						
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					
Daptomycin.	A	B	C	D	X	FDA							
							ACPM						
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					

Valorar B/R. Formas farmacéuticas en gel: se han asociado con mayor tasa de partos pretérmino.

EA: toxicidad reproductiva, a ciertas dosis efectos tóxicos para el feto y/o el embrión (muerte del embrión postimplantación, aumento de la incidencia de la fusión del cartílago costal y/o disminución del peso fetal).

NR: riesgo ototoxicidad fetal. Monitorizar niveles plasmáticos para evitar excesiva exposición fetal y niveles subterapéuticos en la madre.

Utilizar sólo si B > R.

CI (1^{er} trimestre). AP.

FE. AP: riesgo toxicidad fetal. Utilizar sólo si B > R.

FE. Valorar B/R.

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B/R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; CI: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; EA: Estudios en animales; AP: Atraviesa la placenta (cont.)

Clasificación terapéutica		Recomendación/Observaciones												
Vacunas														
Vacunas antigripales convencionales (anuales o estacionales) parenterales (virus gripales inactivados fraccionados).	FDA													
	A	B	C	D	X	ND								
	ACPM													
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND						
Vacuna antitetánica (toxóide tetánico).	FDA													
	A	B	C	D	X	ND								
	ACPM													
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND						
Antígeno virus hepatitis A (Havrix®) Antígeno virus hepatitis A/ Antígeno (de superficie) virus hepatitis B (Twinrix®) Antígeno (de superficie) virus hepatitis B (Engerix-B®).	FDA													
	A	B	C	D	X	ND								
	ACPM													
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND						
Vacuna antirrubéola (virus vivos atenuados).	FDA													
	A	B	C	D	X	ND								
	ACPM													
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND						
Vacuna antisarampion (virus vivos atenuados).	FDA													
	A	B	C	D	X	ND								
	ACPM													
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND						
Vacuna antineumocócica (Neumococo 23-valente) (Pneumo-23®).	FDA													
	A	B	C	D	X	ND								
	ACPM													
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND						
Vacuna antimeningocócica, oligosacárido de Meningococo C (Meningitec®).	FDA													
	A	B	C	D	X	ND								
	ACPM													
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND						
Vacuna virus papiloma humano.	FDA													
	A	B	C	D	X	ND								
	ACPM													
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND						

En muchos casos se recomienda posponer la vacunación hasta después del embarazo a no ser que sea estrictamente necesario, aunque su uso en el embarazo estaría justificado si el riesgo de exposición a la enfermedad es alto o si el hecho de padecer la infección tiene graves consecuencias para la madre y para el feto.
Se evitará en la medida de lo posible la administración de vacunas en el primer trimestre del embarazo, valorando cuidadosamente la relación B/R en cada caso.
Contraindicadas las vacunas de virus vivos(evitar en 3 meses previos a concepción): Vacuna antirrubéola (virus vivos atenuados) y vacuna antisarampion (virus vivos atenuados): Cl.

En muchos casos se recomienda posponer la vacunación hasta después del embarazo a no ser que sea estrictamente necesario, aunque su uso en el embarazo estaría justificado si el riesgo de exposición a la enfermedad es alto o si el hecho de padecer la infección tiene graves consecuencias para la madre y para el feto.

Se evitará en la medida de lo posible la administración de vacunas en el primer trimestre del embarazo, valorando cuidadosamente la relación B/R en cada caso.

Contraindicadas las vacunas de virus vivos (evitar en 3 meses previos a concepción): Vacuna antirrubéola (virus vivos atenuados) y vacuna antisarampion (virus vivos atenuados): CI.

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B/R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; CI: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; EA: Estudios en animales; AP: Atraviesa la placenta (cont.)

Clasificación terapéutica	Recomendación/Observaciones									
Vacuna antipoliomielitis (virus poliomiелitis muerto, administración parenteral).	FDA									
	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
Vacuna antirrábica (virus rabia inactivados).	FDA									
	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
Vacuna antivariela (virus vivos atenuados cepa OK (Varilrix®)).	FDA									
	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
Vacuna antitetánica-antidiférica (Toxoide tetánico-Toxoide diftérico).	FDA									
	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
Vacuna sarampión-rubéola-parotiditis (M-M-RVaxpro).	FDA									
	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
SISTEMA NERVIOSO Salicilatos: ácido acetilsalicílico, acetilsalicilato de lisina. Propiónicos: dextropropofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno. Pirrolacéticos: ketorolaco. Fenilacéticos: aceclófenaco, diclofenaco, oxicámes: meloxicam, piroxicam. Indolacéticos: indometacina. Otros AINE: nabumetona.	FDA									
	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
Inhibidores selectivos de la COX-2: celecoxib, etoricoxib, parecoxib.	FDA									
	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND
Codeína, fentanilo, metadona, morfina, petidina, tramadol.	FDA									
	A	B	C	D	X					ND
	ACPM									
	A	B1	B2	B3	C	D	X			ND

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B/R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; CI: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; EA: Estudios en animales; AP: Atraviesa la placenta (cont.)

Clasificación terapéutica	Recomendación/Observaciones												
Buprenorfina.	FDA												
	A	B	C	D	X	ND							
	ACPM												
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					
	FDA												
Oxicodona/naloxona.	A	B	C	D	X	ND							
	ACPM												
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					
	FDA												
	ACPM												
Paracetamol.	A	B	C	D	X	ND							
	ACPM												
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					
	FDA												
	ACPM												
Metamizol.	A	B	C	D	X	ND							
	ACPM												
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					
	FDA												
	ACPM												
Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, iacosamida, amotrigina, levetiracetam, oxcarbamazepina, pregabalina, topiramato, vigabatrina, zonisamida, clonazepam, etosuximida.	A	B	C	D	X	ND							
	ACPM												
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					
	FDA												
	ACPM												
Benzodiazepinas de acción intermedia-larga: bromazepam, clobazam, clorazepatodipotásico, diazepam, flurazepam.	A	B	C	D	X	ND							
	ACPM												
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					
	FDA												
	ACPM												
Benzodiazepinas de acción corta-intermedia: alprazolam, lorazepam, Lormetazepam, midazolam.	A	B	C	D	X	ND							
	ACPM												
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					
	FDA												
	ACPM												
Otros ansiolíticos o hipnóticos no barbitúricos solos: clometiazol, doxilamina, zolpidem, zopiclona.	A	B	C	D	X	ND							
	ACPM												
	A	B1	B2	B3	C	D	X	ND					
	FDA												
	ACPM												

Utilizar solo si es estrictamente necesario. Riesgo de: síndrome de abstinencia neonatal, retraso en el crecimiento y depresión respiratoria.Categoría del principio activo por separado:oxicodona FDA(B), ACPM (C), Naloxona: FDA (C), ACPM (B1).	Oral: De elección como analgésico/antipirético en embarazo. Uso prolongado y altas dosis puede causar toxicidad hepática en el feto y otros efectos adversos. Intravenoso: FE. Utilizar sólo si es estrictamente necesario. FDA:B (oral) C (intravenoso).												
	AP:1 ^{er} trimestre: NR.2 ^o trimestre:sólo si B > R: cierre prematuro del ductus arterioso y de complicaciones perinatales por deterioro de la agregación plaquetaria. 3 ^{er} trimestre:CI.												
	Evitar/valorar B/R. Fenitoína:teratógena(síndrome de hidantoína fetal); valorar cambio a carbamazepina monitorizando niveles plasmáticos. Fenobarbital: dosis mínima posible (especialmente entre 20 y 40 primeros días de gestación). Clonazepam: 3 ^{er} trimestre y parto(dosis altas): riesgo de irregularidades del latido fetal y otros síntomas.												
	Evitar. Potencialmente teratógenas. Valorar B/R Últimas etapas del embarazo o a altas dosis durante el parto riesgo en el neonato de: hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada. Tratamientos crónicos en el último periodo del embarazo:dependencia física y síndrome de abstinencia en neonato.												
	Doxilamina: uso aceptado (no se puede excluir totalmente el riesgo de teratogenicidad según FDA). Clometiazol: recomendado como alternativa a otras terapias (ACPM: A). Zolpidem y zopiclona: Evitar.												

Diazepam y clordiazepóxido: de elección por perfil de seguridad mejor establecido.
Midazolam: efectos adversos de tipo vegetativo en sedación previa a la cesárea. Flurazepam: FDA(X).

Evitar. Potencialmente teratogénas. Valorar B/R. Últimas etapas del embarazo o a altas dosis durante el parto riesgo en el neonato de: hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada. Tratamientos crónicos en el último período del embarazo: dependencia física y síndrome de abstinencia en neonato.

Doxilamina: uso aceptado (no se puede excluir totalmente el riesgo de teratogenicidad según FDA). Clometiazol: recomendado como alternativa a otras terapias (ACPM: A). Zolpidem y zopiclona: Evitar.

Tabla 2. Clasificación de principios activos por categoría de riesgo según FDA/ACPM^{10,11,13}. B/R: relación beneficio mayor que riesgo; NR: No recomendado; Cl: contraindicado; FE: Falta de evidencia; D máx.: Dosis máxima; EA: Estudios en animales; AP: Atraviesa la placenta (cont.)

Clasificación terapéutica		Recomendación/Observaciones
Antidepresivos: <i>Tricíclicos(C):</i> amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, Nortriptilina. <i>Heterocíclicos(B-C/B2 B3):</i> maprotilina, mianserina, mirtazapina, trazodona. <i>ISRS(C-D/C-B2-B3-D):</i> citalopram, duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina.		Evitar, especialmente durante 1 ^{er} trimestre. Valorar B/R. Clomipramina: Evitar. Retirar gradualmente, al menos 7 semanas antes de la fecha del parto. Maprotilina y trazodona: FE. Mirtazapina e ISRS: riesgo hipertensión pulmonar persistente en el neonato, especialmente durante 3 ^{er} trimestre. ISRS: no usar en las 2-3 semanas antes del parto por riesgo de síndrome serotoninérgico y/o síntomas de retirada en el neonato.
SISTEMA RESPIRATORIO		
B2-agonistas selectivos: salbutamol, terbutalina, formoterol, indacaterol maleato, salmeterol.		El uso de broncodilatadores es relativamente seguro. Indacaterol: FE, valorar B/R.
Anticolinérgicos: ipratropio bromuro, tiotropio bromuro.		Valorar B/R.
Corticoides por inhalación: beclometasona, budesonida, fluticasona, mometasona.	El asma en mujeres embarazadas es tratado de manera similar y con los mismos regímenes que en no embarazadas.	Terapia de elección en mujeres embarazadas. Corticoide inhalado de elección: budesonida.
Teofilina y derivados: Teofilina.		Relativamente segura. Casos de anomalías cardíacas y efectos adversos (vómitos y nerviosismo).
Otros antiasmáticos sistémicos: efedrina, montelukast, omalizumab, roflumilast, zafirlukast.		Efedrina: Evitar. AP, ejerce efectos sobre feto (taquicardia, irritabilidad etc.). Resto: Usar si es estrictamente necesario. Valorar B/R.

• *ACPM*: reemplazó en 2010 al Australian Drug Evaluation Committee (ADEC). 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 estructura¹¹:

- Falta de datos o datos inadecuados para aquellos principios activos que pertenecen a las categorías B1, B2 y B3.
- La división en subcategorías está basada en datos en animales.
- La inclusión en la categoría B no implica mayor seguridad que la inclusión dentro de la categoría C.
- Fármacos incluidos en la categoría D no están absolutamente contraindicados durante el embarazo Ej: anticonvulsivantes.

En Australia, y debido a las posibles implicaciones legales, las compañías se ven obligadas a aplicar una categoría más restrictiva que la que puede justificarse en función de los datos disponibles.

Según el estudio publicado en el año 2000 en Drug Safety, en el que se analizó la concordancia entre los criterios para la clasificación de riesgo de los 3 sistemas de clasificación más ampliamente utilizados (FDA, ADEC y FASS—Swedish Catalogue of Approved Drugs—), sólo el 26% de los 236 fármacos comunes a los 3 sistemas fueron clasificados en la misma categoría. Las diferencias se atribuían a la disparidad entre las definiciones, así como en la disparidad de fuentes consultadas para determinar el riesgo de los medicamentos. Estas diferencias pueden provocar gran confusión y puede limitar la utilidad y la fiabilidad de los sistemas de clasificación de riesgo¹⁹.

En nuestra revisión el grado de concordancia entre los dos sistemas es del 70,2%. Se trata de un dato muy superior al obtenido en el estudio realizado por Addis A. y cols. Tal discrepancia puede deberse, principalmente, a que la comparación se realiza entre dos sistemas de clasificación (FDA y ADEC) y no entre tres, al tiempo transcurrido desde la publicación del estudio lo que ha podido generar modificaciones en la clasificación y a diferencias en los principios activos seleccionados. Siguen existiendo importantes discrepancias entre los dos sistemas de clasificación como ocurre en la codeína, clasificada por la FDA como C-D mientras que la ACPM le otorga una categoría A, salbutamol C por la FDA y A por la ACPM o ciertas vacunas clasificadas como C por la FDA y B2 e incluso A por la ACPM. Como se comenta en el artículo de Addis A y cols. siguen existiendo diferencias llamativas en parte debido a que la FDA tiene en cuenta la dosis mientras que la ACPM no, así mismo la FDA establece también diferencias en función del trimestre del embarazo (ej; IECA, ARA II, diclofenaco, indometacina) e incluso en función de la vía de administración (ej; paracetamol B:oral, C:intravenoso).

Conclusiones

A la hora de prescribir un fármaco durante el embarazo se deberán utilizar fármacos con evidencias de seguridad o

en su defecto, alternativas con el menor riesgo potencial. Las diferencias entre los sistemas de clasificación del riesgo pueden traer consigo confusión a la hora de obtener información sobre el uso seguro de ciertos medicamentos durante el embarazo, lo que limita su utilidad y fiabilidad.

La realización de estudios postcomercialización o registro/vigilancia de posibles efectos de los medicamentos sobre el feto son necesarios ya que esta información puede favorecer una mejor utilización de los fármacos durante el embarazo y promover también una mayor armonización entre los distintos sistemas de clasificación.

Bibliografía

1. Orueta Sánchez, R. Manejo de fármacos durante el embarazo. Inf Ter Sist Nac Salud. 2011; 35: 107-13.
2. Laosa Zafra. O. Utilización de fármacos en el embarazo y la lactancia. Disponible en: [http://llanos.rpgbardo.com/Fedalma/MODULO %201.%20Aspectos%20medicos%20y%20fisiologicos/Lecturas%20complementarias/Farmacos_y_embarazo.pdf](http://llanos.rpgbardo.com/Fedalma/MODULO%201.%20Aspectos%20medicos%20y%20fisiologicos/Lecturas%20complementarias/Farmacos_y_embarazo.pdf)
3. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. N Engl J Med. 1998; 338: 1128-37.
4. Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (III). Los fármacos utilizados durante el primer trimestre de la gestación. Med Clin (Barc). 1991; 96: 52-7.
5. Collaborative group on drug use in pregnancy. Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. Int J Gynecol Obstet. 1992; 39: 185-96.
6. 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.
7. 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.
8. Marín GH et al. Uso de fármacos durante el período de gestación en embarazadas de Buenos Aires, Argentina. Rev Salud Pública. 2010; 12: 722-31.
9. Larrubia Muñoz O et al. Fármacos y embarazo. Disponible en: http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1762/66/00660071_LR.pdf
10. Thomson Micromedex. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/deeplinkaccess?SearchTerm=TEST>
11. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>
12. AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
13. Medicamentos y embarazo: Actualización. INFAC VOLUMEN 21 • Nº 7 • 2013.
14. 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. nº 9, 2010. ISSN: 0210-3893.
15. Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071645.pdf>
16. Pregnant Women to Benefit from Better Information. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM143746.pdf>
17. Disponible en: <http://www.hemosleido.es/2012/08/13/medicamentos-embarazo-sistemas-de-clasificacion-de-farmacos-y-algunos-recursos-utiles/>
18. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>
19. Addis A et al. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? Drug Saf. 2000; 23: 245-53.