

Fármacos en el embarazo

-nueva reglamentación de la FDA-

Dra. Rosebel de Oliveira

Pediatra. Neonatóloga
Dirección Técnica Farmanuario



Resumen: el uso de fármacos durante el embarazo y la lactancia, implica conocer los riesgos y repercusiones que puedan tener en la mujer, en el desarrollo embrionario y fetal así como en el lactante.

La clasificación de riesgo teratogénico de fármacos de la Food and Drug Administration de EUA de 1979 que categoriza a los fármacos en 5 grupos identificados con letras, ha sido la más aceptada mundialmente por su practicidad y simpleza. Con los años ha resultado ambigua, ya que cada grupo de la clasificación engloba una amplia gama de posibilidades: es demasiado simple y poco específica.

En el año 2015 la FDA aprueba una nueva reglamentación para el etiquetado de fármacos que proporciona información narrativa, descriptiva y detallada sobre los riesgos de los fármacos en embarazo y lactancia así como también para hombres y mujeres en edad reproductiva, lo cual permitirá realizar una prescripción individualizada y más sólida. El cambio significa un gran desafío para el clínico, pues requerirá evaluación de la información presentada, llevará más tiempo y presentará una mayor complejidad para la toma de decisiones, pero será más segura.

Abstract: the use of drugs during pregnancy and lactation, involves knowing the risks and repercussions that they may produce on women, embryonic development and the infant.

In 1979, the Food and Drug Administration has established a risk classification for drugs in pregnancy with 5 groups identified with letters that has been the most accepted worldwide for its practicality and simplicity. Over the years it has resulted ambiguous, because each of the groups in the classification encompasses a wide range of possibilities: it is too simple and un-specific.

In 2015 the FDA approved a new regulation that provides narrative and descriptive information with detailed information about the risks of drugs in pregnancy, lactation and also for men and women of reproductive age that will allow to make an individualized and safer prescription.

Change means a great challenge, because it requires evaluation of the information presented, takes more time and presents a greater complexity for the decision making, but it will be safer.

Palabras clave: embarazo, fármacos, categorización, etiquetado, teratógeno.

Key words: pregnancy, drugs, categories, labeling, teratogen.

Introducción

El uso de medicamentos durante el embarazo es una situación frecuente, no solo para tratar patología materna, sino también para realizar tratamiento al feto. Distintos estudios a nivel mundial informan que **el 86% de las gestantes toma algún medicamento durante el embarazo y que el promedio de consumo de fármacos es de 2,9.**⁽¹⁻³⁾

La mayoría de los fármacos atraviesa la barrera placentaria, en su mayoría por un mecanismo de difusión simple. Debido a las posibles consecuencias que puedan tener, tanto para el producto de la concepción como para la

mujer en esta etapa de la vida, surge la necesidad de evaluar el riesgo y/o la seguridad de los fármacos en este período, para favorecer una prescripción y uso más seguro.

Conocer el riesgo que conlleva el empleo de un principio activo durante el embarazo es vital para disminuir las complicaciones. En este sentido, las clasificaciones que catalogan este riesgo son de gran utilidad para la práctica clínica diaria.

Por cuestiones éticas y legales evidentes, la información sobre la seguridad de los medicamentos en el embarazo no procede de ensayos clínicos diseñados con esta finalidad, sino de estudios realizados en animales, registros de exposición de pacientes embarazadas a medicamentos y estudios de casos y controles.

Seguridad de fármacos en el embarazo. Clasificación de la FDA de 1979.⁽⁴⁾

Categoría	Seguridad	Descripción
A	Estudios controlados no han demostrado riesgo. Riesgo remoto de daño fetal.	Estudios en embarazadas no han evidenciado riesgo para el feto en el primer trimestre, ni existen evidencias durante el resto del embarazo.
B	No hay descritos riesgos en humanos. Se acepta su uso durante el embarazo.	Estudios en animales no han evidenciado riesgo, pero no existen estudios adecuados en embarazadas, o existen estudios en animales en los que se detectan efectos adversos pero estos no han sido confirmados en embarazadas.
C	No puede descartarse riesgo fetal. Su uso debe realizarse valorando la ecuación riesgo/beneficio.	Estudios en animales han demostrado efectos adversos, pero no existen estudios en embarazadas, o no se dispone de estudios en embarazadas ni en animales.
D	Existen indicios de riesgo fetal. Usar solo si no hay otras alternativas.	Estudios en embarazadas han demostrado riesgo de efectos adversos, pero existen ocasiones en las que los beneficios pueden superar los riesgos.
X	Contraindicado.	Estudios en embarazadas y en animales han demostrado que los riesgos potenciales superan ampliamente los posibles beneficios.

Tabla 1

Luego del "desastre de la talidomida" (teratógeno más potente conocido) ocurrido en la década del '60, organismos internacionales de diversos países (EEUU en 1979, Australia en 1989, Suecia, Inglaterra), crearon sistemas de clasificación de riesgo de fármacos para su uso en el embarazo, con el objetivo de informar y orientar al clínico en la decisión sobre el uso de fármacos durante el periodo gestacional.^(4,5)

Sistemas de clasificación de fármacos en embarazo

El sistema de clasificación de fármacos más conocido y utilizado mundialmente, probablemente debido a su sencillez y simplicidad, es el creado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos.

La FDA clasifica a los fármacos en 5 categorías de riesgo, dando letras a cada categoría, A, B, C, D y X, yendo de mayor a menor seguridad atendiendo a los efectos teratogénicos descritos en animales y en humanos.⁽⁴⁾ (Ver Tabla 1).

Fármaco **teratogénico** es aquel que administrado durante el período embrionario o fetal es capaz de producir directa o indirectamente una **alteración morfológica o funcional** (bioquímicas, metabólicas, hormonales, inmunológicas, del crecimiento o del comportamiento) en el embrión, feto o incluso en el niño luego del nacimiento.⁽¹⁾

De acuerdo con la clasificación de la FDA de 1979, hay muy pocos fármacos cuya utilización pueda considerarse segura, ya que para la mayoría no hay datos suficien-

tes para valorar su potencial teratogénico, especialmente los de reciente comercialización.

A modo de ejemplo, en un estudio sobre 750 medicamentos de uso habitual categorizados:

- 2% (en su mayoría vitaminas) son categoría A,
- 18% es categoría B,
- 49% -la mayoría - son categoría C,
- 22% son categoría D y
- 6% son categoría X.⁽⁵⁾

Esta clasificación ha dado lugar en ocasiones a afirmaciones ambiguas que a menudo son difíciles de interpretar y de utilizar con precisión. Cada categoría engloba una amplia gama de posibilidades, y es fácil caer en el error de considerar que el riesgo con las letras es siempre creciente.

La asignación de un fármaco a la categoría B no implica mayor seguridad que la categoría C, así como un medicamento con información adversa en animales podría ser categorizado igual que un medicamento sin información en animales, correspondería la categoría C para los 2 fármacos. Por lo tanto, *a la hora de prescribir un medicamento conocer solamente a qué categoría corresponde no es suficiente para la toma de decisiones.*

Otras críticas que se han realizado a esta clasificación es que:⁽⁶⁾

- realiza extrapolación de estudios en animales,
- es poco específica y muy simple,
- no considera la experiencia clínica del uso de fármacos,

- no valora la intensidad ni el tipo de defectos en el feto,
- no tiene en cuenta el período de exposición ni la dosis del medicamento,
- no aborda adecuadamente la información disponible,
- puede llevar a la desinformación y a la toma de decisiones incorrectas.

Las dificultades señaladas plantearon la necesidad de revisar la clasificación e implementar cambios.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA), publicó en 2008 pautas para evaluar los medicamentos en la reproducción humana y su riesgo en forma descriptiva. La ficha técnica de medicamentos autorizados presenta los riesgos de mayor a menor esquemáticamente en fertilidad, embarazo y lactancia (apartado 4.6 de la ficha técnica).⁽⁷⁾

En el año 2008, la FDA decide mantener las categorías de las letras incorporar en el etiquetado de los medicamentos información descriptiva sobre 3 aspectos:

- embarazo,
- trabajo de parto y parto
- mujeres en lactancia.

En el año 2015 finalmente, la FDA crea la actual propuesta pero a la vez modifica la clasificación con la participación de los profesionales a través de un expediente para comentarios públicos. En la nueva normativa elimina definitivamente las categorías (A, B, C, D y X), y establece descripciones detalladas, con apartados narrativos específicos para:

- embarazo,
- lactancia,
- fertilidad.

Con esta información, que es detallada y descriptiva, el profesional deberá valorar al prescribir el beneficio-riesgo de forma individualizada, atendiendo a los beneficios esperados, en cada caso concreto.

Nueva reglamentación de la FDA

Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule (PLLR)⁽⁸⁾

La regla final de etiquetado en embarazo y lactancia implica un proceso gradual que comenzó a aplicarse a partir del 30 de junio de 2015. Desde esta fecha los

fármacos para su aprobación debe cumplir las nuevas reglas de etiquetado "Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule" (PLLR). Para los fármacos ya aprobados a partir del año 2001, se irán eliminando progresivamente las letras de las categorías en embarazo (A, B, C, D, X), para pasar a la nueva regla (PLLR), en forma progresiva con plazo final junio del 2018.

La nueva reglamentación de la FDA pretende:

- proporcionar la información pertinente para la toma de decisiones en el tratamiento farmacológico de embarazadas y mujeres en lactancia así como hombres y mujeres en etapa reproductiva,
- declaración completa de los riesgos conocidos basado en datos disponibles,
- considerar factores médicos de la enfermedad,
- ofrecer datos en animales disponibles en el contexto de la exposición humana,
- añadir datos humanos cuando estén disponibles,
- indicar explícitamente cuando no hay datos disponibles,
- reorganizar la información en el etiquetado de los medicamentos y además
- mantener actualizada la información.⁽⁹⁾

La información va a estar desarrollada en 3 secciones:⁽¹⁰⁾

- **Embarazo**, incluye trabajo de parto y parto.
- **Lactancia**: incluye mujeres en lactancia.
- **Fertilidad**: hombres y mujeres con potencial reproductivo.

En la sección "embarazo" debe incluirse:

- El registro de la exposición durante el embarazo al fármaco.
- Informar si hay absorción sistémica del fármaco. Si no hay absorción sistémica materna, no se espera que exista exposición fetal, pero si sí la hay, se debe informar:
 - sobre los riesgos basados en datos humanos o en datos en animales,
 - en la población general,
 - en la población que padece la enfermedad y
 - declarar los riesgos basados en la farmacología.

Si no hay información disponible se debe informar que no la hay.

En la sección "lactancia" debe incluirse:

- Si existe absorción sistémica en la madre. Si no hay absorción, no hay exposición del lactante al fármaco, si hay absorción, se debe informar:
 - presencia del fármaco en la leche,
 - concentración en la leche,
 - dosis diaria en el lactante real o estimada,
 - efectos en el lactante del fármaco,
 - efectos en la producción de leche,

Enoxaparina Fármaco Uruguayo

20 mg - 40 mg - 60 mg - 80 mg

Somos el laboratorio líder en fabricación y venta de heparinas de bajo peso molecular en Uruguay, con productos accesibles de calidad comprobada.



- declaración de riesgo/beneficio del uso del fármaco y
- resumen del riesgo y recomendaciones.

Si se desconoce la información solicitada, se lo debe señalar.

En la sección “mujeres y hombres con potencial reproductivo” debe incluirse:

- información si existe requisito de realizar prueba de embarazo y/o
- uso de anticonceptivos durante el tratamiento, cuánto tiempo antes y cuánto luego de terminado el medicamento,
- información sobre datos en animales sobre efectos en la fertilidad.

Conclusiones

El cambio propuesto por la FDA sobre el etiquetado de fármacos recetados a mujeres embarazadas y en lactancia así como a hombres y mujeres en etapa reproductiva, - *el PLLR o regla final* -, implica un gran desafío, como es el abandonar un sistema que es sencillo y eficaz, pero que lleva a una simplificación excesiva, por otro que es un resumen narrativo, conciso y estandarizado de riesgos y datos de apoyo que permitirá a los profesionales realizar una evaluación de los beneficios y riesgos de la medicación.

La toma de decisiones va a ser más compleja de lo que solía ser, requerirá más tiempo en la práctica clínica, la información ofrecida es mucho más completa, más actual y la decisión va a ser individualizada, todo lo que conduce a una práctica clínica más segura.

La toma de decisión pasará de en lugar de sólo leer una letra, A, B o C por ejemplo, a leer toda la información disponible y sobre la base de la investigación clínica reciente y la discusión con el paciente decidir en forma individual cada situación particular.

En Uruguay⁽¹¹⁾ no existe aún una reglamentación de la información que deben contener los prospectos, ni hay una estructura de ficha técnica de fácil acceso, por lo que se recomienda recurrir a las fichas de la FDA para conocer los riesgos en esta etapa de la vida.

Ante la propuesta de la FDA, en el Comité Editorial de Farmanuario,⁽¹²⁾ la Guía Farmacológica y Terapéutica de Uruguay, Paraguay y Argentina, hemos tomado el desafío y decidido incorporar progresivamente a la ficha técnica de los medicamentos de Farmanuario la nueva propuesta, la PLLR de la FDA. Por tanto, en los apartados de embarazo y lactancia se irá eliminando progresivamente la actual clasificación de categorías por letras, y se pasará a ofrecer información más detallada para apoyar la decisión clínica.

Recibido: 04/09/2017
Aprobado: 20/10/2017

Bibliografía

1. Orueta Sánchez R, López Gil MJ. Manejo de fármacos durante el embarazo. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2011; 35(4):107-113.
2. Orueta R. Empleo de fármacos en embarazo y lactancia. Accesible en <http://www.paho.org/els/index.php?option>. Consulta 4 agosto 2017.
3. Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in pregnancy and lactation.* 10 ed. Philadelphia. Wolters&Kluwer.2015.
4. Pregnancy labeling. Food and Drug Administration. *Drug Bulletin.* 1979; 9:23-4.
5. Sánchez MB, Armijo JA. Influencia de los factores genéticos y ambientales, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos. En: Jesús Florez. *Farmacología humana.* 6ª ed. Barcelona. Elsevier Masson. 2014; 121-155.
6. Doering PL, Boothby L, Cheok M. Review of pregnancy labeling of prescription drugs: Is the current system adequate to inform of risks? *AM J Obstet Gynecol* 2002; 187:333-339.
7. European Medicines Agency. Section 4.6: Fertility, pregnancy and lactation. Accesible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/01/WC500137019.pdf consulta 11 de agosto 2017
8. FDA Pregnancy Categories FDA Pregnancy Risk Information: An Update 2015. Accesible en <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html> consulta 11 agosto 2017
9. www.fda.gov UCM 520454 The pregnancy and lactation labeling rule (PLLR) Miriam Dinitale Drugs in Pregnancy and Lactation: Improved Benefit-Risk Information, accessible en <https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/smallbusinessassistance/ucm431132.pdf> consultado 12 agosto 2017
10. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling accessible en <https://www.federalregister.gov/documents/2014/12/04/2014-28241> consultado 14 agosto 2017
11. Viroga S. Riesgo del uso de medicamentos en el embarazo y lactancia: remoción de la clasificación de riesgo de la FDA. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. UdelaR. Uruguay. *Boletín* 2015; 6(2). Accesible en http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=165&Itemid=68 consulta 24 de agosto 2017
12. Farmanuario 2017. Guía farmacológica y terapéutica. 27 ed. Montevideo. Informédica. 2017.