

Año 2017

JUNIO



Cuadernillo de Uso Racional de Antimicrobianos y Otros Recursos (URAR)

Comisión de USO ADECUADO DE RECURSOS
Sociedad Argentina de Infectología

Integrantes

Coordinador: SCAPELLATO Pablo

Miembros: BASOMBRÍO A (T del Fuego), BATTISTINI A (Mza), BERNACHEA P (Bs As), BERNARDI G (Córdoba), CLARA L (CABA), COLQUE Ángel (CABA), CONTRERAS R (S Juan), DE VEDIA L (CABA), DESSE J (Bs As), DILIBERO M (Bs As), GAÑETE M (Bs As), JORGE M (CABA), LOPARDO G (CABA), LOPEZ FURST M (CABA), MIRANDA M (Jujuy), MOZUNA TAMBORENEA F (CABA), MYKIETIUK A (Bs As), NANINNI E (Sta. Fe), NEMIROVSKY C (CABA), OSUNA C (Bs As), PASQUINI A (CABA), PENSOTTI C + (CABA), PUSCAMA A (Mza), RAIMONDO E (R Negro), RALLI H (R Negro), RODRIGUEZ C (CABA), SANCHEZ A (CABA), SANDOR A (CABA), VERA BLANCH M (Sta Fe)



El propósito de estos cuadernillos es el de otorgar una base racional para la utilización de los nuevos antimicrobianos, así como para la consideración de las nuevas indicaciones de las viejas drogas y para el uso de los métodos de diagnóstico.

Se hará énfasis en las indicaciones, la dosificación -y las necesarias adecuaciones a peso y otras variables fisiológicas-, así como en aspectos de la reconstitución y conservación.

No se pretende hacer una revisión bibliográfica exhaustiva de los temas, sino mostrar los resultados de esa tarea efectuada por miembros de la CUAR, pasada por el tamiz de la consideración de la evidencia disponible, con el objetivo de mejorar los resultados de nuestros pacientes y combatir la resistencia devenida del uso inadecuado de los antimicrobianos.

Marzo 2015.

Antimicrobianos durante el embarazo y la lactancia

*Autores / Revisores: Basombrío Adriana, Bernardi Germán, de Vedia
Lautaro, Samaniego Laura y Mayer-Wolff Michelle.*

- **INTRODUCCION**

Las infecciones son uno de los problemas más frecuentes durante el embarazo (p. ej., infecciones urinarias) y los antimicrobianos (AMs) son medicamentos utilizados a menudo en el tratamiento de las infecciones en las mujeres embarazadas. El embarazo es una situación especial, en la que se producen cambios fisiológicos en la mujer. Los cambios farmacocinéticos que ocurren durante el embarazo (volumen de distribución, metabolismo hepático, aclaramiento renal) pueden alterar los efectos farmacológicos y, además, también hay que tener en cuenta el posible riesgo teratogénico y la toxicidad de los medicamentos en el embrión y el feto. En general, hay escasa información con respecto al uso y la dosificación adecuada de los AMs en las mujeres embarazadas.

A menudo se han utilizado los AMs en el tratamiento de las embarazadas, pero sin ensayos clínicos que hayan evaluado previamente su eficacia y su seguridad en esta población específica. Aunque es poco probable que los AMs que ya han demostrado ser eficaces en el tratamiento de mujeres no embarazadas no lo sean en las mujeres que sí lo están, los cambios fisiológicos en el embarazo hacen difícil definir la dosificación óptima de los AMs en ausencia de datos empíricos.

Sin duda alguna, la enorme trascendencia que tuvo la utilización a principios de los años 60 de la talidomida en mujeres gestantes, constituyó un punto de inflexión a partir del cual la comunidad científica se sensibilizó sobre la necesidad de desarrollar sistemas para la identificación de teratógenos. La organización y desarrollo de estudios epidemiológicos y de sistemas de monitorización y vigilancia de defectos congénitos son una clara expresión de ello.

Desde entonces se introdujeron acuerdos de homologación para la fabricación y comercialización de los fármacos. Actualmente, ningún medicamento que se introduce en el mercado contiene una recomendación para el uso en el embarazo o durante la lactancia, a menos que existan estudios preclínicos y/o ensayos clínicos que los respalden. Tanto es así que aproximadamente el 80% de los fármacos registrados en EE.UU. están oficialmente contraindicados durante el embarazo.

- **ACCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS EN LAS DISTINTAS FASES DEL DESARROLLO EMBRIONARIO Y FETAL**

Es importante tener en cuenta el momento de la gestación en la que se administra un medicamento. En el período comprendido desde la fecundación hasta la implantación, aproximadamente dos semanas, no existe circulación madre – feto. Durante el mismo el embrión es poco accesible a los fármacos. Sin embargo esto no excluye que la vitalidad del embrión se afecte por alteraciones en la conducción por la trompa de Falopio, por efecto de fármacos. En esta etapa se dice que rige la “ley de todo o nada”, se puede producir la muerte del embrión pero no causaría malformaciones.

Durante el primer trimestre que comprende desde la 2ª-3ª semana a la 9ª-10ª semana, se forman la mayoría de los órganos y el riesgo de que un medicamento produzca malformaciones estructurales es mayor. Para que esto suceda el fármaco no solo debe administrarse en una dosis suficiente, sino que debe actuar sobre un embrión genéticamente susceptible y en un momento muy preciso de su desarrollo.

En la etapa comprendida entre el segundo y tercer trimestre del embarazo, desde la 10ª semana hasta el parto, los medicamentos pueden afectar al crecimiento y desarrollo funcional del feto, originando alteraciones de menor gravedad y/o complicaciones en el parto. Hay que tener en cuenta que la afinidad por órganos y tejidos es diferente para cada grupo de AMs.

- **CONSIDERACIONES MATERNAS**

En la mujer embarazada se producen cambios fisiológicos que modifican la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos:

a) aumento del volumen intra y extracelular que llega a ser mayor del 50% en el tercer trimestre, lo que trae consigo un aumento del volumen de distribución y una disminución de la concentración de la albúmina plasmática, lo que produce una disminución del fármaco en la sangre materna;

b) aumento del metabolismo hepático, del flujo sanguíneo renal (FSR) y del filtrado glomerular (FG) por acción progestágena, lo que conlleva a un aumento de la biotransformación y de la excreción del AM;

c) compresión y desplazamiento del tracto gastrointestinal por el útero junto con un aumento de las concentraciones de progesterona en sangre: se produce entonces un enlentecimiento del vaciamiento gástrico y del tránsito intestinal con una absorción variable e imprevisible; la absorción de los fármacos por vía intramuscular se favorece durante los primeros meses del embarazo porque existe mayor perfusión de los tejidos periféricos como consecuencia de la vasodilatación regional; pero en la medida en que este progresa disminuye notablemente el flujo sanguíneo en las extremidades y la absorción de las inyecciones intramusculares a nivel glútea y de las piernas se hacen irregulares debido a las modificaciones hemodinámicas;

d) adelgazamiento de la barrera placentaria a medida que avanza la gestación, lo que facilita una mayor difusión del antimicrobiano, con un aumento de la concentración del mismo en el feto y disminución en la madre.

- **CONSIDERACIONES FETALES**

Las variaciones en la concentración del AM en el plasma fetal dependen de la unión de las proteínas plasmáticas-AM (PP-AM) en la madre: Si existe una fuerte unión PP-AM en la madre disminuye la difusión a través de la placenta, con lo que disminuye la concentración del AM en el feto y viceversa.

El AM llega al feto a través de la vía placentaria y del líquido amniótico. A pesar de la baja capacidad metabólica de los sistemas enzimáticos hepáticos fetales, éstos pueden transformar medicamentos por oxidación en metabolitos muy polares incapaces de atravesar la barrera placentaria en dirección feto-madre. Pueden acumularse en el hígado y en el agua corporal total y producir daños fetales. El feto tiene un FSR importante, lo que aumenta la excreción del fármaco que llegó por vía placentaria; por la orina llega al líquido amniótico, se deglute y se produce la absorción del AM por vía intestinal.

- **CONSIDERACIONES PLACENTARIAS**

El paso del AM a través de la placenta se produce por difusión concentración dependiente, la disminución de la concentración del AM en la madre no implica fracaso terapéutico y sólo requiere de la administración de dosis más altas que lo habitual en situaciones donde se necesiten concentraciones mayores para lograr eficacia terapéutica, por ejemplo en las endocarditis.

El AM puede influir en el desarrollo del feto de varias formas entre ellas: a) mediante un efecto indirecto relacionado con las alteraciones que puede producir en el tejido materno por disminución de la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre, hipo-hiperglicemia y disminución de la disponibilidad de vitaminas; b) dentro del efecto embriotóxico directo las mutaciones en las células fetales, alteraciones cromosómicas, alteraciones de las membranas celulares y la inhibición enzimática tienen un lugar importante; c) al afectar la placenta interfiere con el paso normal de oxígeno, glucosa, nutrientes, etc, hacia el feto.

Se ha demostrado que en la producción de las malformaciones congénitas están involucrados diferentes factores: infecciones maternas(3%), enfermedades maternas (4%), genéticas(20%) y la hipoxia, los factores nutricionales, factores ambientales y desconocidos (65-70%).

En un estudio de caso y control llevado a cabo en Canadá y recientemente publicado se observó que la administración de diversos AM (macrólidos excluyendo eritromicina, quinolonas, tetraciclinas, sulfonamidas y metronidazol) durante las primeras 20 semanas del embarazo se asoció con un riesgo incrementado de aborto espontáneo, en comparación con la no administración o con el uso de penicilinas o cefalosporinas.

Actualmente la FDA ha establecido categorías para definir la acción de los fármacos sobre el embarazo, atendiendo a los efectos teratogénicos descritos en animales y humanos:

Clase A: exentos de riesgo para el feto, según estudios controlados.

Clase B: dentro de este grupo se distinguen aquellos fármacos que estudiados en animales no mostraron riesgo, pero que no fueron estudiados en mujeres gestantes y por otro lado o

aquellos que demostraron ser riesgosos en animales, pero que dicho riesgo no se confirmó en mujeres gestantes

Clase C: evidencia de teratogenicidad u otros efectos adversos en animales, no habiendo sido realizados estudios controlados en mujeres gestantes o se desconoce la existencia de los mismos.

Clase D: evidencia de teratogenicidad sobre el feto humano, pero en ocasiones el beneficio obtenido puede superar el riesgo esperado.

Clase X: Riesgo inaceptable. El riesgo del feto es mayor que el beneficio para la embarazada. Hay otros tratamientos más eficaces y seguros.

Tabla: Antimicrobianos, categoría de riesgo para la FDA, los efectos que produce y su acción en la lactancia.

GRUPO	FARMACO	CLASE	EFEKTOS	LACTANCIA
PENICILINA	AMOXICILINA AMPICILINA	B	No se ha observado actividad teratogénica. Se ha administrado a un gran número de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil sin que se haya observado ningún aumento probado de la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos sobre el feto.	Se excreta por leche materna en pequeña cantidad, Puede modificar la flora intestinal e interferir en la interpretación de los cultivos de los lactantes expuestos
	AMOXICILINA CLAVULÁNICO	B	Se ha administrado a mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, sin que se haya observado un aumento de la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos en el feto humano. Los estudios en animales no han demostrado evidencia de una mayor incidencia de daño fetal. Nota: el estudio ORACLE demostró que su administración en la rotura prematura de membrana se asocio a un aumento significativo en la aparición de enterocolitis necrotizante neonatal.	Se excreta por leche. No se observaron efectos adversos, sin embargo, puede modificar la flora intestinal e interferir con la interpretación de los resultados del cultivo en los lactantes expuestos. (1)
	AMPICILINA- SULBACTAM	B	Los estudios de reproducción en animales no han evidenciado problemas en la fertilidad o peligro para el feto debidos a la administración de Ampicilina/Sulbactam.	Debe tenerse precaución al administrar Ampicilina-Sulbactam durante el período de lactancia, ya que es excretada en la leche en concentraciones bajas; por lo que debe tenerse en cuenta al exponer al recién nacido al medicamento, especialmente debido a que su desarrollo renal no es completo. (5)

**[CUADERNILLO DE LA COMISIÓN DE USO ADECUADO DE
RECURSOS: ANTIMICROBIANOS ENEMBARAZADAS Y
LACTANCIA.**

JUNIO 2017

	PIPERACILINA + TAZOBACTAM	B	Se han observado fármacos que sólo han sido tomados por un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, sin que se haya observado un aumento de la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos en el feto humano. Los estudios en animales no han demostrado evidencia de una mayor incidencia de daño fetal.	Este medicamento se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas. Aún así, la administración a madres lactantes debe efectuarse únicamente cuando sea estrictamente necesario, y siempre debe estar bajo la supervisión del especialista. (7)
--	--------------------------------------	----------	--	---

	CEFALEXINA	B	Fármaco que han sido tomados por un gran número de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil sin que se haya observado ningún aumento probado de la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos sobre el feto.	Se elimina en pequeñas cantidades por leche materna. No hay problemas que hayan sido documentados en los seres humanos. Además, las Cefalosporinas son consideradas un grupo seguro en la lactancia. (1)
	CEFADROXILO	B	No hay datos bien controlados en humanos acerca de esta droga, pero no se ha encontrado asociación con malformaciones congénitas.	Se excreta en la leche en pequeña cantidad. La American Academy of Pediatrics considera que el Cefadroxilo suele ser compatible con la lactancia materna.
	CEFALOTINA CEFAZOLINA	B	Se ha administrado a un gran número de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil sin que se haya observado ningún aumento probado de la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos sobre el feto	Se excreta por leche en pequeñas cantidades. Es seguro durante la lactancia. (1)(2)
	CEFTRIAJONA CEFOTAXIMA CEFTAZIDMA	B	Sólo ha sido administrado por un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, sin que se haya observado un aumento de la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos en el feto humano. Los estudios en animales no han demostrado evidencia de una mayor incidencia de daño fetal.	Se excreta por leche en pequeñas cantidades, por lo que es seguro durante la lactancia, aunque puede modificar, en algunos casos, la flora intestinal del lactante. (1)(2)
	CEFIXIMA	B	No se han encontrado datos	Es excretada por leche

	CEFTAROLINE FOSAMIL		humanos, pero en general, las Cefalosporinas son consideradas drogas seguras en el embarazo. (1)	materna humana. Sin embargo, no se han documentado problemas en seres humanos. (1)
	CEFTAROLINE FOSAMIL	B	Se ha administrado a un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, sin que se haya observado un aumento de la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos en el feto humano. Los estudios en animales no han demostrado evidencia de una mayor incidencia de daño fetal.	
	CEFEPIME	B	No existen datos en humanos, pero en general, las Cefalosporinas se consideran seguras para ser utilizadas en el embarazo.	Se excreta por leche en pequeñas concentraciones, y no se han documentado problemas en el lactante. (1)(2)

CARBAPENEMS	MEROPENEM DORIPENEM ERAPENEM	B	Solo han sido tomados por un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, sin que se haya observado un aumento de la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos en el feto humano. Los estudios en animales son inadecuados o pueden faltar, pero los datos disponibles no muestran evidencia de una mayor incidencia de daño fetal.	Estos antibióticos se detectan a concentraciones muy bajas en leche materna en animales, por lo que no deberá ser utilizado durante la lactancia, a menos que el posible beneficio justifique el riesgo potencial para el niño. No se sabe si doripenem se excreta en la leche materna humana. En un estudio realizado con ratas se ha demostrado que el doripenem y su metabolito se excretan en la leche. La decisión de continuar/interrumpir el periodo de lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con Doripenem debe tener en cuenta el efecto beneficioso del periodo de lactancia para el niño y el efecto beneficioso de Doripenem para la madre.
	IMIPENEM	C	Se ha administrado a un número limitado de mujeres	Es desconocida la excreción en la leche materna humana, y tampoco se han registrado

			embarazadas y mujeres en edad fértil, sin que se haya observado un aumento de la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos en el feto humano. Los estudios en animales han demostrado evidencia de una mayor incidencia de daño fetal, cuya importancia se considera incierta en los seres humanos.	efectos adversos en los lactantes. (1)
POLIPEPTIDOS	COLISTINA	C	No hay datos suficientes, pero no se han reportado efectos adversos fetales. Los estudios en animales son inadecuados pero los datos disponibles no muestran evidencia de una mayor incidencia de daño fetal.	Es excretado por leche. Algunos problemas potenciales para el lactante pueden ser: la modificación de su flora intestinal y efectos directos sobre el bebé. (1)
LIPOPEPTIDOS	DAPTOMICINA	B	Se han observado fármacos que sólo han sido tomados por un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, sin que se haya observado un aumento de la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos en el feto humano. Los estudios en animales no han demostrado evidencia de una mayor incidencia de daño fetal.	Daptomicina se excreta por leche materna.
GLUCOPEPTIDOS	VANCOMICINA	B	Se han observado fármacos que sólo han sido tomados por un número limitado de mujeres embarazadas y	Se excreta por leche materna y es compatible el uso de la droga con la lactancia, sin embargo, pueden aparecer problemas en el feto como variación en la flora intestinal y

			<p>mujeres en edad fértil, sin que se haya observado un aumento de la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos en el feto humano. Los estudios en animales son insuficientes, pero los datos disponibles no muestran evidencia de mayor incidencia de daño fetal.</p>	<p>reacciones alérgicas. (1)</p>
	TEICOPLANINA	B	<p>No hay datos publicados en humanos. Sólo debe utilizarse si el beneficio potencial de la madre supera el riesgo potencial para el feto. (1)</p>	<p>No existen datos adecuados disponibles. (1)</p>
	TELAVANCINA	C	<p>No hay datos sobre el uso en mujeres embarazadas. En 3 especies animales, Durante el embarazo a dosis clínicamente relevantes causó una reducción de los pesos, aumento de las tasas de malformaciones de los dedos y de los miembros. Dada la falta de datos humanos y los riesgos sugeridos por los datos de animales, evitar el uso en mujeres embarazadas a menos que los beneficios para el paciente superen los riesgos potenciales para el feto.</p>	
LINCOSAMINAS	CLINDAMICINA	B	<p>Se han observado fármacos que han sido tomados por un gran número de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil sin que se haya observado ningún</p>	<p>Se excreta por leche materna. La <i>American Academy of Pediatrics</i> considera que es compatible con la lactancia materna. Sin embargo, la ficha técnica del producto afirma que, aunque es poco probable que el lactante absorba una cantidad</p>

			aumento probado de la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos en el feto.	significativa de Clindamicina a través de su tracto digestivo, deben tomarse precauciones cuando se administre durante la lactancia. (1)(2)
OXAZOLIDONAS	LINEZOLID	B	Los estudios en animales han demostrado evidencia de mayor incidencia de daño fetal, cuya importancia se considera incierta en los seres humanos.	Se desconoce la excreción en la leche materna humana. (1)
MACROLIDOS	AZITROMICINA	B	No hay datos en humanos y la seguridad del fármaco en el embarazo no está establecida. Los estudios en animales no demostraron mayor incidencia de daño fetal.	Se excreta y se acumula en leche materna. No se han documentado efectos adversos en la lactancia humana. (1)
	ERITROMICINA	B	Se han observado fármacos que han sido tomados por un gran número de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil sin que se haya observado ningún aumento probado de la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos en el feto.	Se excreta por leche humana y es compatible con la lactancia. (1)
	CLARITROMICINA	C	No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Claritromicina debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto, pero en animales el fármaco es teratogénico.	Se excreta por leche humana. (1)

			Produce efectos feto tóxicos si es utilizada en altas dosis, causando defectos cardiovasculares, paladar hendido, retraso del crecimiento intrauterino y muerte fetal.(1)	
NITROIMIDAZOLICOS	METRONIDAZOL	B	Los estudios en animales son inadecuados o pueden faltar, pero los datos disponibles no muestran evidencia de una mayor incidencia de daño fetal.	Se excreta por leche y da un sabor amargo que puede perjudicar la lactancia. Puede producir diarrea e intolerancia a la lactosa en los lactantes expuestos .
QUINOLONAS	CIPROFLOXACINA	C	No hay datos humanos bien controlados, pero se sugiere una posible asociación entre el uso de la droga en el primer trimestre y malformaciones congénitas como espina bífida, decoloración de los dientes, defectos en las extremidades, hernia inguinal, defectos en oído, corazón y esqueleto. (1)	Se excreta por leche. Los datos son limitados en seres humanos y desconocidos los efectos adversos. La <i>American Academy of Pediatrics</i> la considera compatible con la lactancia, mientras que la ficha técnica del producto indica que debe evitarse la Ciprofloxacina en mujeres lactantes por el posible daño al cartílago y la decoloración de los dientes en los niños expuestos. (1)(2)
	LEVOFLOXACINA	C	No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas	Es excretada por leche. No se recomienda administrar durante la lactancia debido a la artropatía potencial que puede generar en los lactantes
	NORFLOXACINA	C	No hay datos en humanos bien Controlados.	No hay datos disponibles pero debe evitarse su administración durante la lactancia. (1)
	MOXIFLOXACINA	C	Debido a que no se han realizado estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas, la Moxifloxacina debe emplearse durante el embarazo solamente si el	No se ha determinado si la Moxifloxacina se excreta en la leche humana, aunque debe suponerse que sí. Debe tenerse precaución cuando se administra ésta droga a las madres durante la lactancia. (12)

			beneficio potencial justifica el riesgo fetal (12)	
TETRACICLINAS	DOXICICLINA TIGECICLINA MINOCLINA	D	Se sospecha que los medicamentos que han causado o se puede esperar que causen una mayor incidencia de malformaciones fetales humanas o daños irreversibles. Estos fármacos también pueden tener efectos farmacológicos adversos Las tetraciclinas son seguras para su uso durante las primeras 18 semanas de embarazo (16 semanas después de la concepción), después de lo cual causan decoloración de los dientes del bebé.	Es excretado por leche. Es compatible con la lactancia materna, salvo por la modificación de la flora intestinal y los efectos directos en los niños expuestos. (1)
ANTIFUNGICOS	ANFOTERICINA CASPOFUNGINA	B	Se han observado fármacos que sólo han sido tomados por un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, sin que se haya observado un aumento de la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos en el feto humano. Los estudios en animales han demostrado una mayor incidencia de daño fetal, cuya importancia se considera incierta en los seres humanos.	Desconocida la excreción de la leche materna en humanos. (1)
	POSACONAZOL	C	No existe información suficiente sobre la utilización en mujeres embarazadas. Los Estudios realizados	Se excreta en la leche de ratas durante la lactancia. La excreción en leche humana no se ha investigado. La lactancia debe interrumpirse al iniciar un tratamiento con posaconazol.

			en animales han mostrado toxicidad	
	FLUCONAZOL	D	Se sospecha que estos medicamentos podrían causar una mayor incidencia de malformaciones fetales humanas o daños irreversibles. Se recomienda precaución en la prescripción de dosis única (150 mg) de fluconazol vía oral en el embarazo ya que eventualmente se asocia a un mayor riesgo de abortos espontáneos. Las dosis repetidas de fluconazol (400-800 mg diarios) se han asociado con un patrón consistente de defectos congénitos similares a los observados en estudios con animales	El fluconazol se distribuye en la leche materna, donde alcanza concentraciones similares a las observadas en sangre materna. El fabricante no recomienda su administración a las madres lactantes, mientras que la <i>American Academy of Pediatrics</i> considera que su uso es compatible con la lactancia materna. (1)(2) (18)
	MICONAZOL	C	Al igual que otros azoles antifúngicos, ingerido es embriotóxico. Sin embargo, aplicado en forma local, como óvulos, prácticamente no se absorbe por vía vaginal (biodisponibilidad <1%), no habiéndose reportado efectos fetales con su uso aun en el primer trimestre. (1) (21)	Usado por vía vaginal o tópica dérmica, no tiene trascendencia en la lactancia. Sin embargo, su uso por vía oral presenta los mismos riesgos que fluconazol. (1) (21)
	VORICONAZOL	B	Se han observado fármacos que sólo han sido tomados por un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, sin que se haya observado un aumento de la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos	No es bien conocido si se distribuye por leche materna. Por lo tanto, voriconazol no debe ser usado por madres lactantes a menos que el beneficio sea mayor que el riesgo potencial (16)

			<p>directos o indirectos en el feto humano. Los estudios en animales han demostrado evidencia de una mayor incidencia de daño fetal, cuya importancia se considera incierta en los seres humanos.</p>	
ANTIMICOBACTERIANOS	RIFAMPICINA RIFABUTINA	C	<p>Fármacos que, debido a sus efectos farmacológicos, han causado o pueden ser sospechosos de causar efectos perjudiciales en el feto o el recién nacido humanos sin causar malformaciones. Estos efectos pueden ser reversibles. Se ha reportado hemorragia atribuible a la hipoprotrombinemia en recién nacidos y madres después del uso de rifampicina durante el último trimestre de embarazo. Si la rifampicina se usa durante las últimas semanas del embarazo, se debe administrar vitamina K a la madre y al recién nacido. <i>Nota: valorar su administración en la práctica diaria según riegos y beneficios</i></p>	<p>Se excreta por leche. Debe interrumpirse la lactancia o el medicamento. (1)</p>
	ETAMBUTOL ISONIAZIDA	B	<p>Se han observado fármacos que han sido tomados por un gran número de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil sin que se haya observado ningún aumento probado de la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos</p>	<p>Se excreta en la leche materna, pero no se han descrito problemas en seres humanos. (1)(17)</p>

			directos o indirectos en el feto.	
	PIRAZINAMIDA	B	Los estudios en animales son inadecuados o pueden faltar, pero los datos disponibles no muestran evidencia de una mayor incidencia de daño fetal.	Se excreta por leche. (1)(2)
ANTIVIRALES	OSELTAMIVIR ZANAMIVIR ACICLOVIR	B	Droga que ha sido administrada a un número limitado de mujeres embarazadas y en edad fértil, sin un incremento en la frecuencia de malformación y otros efectos nocivos directos o indirectos sobre el feto humano. Estudios en animales no se han asociado a un incremento en la ocurrencia de daño fetal	Se recomienda suspender la lactancia
ANTIHELMITOS	ALBENDAZOL	C	Se sospecha que este medicamento a causado o se puede esperar que causen una mayor incidencia de malformaciones fetales humanas o daños irreversibles. En estudios con animales, albendazol es teratógeno en varias especies. Hasta que los datos humanos estén disponibles, se debe sospechar que son teratogénicos	Se desconoce si Mebendazol se excreta por leche materna. Por lo tanto se deberá tener precaución cuando se administra durante la lactancia
	IVERMECTINA	B	Droga que ha sido administrada a un número limitado de mujeres embarazadas y en edad fértil, sin un incremento en la frecuencia de malformación y otros efectos nocivos directos o indirectos sobre el feto	Se desconoce si se excreta por leche materna. Por lo tanto se deberá tener precaución cuando se administra durante la lactancia

			humano. Estudios en animales se han asociado a un incremento en la ocurrencia de daño fetal, la significancia de estos eventos es incierta en humanos	
	NITAZOXANIDA	B	No existen datos en mujeres embarazadas que informen riesgo asociado a la droga. No se ha observado teratogenicidad ni fetotoxicidad en estudios de reproducción animal.	No existe información sobre la presencia de la droga en leche materna
NITROFURANOS	NITROFURANTOINA	B	Se han observado fármacos que han sido tomados por un gran número de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil sin que se haya observado ningún aumento comprobado de la frecuencia de malformaciones u otros efectos nocivos directos o indirectos sobre el feto	Debe tenerse precaución al administrar nitrofurantoína a término debido a la posibilidad de producir anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y debido a sistemas enzimáticos inmaduros en el período neonatal temprano.
SULFAMIDAS	TRIMETOPRIMA + SULFAMETOXAZOL	C	Existe una posibilidad teórica de que ésta droga produzca deficiencia de ácido fólico en el feto causando así anomalías congénitas. Se debe evitar, especialmente en el 3er trimestre del embarazo debido a la posibilidad de la aparición de kernicterus en el recién nacido. (1)	Se excreta por leche en bajas concentraciones. Debe evitarse la exposición en niños prematuros recién nacidos con hiperbilirrubinemia o G6PD. Pueden causar diarrea y erupciones en la piel de los lactantes expuestos. (1)
AMINOGLUCOSIDOS	AMIKACINA GENATMICINA	D	Se sospecha que los medicamentos que han causado o se puede esperar que causen una mayor incidencia de	Se excreta por leche en pequeñas cantidades, sin embargo, existen problemas potenciales existentes para el lactante como la modificación

			<p>malformaciones fetales humanas o daños irreversibles. Estos fármacos también pueden tener efectos farmacológicos adversos. Hay evidencia de la captación selectiva de aminoglucósidos por el riñón fetal, resultando en daño (probablemente reversible) a los nefrones inmaduros. El daño del octavo nervio craneal también ha sido reportado después de la exposición in útero a algunos de los amino glucósidos. Debido a su similitud química, todos los amino glucósidos deben considerarse potencialmente nefrotóxicos y ototóxicos para el feto. También debe señalarse que las concentraciones terapéuticas en sangre en la madre no se equiparan con la seguridad para el feto.</p>	<p>de la flora intestinal y efectos directos sobre el bebé. (1)</p>
	ESTREPTOMICINA	D	<p>Se ha observado ototoxicidad en lactantes de madres que habían recibido estreptomicina durante el embarazo. Sin embargo se ha descrito que éste antibiótico es menos nefrotóxico que otros aminoglucósidos. (2)</p>	<p>No se han observado efectos adversos en recién nacidos alimentados con leche materna de madres que estaban recibiendo estreptomicina, por lo que la <i>American Academy of Pediatrics</i> considera que es habitualmente compatible con la lactancia materna. (2)</p>
	NIFURTIMOX		<p>No existen datos sobre el uso de este medicamento en mujeres embarazadas, los estudios en animales han demostrado que hay toxicidad reproductiva. Su uso</p>	<p>Se excreta por leche materna en cantidades desconocidas, se debe evaluar riesgo/beneficio para suspender la lactancia o la ingesta de nifurtimox, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para</p>

		está contraindicado en el primer trimestre y para el segundo-tercer trimestre no se recomienda su utilización.	el niño y el beneficio de la terapia para la madre. Droga No Aprobada FDA, Si por ANMAT
	BENZNIDAZOL	No existen estudios por lo cual no se debe administrar durante el embarazo salvo en caso de necesidad urgente por enfermedad aguda o de reactivación por afectación del sistema nervioso central, miocarditis, etc.	No se recomienda su administración durante la lactancia materna NO APROBADA FDA (en proceso). Si por ANMAT

CONSIDERACION:

A partir del 30 junio de 2015 la FDA modifico el Formato de Etiquetado para Medicamentos y Productos Biológicos de Prescripción en Humanos, Embarazo y Lactancia, conocido como "Regla de Etiqueta en Embarazo y lactancia".

Este nuevo formato reemplaza a las categorías vigentes hasta ese momento, clasificadas como: A, B, C, D y X y lo incorpora dentro de la ficha técnica del producto medico bajo la denominación "Uso en Poblaciones Especificas".

El objetivo de este cambio es ayudar a los profesionales de atención médica a una mejor evaluación en el asesoramiento en cuanto al beneficio versus el riesgo en mujeres embarazadas y madres lactantes que necesitan tomar medicamentos.

Se aclara que este nuevo formato de etiquetado esta actualmente vigente para los productos que recibieron su aprobación por FDA para su comercialización en fecha posterior al 30 de Junio de 2015. Para todos aquellos medicamentos aprobados en fecha anterior a la referida, el cambio se realizara de manera gradual motivo por el cual hasta que se actualice toda esta información, es que consideramos de utilidad la tabla de medicamentos con su correspondiente categoría.

CONCLUSIONES

- Son pocos los fármacos antiinfecciosos que pueden considerarse seguros durante el embarazo, debiendo administrarse cuando son estrictamente necesarios, a las mínimas dosis efectivas y durante el menor tiempo posible.
- Las penicilinas son los fármacos que tiene mayor perfil de seguridad.
- Los cambios durante el embarazo afectan la farmacocinética de algunos antiinfecciosos, determinando la necesidad de ajustes posológicos.
- Considerar los fármacos consumidos con anterioridad en caso de confirmación de embarazo o lactancia
- Considerar a toda mujer en edad fértil como embarazada potencial en el momento de prescribir un fármaco
- Prescribir únicamente los fármacos absolutamente necesarios
- Restringir la prescripción de fármacos en el primer trimestre de gestación y las primeras semanas de lactancia
- Utilizar fármacos sobre los que existe experiencia a constatada sobre su seguridad. En caso de no ser posible, utilizar la alternativa farmacológica de menos riesgo potencial
- Evitar la utilización de nuevos fármacos sobre los que exista menor experiencia sobre su seguridad
- Evitar, siempre que sea posible, la polimedicación
- Informar sobre los peligros de la automedicación en estas etapas
- Vigilar la aparición de posibles complicaciones cuando se pauten un fármaco
- En el caso de la lactancia materna, preferir fármacos de vida media corta y tomarlos justo antes o después de dar el pecho. En caso de precisar fármacos de vida media larga, administrarlos antes del sueño largo del niño.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) FDA. Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>. Accessed October 3, 2016.
- 2) Australian Government. Department of Health. Therapeutic Goods Administration. Prescribing Medicine in Pregnancy database. <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database#classification>. Accessed November 18, 2016
- 3) Antonio Vallanoy Josep Maria Arnau. Antimicrobianos y Embarazo. *Enfermedades Infecc y Microbiol Clínica*. 2009;27(9):536–542
- 4) María Eugenia Lucas Huguet. Antiinfecciosos en el embarazo. *BIOMEDICINA*, 2012, 7 (1) | 6 - 15 | ISSN 1510-9747
- 5) Centro de Información de Medicamentos. Guía de uso de Medicamentos en Embarazo y Lactancia. <http://www.umaza.edu.ar/archivos>. Accessed November 18, 2016
- 6) Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J. Antibacterial Medication Use During Pregnancy and Risk of Birth Defects. National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(11):978-985
- 7) Kourtis A, Read J, Jamieson DJ. Review Article Pregnancy and Infection. *N Engl J Med* 2014; 370:2211-2218.
- 8) Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1638-43.
- 9) Roma E, Garcia J, Poveda J. Medicamentos y Embarazo. Informes de Evaluación de Teratogenia en el Primer trimestre de Embarazo. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat , 2007. 1ª Edición 2007
- 10) Ditte Mølgaard-Nielsen, Henrik Svanström; Mads Melbye. Association Between Use of Oral Fluconazole During Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion and Stillbirth. *JAMA*. 2016;315(1):58-67.
- 11) Nørgaard M, Pedersen L, Gislum M, et al. Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: a Danish population-based cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(1):172-176
- 12) Pfizer. Diflucan [product information]. <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=575>. Accessed 05 december, 2016-12-12
- 13) Marotta F, Tiboni GM. Molecular aspects of azoles-induced teratogenesis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010;6(4):461-482.
- 14) Orueta Sánchez, R, López Gil, M.J. Manejo de fármacos durante el embarazo. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2011; 35: 107-113
- 15) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- 16) Buhismschi C, Weiner C. Medications in pregnancy and lactation. Part 1. Teratology. *Obstet Gynecol*. 2009; 113: 166-188.

- 17) Buhismschi C, Weiner C. Medications in pregnancy and lactation. Part 2. Drugs with minimal or unknown human teratogenic effect. *ObstetGynecol.*2009; 113: 417-432.
- 18) Nahum G, Uhl K, Kennedy D. Antibiotic Use in Pregnancy and Lactation. What's and Is Not Known About Teratogenic and Toxic Risks. *Obstet Gynecol* 2006;107:1120–38)
- 19) Pilmis B, Jullien V, Sobel J. Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. *Antimicrob Chemother* 2015; 70:14–22.
- 20) Vlachadis N, Iliodromiti Z, Vrachnis N. Oral fluconazole during pregnancy and risk of birth defects. *New Engl J Med* 2013; 369 : 2061.
- 21) Shoai Tehrani M, de Fontbrune FS, Roth P, et al. Exposure to voriconazole in second and third trimesters of pregnancy: a case report. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57 : 1094–5
- 22) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- 23) Medicamentos y embarazo. Actualización. Información Farmacoterapéutica de la Comarca. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. 21 LIBURUKIA- Vol 21, Nro.7, 2013
- 24) Flory T. Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2017;189:E625-33.